

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS DESFECHOS DE
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA
DE PÂNCREAS POTENCIALMENTE RESSECÁVEL
ATENDIDOS NO A.C.CAMARGO CANCER CENTER ENTRE
2008 E 2018**

VICTOR HUGO FONSECA DE JESUS

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientadora: Dra. Maria Dirlei Ferreira de Sousa
Begnami**

Co-orientador: Dr. Wilson Luiz da Costa Jr.

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Jesus, Victor Hugo Fonseca

Análise retrospectiva dos desfechos de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável atendidos no A.C.Camargo Cancer Center entre 2008 e 2018 / Victor Hugo Fonseca de Jesus – São Paulo, 2019.

160p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientadora: Maria Dirlei Ferreira de Sousa Begnami

Descritores: 1. Neoplasias/Neoplasms. 2. Carcinoma Ductal Pancreático/diagnóstico/Carcinoma, Pancreatic Ductal/diagnosis. 3. Quimioterapia Adjuvante/Chemotherapy, Adjuvant. 4. Radioterapia Adjuvante/Radiotherapy, Adjuvant

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar o presente estudo a minha amada esposa Manuela, que sempre me deu forças e me estimulou a realização desta tarefa. Adicionalmente, dedico o mesmo a minha filha Laura, que todos os dias me inspira a ser um ser humano melhor. Dedico também este trabalho a minha mãe, por seu carinho e pelo contínuo estímulo ao hábito de estudar. Por fim, dedico este estudo a minha irmã, que me ajudou, através da convivência e das brincadeiras, a ser a pessoa que sou hoje.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer os meus orientadores, Dra. Maria Dirlei Ferreira de Souza Begnami e o Dr. Wilson Luiz da Costa Jr, pela dedicação e pela paciência durante o planejamento e a execução do projeto de mestrado. Adicionalmente, gostaria de agradecer também a Dra. Laura Carolina Lopez Claro pela realização da revisão da análise de resposta patológica ao tratamento neoadjuvante. Mais, agradeço também aos meus colegas no Departamento de Oncologia Clínica e de Cirurgia Abdominal pelo apoio na execução deste projeto. Por fim, reconheço a importância dos pacientes e de seus familiares na inspiração e na exequibilidade deste projeto.

RESUMO

Jesus VHF. **Análise retrospectiva dos desfechos de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável atendidos no A.C.Camargo Cancer Center entre 2008 e 2018.** São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

INTRODUÇÃO: O adenocarcinoma é o tumor maligno mais comum do pâncreas. Dados de tendências temporais apontam para um aumento substancial na incidência e, sobretudo, na mortalidade associadas à doença nas próximas décadas. Atualmente, o tratamento com intuito curativo pode ser oferecido apenas para os pacientes com doença potencialmente ressecável. Apesar dos avanços conseguidos nas últimas décadas com o emprego do tratamento quimioterápico adjuvante e da radioterapia, os desfechos dos pacientes continuam ruins, sendo necessário pensar em novas estratégias para otimizar a chance de cura destes doentes, como o uso de esquemas de quimioterapia mais potentes no cenário neoadjuvante. **OBJETIVOS:** O objetivo primário do trabalho foi descrever a população de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável atendidos no A.C. Camargo Cancer Center e seus desfechos. Como objetivos secundários, buscamos avaliar o papel do tratamento quimioterápico neoadjuvante e da radioterapia na sobrevida e na chance de recidiva. **DELINEAMENTO, CENÁRIO E PARTICIPANTES:** Este é um estudo retrospectivo, unicêntrico, baseado em dados rotineiramente coletados presentes nos prontuários eletrônicos. Através das ferramentas de busca dos programas MV2000/PAGU e RECRUIT, todos os pacientes com adenocarcinoma de pâncreas atendidos no A.C.Camargo Cancer Center entre 2008 e 2018 foram identificados. Após retirarem-se casos mal classificados e duplicados, foi possível chegar à população da base de dados. Foram elegíveis para o estudo os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas confirmado patologicamente, portadores de doença localizada potencialmente ressecável, com diagnóstico entre 01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2018 e submetidos a tratamento no A.C.Camargo Cancer Center. **INTERVENÇÕES:** Avaliou-se o impacto do tratamento quimioterápico neoadjuvante e da radioterapia nos desfechos de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas

potencialmente ressecável. **RESULTADOS:** A população do estudo é composta por 148 pacientes, 61 submetidos a cirurgia *upfront* e 87 tratados com terapia neoadjuvante. Pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante mais frequentemente apresentavam tumores *borderline* anatômico e localizados na cabeça/colo pancreático. Adicionalmente, eles também apresentavam maior chance de envolvimento linfonodal clínico e níveis mais elevados de CA 19-9 sérico nos exames de estadiamento. Todos os pacientes no braço de cirurgia *upfront* foram operados e 52 pacientes (59,8%) daqueles tratados com terapia neoadjuvante foram submetidos a cirurgia. Para os pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante, a taxa resposta radiológica (completa ou parcial) ao tratamento neoadjuvante foi de 26,4% (23 de 87). A taxa de resposta patológica maior (< 5% de células viáveis) foi de 13,4% (6 de 52). Para toda a população, na análise por intenção de tratar, a sobrevida global mediana de 23,9 meses (IC95% 17,1 - 33,9) e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 11,3 meses (IC95% 10,0 - 15,5). Nas análises de regressão de Cox, ECOG performance status (ECOG 2-3: HR = 3,34, IC95% 1,64 - 6,78) e ressecabilidade (tumor *borderline* anatômico: HR = 2,32, IC95% 1,24 - 4,33) foram as únicas variáveis associadas de maneira independente com o prognóstico. Não houve diferenças em sobrevida global conforme a estratégia de tratamento empregada. Pacientes submetidos a Radioterapia não experimentaram maior sobrevida global. No entanto, os dados sugerem maior tempo para recidiva locorregional naqueles submetidos a Radioterapia (p = 0,12). A taxa de complicações cirúrgicas letais foi de 3,3% (N = 2) para aqueles pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e 25% (N = 13) para aqueles que realizaram tratamento neoadjuvante. **CONCLUSÕES:** O presente estudo corrobora a factibilidade do tratamento neoadjuvante no tratamento do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável. Os pacientes tratados com cirurgia *upfront* experimentaram sobrevida acima da média histórica. Identificamos ainda demandas nesta população e oportunidades de melhorar ainda mais o desfecho nesta população de pacientes por meio de uma seleção mais rigorosa de pacientes e de modificações nas estratégias de tratamento hoje adotadas.

Palavras-chave: Neoplasias. Carcinoma Ductal Pancreático/diagnóstico. Quimioterapia Adjuvante. Radioterapia Adjuvante.

SUMMARY

Jesus VHF. **[Retrospective outcome analysis of patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma seen at A.C.Camargo Cancer Center from 2008 to 2018]**. São Paulo; 2019. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

INTRODUCTION: Adenocarcinoma is the most frequent malignant pancreatic tumor. Data based on temporal trends point to a substantial increase in both incidence and mortality attributed to pancreatic cancer in the decades to come. Currently, cure is only possible for those presenting potentially resectable disease. Despite the advances in patient management obtained through adjuvant chemotherapy and radiotherapy, patients' outcomes are still considered poor and new treatment strategies such as more active neoadjuvant chemotherapy regimens are needed in order to improve outcomes. **OBJECTIVES:** The primary aim was to describe the population of patients with the diagnosis of potentially resectable pancreatic adenocarcinoma treated at A.C.Camargo Cancer Center and their outcomes. Secondary aims were to evaluate of the impact of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in patients' chance of relapse and survival. **DESIGN, SETTING AND PARTICIPANTS:** This is a retrospective, unicentric study, based on routinely collected health data available in the electronic chart. Through the MV2000/PAGU and RECRUIT search engines, all patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma attending at least one visit at A.C.Camargo Cancer Center from 2008 to 2018 were identified. After excluding duplicated and misclassified cases, the database population was identified. Patients with the following characteristics were included: age 18 years and over, diagnosis of pathologically confirmed pancreatic adenocarcinoma, localized potentially resectable disease, diagnosis performed from January 1st, 2008 to December 31st, 2018 and treatment performed at A.C. Camargo Cancer Center. **INTERVENTIONS:** Our aim was to evaluate the role of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the outcomes of patients diagnosed with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. **RESULTS:** The study

population consists of 148 patients, 61 submitted to upfront surgery and 87 treated with neoadjuvant therapy. Patients given neoadjuvant treatment more often presented anatomical borderline tumors and had tumors located in the head/neck of the pancreas. Also, they had higher chance of clinically involved lymph nodes and higher serum CA 19-9 levels at staging. All patients in the upfront surgery underwent resection and 52 (59,8%) patients given neoadjuvant treatment were submitted to surgery. Among those treated with neoadjuvant therapy, radiological (complete or partial) response rate was 26,4% (23 among 87). Major pathological response rate (<5% of viable cells) was 13,4% (6 among 52). In the overall population, in the intent to treat analysis, median overall survival was 23.9 months (95%CI 17.1 - 33.9) and median progression-free survival was 11.3 months (95%CI 5.0 - 15.5). In Cox regression analyses, ECOG performance status (ECOG 2-3: HR = 3.34, 95%CI 1.64 - 6.78) and resectability (anatomical borderline: HR = 2.32, 95%CI 1.24 - 4.33) were the only independent prognostic variables. There were no differences in overall survival according to the employed treatment strategy. Patients treated with Radiotherapy did not survive longer. However, data suggest that treatment with Radiotherapy might be associated with increased time to locoregional relapse ($p = 0.12$). The rate of lethal surgical complications was 3.3% ($N = 2$) for those undergoing upfront surgery and 25% ($N = 13$) for those submitted to neoadjuvant treatment.

CONCLUSIONS: This study ratifies the feasibility of the neoadjuvant treatment in potentially resectable pancreatic cancer. Patients treated with upfront surgery experienced superior survival when compared to historical averages. We identified unmet needs in this population and opportunities to further improve the outcomes in this setting through a more rigorous patient selection and modifications in the currently adopted treatment strategies.

Key-words: Neoplasms. Carcinoma, Pancreatic Ductal/diagnosis. Chemotherapy, Adjuvant. Radiotherapy, Adjuvant

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	População do estudo neoadjuvante.....	57
Figura 2	Número de pacientes submetidos a cirurgia <i>upfront</i> ou tratamento neoadjuvante	65
Figura 3	Sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar (N = 148).....	79
Figura 4	Sobrevida global na população por intenção de tratar (N = 148)	80
Figura 5	Sobrevida livre de progressão na população por protocolo (N = 111)	82
Figura 6	Sobrevida livre de doença na população por protocolo (N = 111)	84
Figura 7	Sobrevida global na população por protocolo (N = 111)	85
Figura 8	Tempo para recidiva locorregional na população por protocolo (N = 111)	86
Figura 9	Gráfico acíclico direcionado rudimentar dos fatores prognósticos	87
Figura 10	Sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar (N = 148).....	95
Figura 11	Sobrevida global na população por intenção de tratar (N = 148)	96

Figura 12	Sobrevida livre de progressão na população por protocolo (N = 111)	97
Figura 13	Sobrevida livre de doença na população por protocolo (N = 111)	99
Figura 14	Sobrevida global na população por protocolo (N = 111)	100
Figura 15	Tempo para recidiva locorregional na população por protocolo (N = 111)	101
Figura 16	Evolução temporal da morbimortalidade pós-operatória de acordo com a Classificação de Clavien-Dindo	104
Figura 17	Sobrevida global conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49)	106
Figura 18	Sobrevida livre de progressão conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49)	107
Figura 19	Sobrevida livre de doença conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49)	107
Figura 20	Tempo para recidiva locorregional conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49)	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas da população do estudo.....	58
Tabela 2	Características clínicas da população do estudo.....	59
Tabela 3	Sintomas à apresentação clínica da população do estudo	60
Tabela 4	Características diagnósticas da população do estudo	61
Tabela 5	Exames de estadiamento realizados na população do estudo	62
Tabela 6	Características radiológicas e de estadiamento da população do estudo	63
Tabela 7	Características patológicas e laboratoriais da população do estudo	64
Tabela 8	Características do tratamento neoadjuvante da população do estudo	66
Tabela 9	Características e desfechos das cirurgias da população do estudo	67
Tabela 10	Características anatomopatológicas da população do estudo .	69
Tabela 11	Características do tratamento adjuvante da população do estudo	71
Tabela 12	Características da Radioterapia da população do estudo	72
Tabela 13	Taxa de resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante da população.....	73

Tabela 14	Taxa de resposta bioquímica (CA 19-9) ao tratamento neoadjuvante da população do estudo	74
Tabela 15	Taxas de resposta patológica ao tratamento neoadjuvante da população do estudo.....	76
Tabela 16	Taxas de mortalidade e complicações pós-operatórias	77
Tabela 17	Padrões e sítios de recidiva na população por protocolo do estudo	82
Tabela 18	Análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar (N = 121)	88
Tabela 19	Análise de fatores prognósticos para sobrevida global na população por intenção de tratar (N = 121)	89
Tabela 20	Análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de progressão na população por protocolo (N = 87)	90
Tabela 21	Análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de doença na população por protocolo (N = 87)	91
Tabela 22	Análise de fatores prognósticos para sobrevida global na população por protocolo (N = 87)	92
Tabela 23	Análise de fatores prognósticos para tempo para recidiva locorregional na população por protocolo	93
Tabela 24	Padrões e sítios de recidiva na população por protocolo do estudo	98
Tabela 25	Características dos pacientes que evoluíram a óbito após o tratamento cirúrgico	103

Tabela 26	Análise de fatores prognósticos para complicações pós-operatórias (N = 112)	105
Tabela 27	Características dos estudos de tratamento adjuvante.....	110
Tabela 28	Características dos estudos de tratamento neoadjuvante.....	112

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3D-CRT	Radioterapia Tridimensional Conformacional
5-FU	5-Fluorouracil
18-FDG	18-Fluor-deoxiglicose
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AMF	Doxorrubicina + Mitomicina + 5-Fluorouracil
ASA	<i>American Society of Anesthesiology</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CA 19-9	<i>Cancer antigen 19-9</i>
cN	Estadiamento N clínico
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
cT	Estadiamento T clínico
cTNM	Estadiamento TNM clínico
DTP	Duodenopancreatectomia
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FOLFIRINOX	5-Fluorouracil + Oxaliplatina + Leucovorin + Irinotecano
FOLFOX	5-Fluorouracil + Oxaliplatina + Leucovorin
GDP	Gastroduodenopancreatectomia
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICCAI	Índice de comorbidade de Charlson ajustado pela idade
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corpórea
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
IPMN	Neoplasia mucinosa intraductal papilífera
IPN	Invasão perineural
ISGPS	<i>International Study Group on Pancreatic Surgery</i>
IVL	Invasão vascular linfática
IVS	Invasão vascular sanguínea
MAR	<i>Missed at random</i>

NA	Não alcançado
PCC	Pancreatectomia corpocaudal
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons – tomografia computadorizada
pN	Estadiamento N patológico
pT	Estadiamento T patológico
pTNM	Estadiamento TNM patológico
PTT	Pancreatectomia total
QRT	Quimiorradioterapia
R0	Margens microscópicas livres
R1	Margens microscópicas comprometidas
RGH	Registro geral hospitalar
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Importância epidemiológica do câncer de pâncreas.....	1
1.2	Papel da cirurgia no tratamento da doença potencialmente ressecável.....	6
1.3	Fatores patológicos associados ao prognóstico do adenocarcinoma de pâncreas submetido a cirurgia	9
1.4	Papel da quimioterapia adjuvante no cenário da doença potencialmente ressecável	11
1.5	Papel da radioterapia adjuvante no cenário da doença potencialmente ressecável	21
1.6	Desvantagens do tratamento quimioterápico adjuvante	27
1.7	Tratamento neoadjuvante	31
1.8	Justificativa	40
1.9	Hipóteses.....	40
2	OBJETIVOS	42
2.1	Objetivo Primário	42
2.2	Objetivos Secundários	42
3	BENEFÍCIOS E RISCOS.....	43
4	MÉTODOS.....	44
4.1	Delineamento do estudo	44
4.2	Amostra	45
4.3	Pacientes	46
4.4	Variáveis	46
4.5	Desfechos.....	50
4.6	Análises post-hoc	52
4.7	Seguimento.....	53
4.8	Análise estatística	53
5	ANÁLISE DESCRITIVA	56
5.1	População do estudo	56
5.2	Características demográficas	57

5.3	Características clínicas	58
5.4	Apresentação clínica	59
5.5	Características radiológicas e patológicas.....	61
5.6	Características do tratamento neoadjuvante	64
5.7	Características do tratamento cirúrgico	66
5.8	Características anatomopatológicas	68
5.9	Características do tratamento adjuvante	70
5.10	Características da Radioterapia.....	71
6	DESFECHOS	73
6.1	Taxa de resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante	73
6.2	Taxa de resposta bioquímica (CA 19-9) ao tratamento neoadjuvante	74
6.3	Taxa de resposta patológica ao tratamento neoadjuvante	75
6.4	Taxas de morbidade e mortalidade do tratamento	76
6.5	Análise de sobrevivência	77
6.5.1	Papel do tratamento neoadjuvante	77
6.5.1.1	Análise por intenção de tratar.....	78
6.5.1.2	Análise por protocolo.....	80
6.5.1.3	Modelos prognósticos.....	87
6.5.2	Papel da Radioterapia	93
6.5.2.1	Análise por intenção de tratar.....	94
6.5.2.2	Análise por protocolo.....	96
6.6	Análises post-hoc	102
6.6.1	Óbitos pós-operatórios	102
6.6.2	Sobrevida conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante	105
7	DISCUSSÃO	109
8	CONCLUSÕES	132
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de coleta (Versão 1.3)

1 INTRODUÇÃO

1.1 IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DO CÂNCER DE PÂNCREAS

O adenocarcinoma é o tumor maligno mais comum do pâncreas, responsável por 85% das neoplasias malignas do órgão (BRUNETTI et al. 2018). Outros tumores menos frequentes incluem os tumores neuroendócrinos, os sarcomas e os linfomas. Nos últimos anos, esta doença vem chamando atenção de autoridades e da sociedade por conta do seu impacto epidemiológico crescente.

Em 2015, o câncer de pâncreas constituiu o décimo terceiro tumor mais frequente na população brasileira (FITZMAURICE et al. 2017). Nos Estados Unidos, estima-se que em 2019, os tumores malignos do pâncreas representem a décima neoplasia maligna mais comum na população (SIEGEL et al. 2019), com 56770 novos casos esperados para este ano. O câncer de pâncreas é a décima terceira neoplasia mais frequente em todo mundo, com 426 mil casos diagnosticados em 2015 (FITZMAURICE et al. 2017). No entanto, em alguns países como Ucrânia, Japão e Argentina, a doença constitui um problema de saúde mais importante, representando a sétima neoplasia mais incidente. Mais do que isso, dados europeus apontam para a possibilidade de subnotificação de casos e subestimação da real incidência

da doença, mesmo em países desenvolvidos com registros de câncer bem estruturados (FEST et al. 2017).

O adenocarcinoma de pâncreas habitualmente é uma doença de comportamento agressivo, cursando com altas taxas de letalidade. Mesmo com o todo o avanço testemunhado no campo da Oncologia nos últimos anos, o prognóstico da doença continua bastante desfavorável. Nos Estados Unidos demonstrou-se que entre todos os pacientes com câncer de pâncreas de um grande registro populacional (*Surveillance, Epidemiology and End Results-SEER*), o percentual de paciente vivos 5 anos após o diagnóstico foi de apenas 8% no período compreendido entre 2001 e 2010, cifra marginalmente superior àquela verificada na década de 1980 (4%) (SUN et al. 2014a).

No Brasil, o adenocarcinoma de pâncreas ocupou o sexto lugar entre os tumores que mais frequentemente levaram pacientes a óbito em 2015 (FITZMAURICE et al. 2017). Nos Estados Unidos, estima-se que 45750 pacientes venham a falecer em decorrência da doença em 2019, constituindo a terceira causa de óbito por câncer neste país (SIEGEL et al. 2019). Em 2015, o câncer de pâncreas representou a sétima causa mais comum de óbitos por câncer mundialmente, com 412 mil mortes (FITZMAURICE et al. 2017).

Os tumores malignos do pâncreas exócrino vêm assumindo nos últimos anos um papel mais importante na epidemiologia do câncer. Previsões baseadas em tendências temporais apontam para um impacto ainda maior da doença no futuro. Estudos epidemiológicos provenientes de países desenvolvidos projetam para 2030 um incremento de até 100% no número de novos casos de câncer de pâncreas (RAHIB et al. 2014; QUANTE et al. 2016).

Paralelamente, os mesmos estudos apontam para um aumento de até 70% do número de óbitos associado à doença. Dados do GLOBOCAN 2012 também sugerem aumento da incidência e da mortalidade da doença em escala global nas próximas décadas (ARE et al. 2016). No nosso país, o câncer de pâncreas também vem assumindo papel epidemiológico mais relevante, com aumentos da taxa de mortalidade padronizadas por idade (LUCAS et al. 2016) e da taxa de mortalidade proporcional por câncer nas últimas 3 décadas (Ministério da Saúde 2017).

Além disso, as neoplasias malignas do pâncreas vêm suplantando outros tumores como causa de anos absolutos de vida perdidos e de anos de vida perdidos padronizados por idade (FITZMAURICE et al. 2017). Nos últimos dez anos, a doença ganhou duas posições e atualmente ocupa o oitavo lugar na lista dos tumores malignos mais associados a anos de vida perdidos.

O aumento de importância do câncer de pâncreas em relação a outros tumores tem várias explicações. Primeiro, o câncer de pâncreas costuma ter uma fase de doença subclínica relativamente longa, e uma fase clínica de evolução rápida (YU et al. 2015a). Deste modo, a maior parte dos pacientes se apresenta com doença avançada. Estima-se que, ao diagnóstico, apenas cerca de 20% dos pacientes apresentam doença passível de extirpação cirúrgica (KAMISAWA et al. 2016), enquanto 50% dos pacientes apresentam doença metastática clinicamente detectada (OETTLE 2014). Adicionalmente, há evidências de que 90% dos pacientes com câncer de pâncreas apresentem metástases durante a evolução de sua doença (KAMISAWA et al. 2016).

Segundo, o benefício de estratégias de rastreamento identificado em outros tumores não foi reproduzido no adenocarcinoma de pâncreas. Apesar de alguns fatores de risco serem sabidos, os fatores causais da doença são insuficientemente conhecidos (ILICILIC 2016), o que impede a identificação adequada de pacientes de maior risco que constituam uma população a ser rastreada. Somado a isso, o conhecimento insuficiente sobre os fatores causadores da doença impede o desenvolvimento de estratégias voltadas à diminuição da exposição aos mesmos. Atualmente existe demonstração de benefício das estratégias de rastreamento para pacientes com história de câncer de pâncreas familiar (NGAMRUENGPHONGCANTO 2016), especialmente com mutações germinativas do gene CDKN2A (VASEN et al. 2016). No entanto estas alterações moleculares estão presentes em apenas 3-5% dos pacientes com câncer de pâncreas, minimizando o papel de estratégias de rastreamento em larga escala. Outro cenário em que o rastreamento está indicado é naqueles pacientes com lesões precursoras identificadas em exames de imagem, como as Neoplasias Mucinosas Intraductais (IPMN), por exemplo (TANAKA et al. 2012; TANAKA et al. 2006).

Terceiro, por mais que o diagnóstico da doença seja realizado precocemente, a doença costuma ter evolução agressiva. Mesmo com estratégias de rastreamento em populações de risco, a taxa de sobrevida global em 5 anos é apenas de 25% (VASEN et al. 2016). Além disso, há dados que demonstram que mesmo para tumores iniciais (≤ 2 cm) o prognóstico da doença ainda é bastante desfavorável, com taxas de sobrevida câncer-específica em 5 anos de apenas 40% para tumores ≤ 1 cm e de 20% para

lesões entre 1-2 cm (HUR et al. 2016). Estes dados são corroborados por simulações que demonstram que mesmo diagnósticos mais precoces possibilitados por eventuais estratégias de rastreamento podem não melhorar significativamente a sobrevida dos pacientes (CUCCHETTI et al. 2016).

Por último, enquanto grandes avanços foram realizados no tratamento de outros tumores, os desfechos dos pacientes com câncer de pâncreas ainda permanecem ruins, com poucas melhorias nas últimas 3 décadas (SUN et al. 2014a; MACEWAN et al. 2017,). Em outras doenças, esforços para identificação de alvos de tratamento levaram ao desenvolvimento e aprovação de drogas que levaram a claros benefícios para os pacientes. Infelizmente, o progresso no tratamento do câncer de pâncreas foi menos expressivo, com poucas drogas sendo incorporadas ao arsenal terapêutico, drogas estas sem uma real capacidade de modificar a história natural da doença (HAY et al. 2014). Espera-se que, com descobertas recentes sobre a biologia molecular do câncer de pâncreas (COLLISSON et al. 2011; MOFFITT et al. 2015; BAILEY et al. 2016; CONNOR et al. 2017), estes desfechos possam ser melhorados de maneira mais significativa.

1.2 PAPEL DA CIRURGIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA POTENCIALMENTE RESSECÁVEL

O tratamento cirúrgico constitui virtualmente a única estratégia com potencial curativo para o adenocarcinoma de pâncreas. Apesar de existirem raros casos de pacientes tratados clinicamente com sobrevida de longo prazo (≥ 5 anos) (OH et al. 2015), a cirurgia se apresenta como modalidade de tratamento fundamental no cenário da doença localizada. A despeito de ser a única modalidade de tratamento com potencial curativo, vale enfatizar que nem todos os pacientes com doença potencialmente ressecável (cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com câncer de pâncreas) (KAMISAWA et al. 2016) são submetidos a cirurgia. Estudos populacionais demonstram que apenas 29-47% dos pacientes com doença potencialmente ressecável são submetidos a cirurgia (BILIMORIA et al. 2007; RIALI et al. 2010; ABRAHAM et al. 2013; ENEWOLD et al. 2015; SHAPIRO et al. 2016). Fatores associados com falha em receber tratamento cirúrgico nesta situação incluem: idade avançada, sexo feminino, baixa condição socioeconômica, não ser casado, apresentar tumores maiores, não ser caucasiano e não apresentar plano de saúde (ENEWOLD et al. 2015, SHAPIRO et al. 2016).

Apenas dois estudos randomizados avaliaram o papel do tratamento cirúrgico no cenário da doença potencialmente ressecável. O primeiro estudo randomizou 56 pacientes com adenocarcinoma de cabeça de pâncreas com envolvimento vascular na razão de 1:1 para tratamento cirúrgico radical ou derivação cirúrgica, seguido de quimioimunoterapia locorregional em ambos

os braços (LYGIDAKIS et al. 2004). O desfecho primário deste estudo foi sobrevida global. Ganhos em relação a sobrevida foram observados para pacientes submetidos a tratamento cirúrgico radical, com uma redução do risco de óbito de 66% (HR = 0,34, IC95% 0,19-0,58, $p < 0,05$).

Outro pequeno estudo oriental comparou a sobrevida global de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas ressecável tratados cirurgicamente ou clinicamente (DOI et al. 2008). Neste trabalho, 42 pacientes foram randomizados para pancreatectomia ou para quimiorradioterapia definitiva com 5-Fluorouracil. Ficou demonstrado que o tratamento cirúrgico conferiu melhor sobrevida (HR=0,46, IC95% 0,22-0,92, $p=0,026$) em relação ao tratamento não-cirúrgico. Além disto, séries de casos e estudos de bases populacionais também sustentam o papel do tratamento cirúrgico no cenário da doença localizada (KENDAL 2015).

Uma meta-análise publicada em 2014 pela Cochrane confirmou o benefício em termos de sobrevida com a realização do tratamento cirúrgico radical (GURUSAMY et al. 2014). Críticas a respeito destes trabalhos são muitas, e incluem pequeno tamanho de amostra e eficácia limitada das estratégias alternativas de tratamento. Além disto, alguns trabalhos questionam o real benefício do tratamento cirúrgico e interrogam um potencial *lead time bias* (KENDAL 2015). Mais, por conta da maior morbimortalidade associada à cirurgia em idosos (CASADEI et al. 2014), alguns estudos sugerem que o benefício do tratamento cirúrgico radical nesta população seja reduzido (MARMOR et al. 2016). Apesar disto, a maior parte dos dados aponta para a cirurgia como a única modalidade de tratamento com potencial

curativo e ela vem sendo empregada como padrão do tratamento da doença potencialmente ressecável.

Com o desenvolvimento da técnica operatória, materiais cirúrgicos, seleção de pacientes e cuidados perioperatórios, a mortalidade e a morbidade do procedimento cirúrgico vêm melhorando. Dados recentes de um grande hospital terciário demonstram uma redução da mortalidade cirúrgica de cerca de 30% para menos de 1% no período compreendido entre 1970 e 2005 (WINTER et al. 2006). Desta forma, centros experientes realizam pancreatectomias com taxas de mortalidade cirúrgica abaixo de 5% e taxas de morbidade cirúrgica menores do que 40%. (ORR 2010) Infelizmente, tentativas adicionais de melhoria do desfecho dos pacientes ampliando a agressividade do procedimento cirúrgico não foram bem-sucedidas. Tanto ressecções estendidas (HARTWIG et al. 2014, SUN et al. 2014b) quanto linfadenectomias estendidas (DASARI et al. 2015; ORCI et al. 2015) não conseguiram demonstrar benefícios em termos de desfechos oncológicos (sobrevida global), embora ambas pareçam cursar com aumento da frequência de complicações cirúrgicas (HARTWIG et al. 2014).

A despeito do potencial de cura com a tratamento cirúrgico, fica claro, pela evidência da literatura, que os desfechos oncológicos são desfavoráveis quando esta modalidade de tratamento é utilizada isoladamente. Estudos da era pré-adjuvância apontam para taxas de sobrevida atuariais em 5 anos entre 3 e 18% (LONGMIRETRAVERSO 1981). Desta forma, modos de melhorar os desfechos dos pacientes foram tentados. Duas modalidades de tratamento

foram mais extensamente testadas: quimioterapia e radioterapia, ambas quase sempre no cenário adjuvante.

1.3 FATORES PATOLÓGICOS ASSOCIADOS AO PROGNÓSTICO DO ADENOCARCINOMA DE PÂNCREAS SUBMETIDO A CIRURGIA

Por conta da evolução desfavorável da maior parte dos pacientes acometidos por câncer de pâncreas tratados com cirurgia, esforços foram feitos com intuito de identificar fatores prognósticos laboratoriais e patológicos associados a uma pior evolução da doença. No cenário clínico, o marcador tumoral CA 19-9 apresenta importância prognóstica significativa, com níveis séricos mais elevados estando associados a uma pior evolução (BERGQUIST et al. 2016). Do ponto de vista anatomopatológico, entre os fatores prognósticos mais relevantes estão incluídos: presença de acometimento linfonodal, margem comprometida, tumor de alto grau e presença de invasão perineural e vascular (AKERBERG et al. 2016). Por conta de sua relevância, vale a pena pormenorizar o impacto prognóstico das duas primeiras condições.

A importância do acometimento linfonodal no adenocarcinoma de pâncreas localizado é notória. Atualmente este é considerado o fator prognóstico mais relevante na evolução da doença. A título ilustrativo, uma grande série recente de pacientes tratados na Europa identificou que a sobrevida global em 5 anos de pacientes sem linfonodos positivos para neoplasia é sensivelmente maior (39,8%) do que aquela de pacientes com

acometimento linfonodal (15,7%) (TARANTINO et al. 2017). Mais do que isso, o número de linfonodos acometidos traz informações prognósticas adicionais. A presença de 3 ou mais linfonodos (TARANTINO et al. 2017) ou 4 ou mais linfonodos (ALLEN et al. 2017) positivos para neoplasia parecem conferir um prognóstico particularmente ruim. Esta informação foi incorporada à nova edição do AJCC (8ª edição), onde o estadiamento N é subdividido em N1 (1-3 linfonodos) e N2 (≥ 4 linfonodos).

A papel prognóstico da margem cirúrgica, por outro lado, representa um tema mais controverso (ETHUNKOBY 2016). É sabido que ressecções que levam a doença residual macroscópica (R2) não trazem benefícios significativos em termos de sobrevida, de modo que as mesmas devam ser evitadas (GILLEN et al. 2012). As dúvidas pairam em relação à relevância prognóstica da margem microscópica (R1). A grande variabilidade verificada nas taxas de positividade de margem cirúrgica microscópica (10-84%) reflete a existência de diferentes protocolos de avaliação da margem. Este último fato possivelmente é responsável pelos achados conflitantes em termos prognósticos da margem cirúrgica microscópica. No entanto, há atualmente uma tentativa de padronização da avaliação da margem cirúrgica, de modo a considerar margem comprometida quando o tumor distar da extremidade da peça por um milímetro ou menos (BOCKHORN et al. 2014). Dados robustos recentes demonstram que desta forma, pode-se identificar diferenças em termos de sobrevida em pacientes apresentando margens negativas (> 1 mm, sobrevida global em 5 anos = 37,5%), margens exíguas (≤ 1 mm, sobrevida

global em 5 anos = 30,1%) e margens francamente positivas (acometimento direto, sobrevida global em 5 anos = 23,4 meses) (STROBEL et al. 2017).

1.4 PAPEL DA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CENÁRIO DA DOENÇA POTENCIALMENTE RESSECÁVEL

Os primeiros estudos a avaliar o papel do tratamento adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas sofreram com uma grande quantidade de limitações metodológicas. O primeiro destes estudos a ser publicado, o estudo Norueguês (BAKKEVOLD et al. 1993), randomizou 61 pacientes (47 com adenocarcinoma de pâncreas e 14 com adenocarcinoma ampular) submetidos a cirurgia do tumor primário na razão de 1:1 para tratamento com esquema AMF (Adriamicina, Mitomicina e 5-Fluorouracil) por 6 ciclos ou observação. O estudo objetivava avaliar o impacto do tratamento adjuvante na sobrevida global dos pacientes. Benefícios em termos de sobrevida global mediana (23 versus 11 meses, $p = 0,02$) e sobrevida atuarial em 2 anos ($p = 0,04$) foram constatados. Não se conseguiu demonstrar aumento da sobrevida atuarial em 5 anos ($p = 0,6$), denotando que provavelmente o tratamento conseguiu apenas postergar os óbitos (e as recidivas), sem aumentar o percentual de pacientes verdadeiramente curados da doença. Este trabalho pode ser criticado pelo número pequeno de pacientes, por misturar doenças de topografias semelhantes com prognósticos potencialmente distintos e utilizar regimes de tratamento que incluem drogas

sem comprovação de atividade significativa contra a doença (caso da Doxorubicina e da Mitomicina).

O segundo trabalho a ser publicado neste cenário randomizou igualmente 508 pacientes japoneses com tumores primários de pâncreas (n = 173), ampola de Vater (n = 56), vesícula biliar (n = 140) e colangiocarcinoma (n = 139) para tratamento adjuvante com esquema MF (Mitomicina e 5-Fluorouracil) ou observação (TAKADA et al. 2002). O desfecho primário foi sobrevida global. Na análise de toda a população, não foi constatado benefício para os pacientes submetidos ao tratamento adjuvante. De maneira semelhante, os pacientes portadores de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente curável também não se beneficiaram do tratamento adjuvante. Falhas metodológicas deste trabalho, como o grande número de sítios primários, a utilização de esquemas de quimioterapia com atividade reduzida contra esta doença (Mitomicina) e o recrutamento de pacientes submetidos a ressecções não curativas dificultam a análise do papel do tratamento adjuvante no câncer de pâncreas.

O papel do tratamento adjuvante com a combinação de 5-Fluorouracil e Cisplatina foi avaliado no estudo JSAP (KOSUGE et al. 2006). Neste, 89 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1, após serem submetidos ao tratamento cirúrgico de adenocarcinoma de pâncreas, a tratamento com este regime de quimioterapia por 2 ciclos ou observação. Esperava-se avaliar o impacto do tratamento na duração da sobrevida. O estudo falhou em demonstrar benefícios em sobrevida global e em taxa de recorrência. Estes resultados podem estar ligados a problemas no delineamento do estudo,

como o pequeno tamanho da amostra e a utilização de poucos ciclos de quimioterapia.

O primeiro grande estudo a avaliar o papel da quimioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas foi o ESPAC-1 (*European Study Group for Pancreatic Cancer – 1*) (NEOPTOLEMOS et al. 2004). Neste trabalho, 289 pacientes submetidos a cirurgia potencialmente curativa por adenocarcinoma de pâncreas foram randomizados, em um estudo fatorial 2x2, para receber quimioterapia adjuvante (5-Fluorouracil/Leucovorin no esquema Mayo por 6 meses), quimiorradioterapia (5-Fluorouracil como agente radiosensibilizante), a combinação dos tratamentos adjuvantes ou apenas observação. O objetivo do estudo era demonstrar o benefício do tratamento adjuvante na taxa de sobrevida em 2 anos. Este estudo conseguiu demonstrar de aumento da sobrevida atuarial em 2 anos (40% versus 30%) e da sobrevida global mediana com a utilização de quimioterapia adjuvante em relação à não realização da mesma (20,1 versus 15,5 meses). Uma redução de risco de óbito de 29% foi observada (HR = 0,71, IC95% 0,55-0,92; p = 0,009). Além disso, de acordo com a análise de subgrupos, este benefício parece se estender para todos os pacientes.

Resultados semelhantes foram identificados quando dados deste estudo foram compilados juntamente com versões semelhantes do seu protocolo pelo mesmo grupo de investigadores - ESPAC-1, ESPAC-1 *plus* e ESPAC-3(v1) (NEOPTOLEMOS et al. 2009). Observou-se uma diminuição de 30% no risco de óbito para aqueles pacientes que realizaram tratamento

adjuvante com 5-Fluorouracil/Leucovorin (HR = 0,70, IC95% 0,55-0,88; p = 0,003).

Os melhores desfechos com a utilização de Gencitabina no cenário da doença metastática (BURRIS et al. 1997) (em comparação com 5-Fluorouracil/Leucovorin) embasaram a avaliação desta droga no cenário adjuvante. O principal estudo a testar o papel do tratamento quimioterápico adjuvante com Gencitabina foi o estudo CONKO-001 (OETTLE et al. 2007). Neste, 368 pacientes submetidos a pancreatectomia foram randomizados na razão de 1:1 para realizar tratamento adjuvante com Gencitabina por 6 meses ou observação. O desfecho primário foi sobrevida global. Na publicação original, foram constatados benefícios em termos de sobrevida livre de doença mediana para os pacientes que realizaram quimioterapia adjuvante (13,4 meses versus 6,9 meses, p < 0,001). No entanto, benefícios em termos de sobrevida global não conseguiram ser demonstrados claramente (22,1 meses versus 20,2 meses, p = 0,06). Na atualização do estudo (OETTLE et al. 2013), manteve-se o benefício em sobrevida livre de doença (13,4 meses versus 6,7 meses para quimioterapia adjuvante e observação, respectivamente) e observou-se um aumento estatisticamente significativo na sobrevida global mediana (22,8 meses versus 20,2 meses, p = 0,01). Uma diminuição de 24% no risco de óbito foi verificada (HR=0,76, IC95% 0,61-0,95; p = 0,01). De maneira semelhante ao ESPAC-1, todos os subgrupos de paciente parecem se beneficiar do tratamento adjuvante com Gencitabina.

O papel da Gencitabina após o tratamento cirúrgico radical foi também avaliado na população oriental no estudo JSAP-2 (UENO et al. 2009). O grupo

cooperativo japonês randomizou 119 pacientes na proporção de 1:1 para tratamento adjuvante com Gencitabina por 3 meses ou observação. Esperava-se obter ganhos em sobrevida global no braço experimental. Benefícios em termos de sobrevida livre de doença (11,4 versus 5,0 meses, $p = 0,01$) foram identificados. Um aumento numérico em termos de sobrevida global também foi visto (22,3 versus 18,4 meses, $p = 0,19$), porém sem alcançar significância estatística. Desta forma, benefício definitivo em termos de sobrevida global não foi identificado. Isto ocorreu possivelmente por conta do pequeno tamanho de amostra e do tempo curto de tratamento adjuvante utilizado, já que hoje é sabido que completar o tratamento adjuvante (duração total de 6 meses) parece conferir reais ganhos aos pacientes (VALLE et al. 2014).

Dúvidas em relação ao melhor esquema de tratamento quimioterápico adjuvante (Gencitabina ou 5-Fluorouracil/Leucovorin) conduziram à realização do estudo ESPAC-3 (NEOPTOLEMOS et al. 2010). Neste, pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a tratamento cirúrgico com potencial curativo foram randomizados na razão de 1:1 para tratamento adjuvante por 6 meses com Gencitabina ou 5-Fluorouracil/Leucovorin (esquema Mayo). O estudo foi desenhado para avaliar a equivalência entre estes dois fármacos em termos de sobrevida global. Resultados semelhantes entre os dois braços em termos de sobrevida livre de progressão mediana (14,3 versus 14,1 meses, respectivamente) e sobrevida global mediana (23,6 versus 23,0 meses, respectivamente) atestam a equivalência terapêutica destas duas drogas no tratamento adjuvante dos

adenocarcinomas do pâncreas. As duas drogas apresentaram perfis de efeitos colaterais distintos, com maior toxicidade hematológica para a Gencitabina e maior toxicidade gastrointestinal (mucosite e diarreia) para o 5-Fluorouracil/Leucovorin. No entanto, um percentual maior de pacientes tratados com 5-Fluorouracil/Leucovorin experimentou efeitos adversos graves (14%), quando comparados com aqueles expostos a Gencitabina (7,5%). Por conta disto, os autores do trabalho sugerem que a Gencitabina seja escolhida como droga de eleição quando o tratamento adjuvante é realizado em monoterapia.

Meta-análises avaliaram o benefício do tratamento quimioterápico adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas (BOECK et al. 2007; BUTTURINI et al. 2008; LIAO et al. 2013; STOCKEN et al. 2005; YU et al. 2015b). Na mais importante delas, após ajuste da análise pela presença de doença linfonodal, benefício foi demonstrado em termos de sobrevida global com a utilização de 5-Fluorouracil adjuvante (HR = 0,65, IC 95% 0,49-0,84) e Gencitabina adjuvante (HR = 0,59, IC 95% 0,41-0,83) quando comparados com observação (LIAO et al. 2013). As outras meta-análises demonstraram benefício semelhante para a utilização de quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pâncreas submetidos a cirurgia.

Finalmente, séries baseadas em dados populacionais também suportam o conceito que o tratamento quimioterápico adjuvante melhora os desfechos dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a tratamento potencialmente curativo (BAKENS et al. 2016; BERGQUIST et al. 2017). No entanto, deve-se ter cuidados ao interpretar os dados de estudos

realizados em bases populacionais, já que os mesmos apresentam vieses de seleção significativos.

Desta forma, com todo o corpo de evidência disponível atualmente, o tratamento quimioterápico adjuvante é considerado o tratamento pós-operatório padrão. É recomendação vigente nos consensos mais importantes sobre o manejo da doença (DUCREUX et al. 2015; TEMPERO et al. 2017).

A esta altura, o tratamento quimioterápico adjuvante, seja ele realizado com Gencitabina ou com 5-Fluorouracil/Leucovorin já havia estabelecido seu papel no manejo de pacientes portadores de adenocarcinoma de pâncreas. No entanto, assim como visto anteriormente, os desfechos ainda permaneciam desfavoráveis, com sobrevidas globais medianas entre 20,1 e 23,6 meses e sobrevidas atuariais em 5 anos entre 20,7 e 21%. Novas estratégias foram pensadas na tentativa de melhorar os desfechos destes doentes.

Uma destas tentativas foi testar uma fluoropirimidina de administração oral, o S-1, no cenário adjuvante. Baseado em dados provenientes da doença metastática (UENO et al. 2013; OKUSAKA et al. 2017), testou-se a hipótese de que o S-1, fluoropirimidina de administração oral extensamente utilizada no oriente no tratamento de malignidades do trato gastrointestinal, seria não inferior à Gencitabina. No estudo JASPAC-1 (UESAKA et al. 2016), 385 pacientes com câncer de pâncreas foram randomizados na razão de 1:1 para receber tratamento adjuvante com S-1 ou Gencitabina. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global na população por protocolo. Após tempo de seguimento mediano de 40,6 meses, não apenas demonstrou-se que o S-1

era não inferior a Gencitabina, mas ficou claro também que o grupo de pacientes que realizou tratamento adjuvante com S-1 experimentou uma melhor evolução, com uma redução do risco de óbito de 43% (HR = 0,57, IC95% 0,44-0,72; $p < 0,0001$). Sobrevida global mediana de 46,5 meses foi alcançada com S-1 (versus 25,5 meses com Gencitabina). Aumento da sobrevida atuarial em 5 anos também foi observado para o grupo que recebeu a Fluoropirimidina oral (44,1%) em comparação ao grupo exposto a Gencitabina (24,4%). Benefícios também foram verificados para a sobrevida livre de recidiva mediana (22,9 meses para S-1 e 11,3 meses para Gencitabina), representando uma diminuição de 40% no risco de recidiva da doença (HR = 0,60 IC95% 0,47-0,76; $p < 0,0001$).

Definitivamente, os dados do estudo JASPAC-1 foram surpreendentes, alcançando resultados em termos de sobrevida global e sobrevida livre de recidiva não encontrados em nenhum outro estudo anteriormente. No entanto, deve-se ter cuidado em aceitar os resultados deste estudo como definitivos. Primeiramente, a população deste estudo era constituída por pacientes com doença de melhor prognóstico. Os pacientes deste estudo apresentavam melhor performance (ECOG 0) e menor frequência de envolvimento linfonodal (N1), marcador pós-operatório elevado e, possivelmente, de margens comprometidas (NEOPTOLEMOS et al. 2017) em relação a outros ensaios clínicos. Além disso, este estudo foi realizado apenas em pacientes orientais. Permanecem dúvidas a respeito da reprodutibilidade destes dados em pacientes ocidentais, já que diferenças no metabolismo do S-1 entre estas populações são conhecidas (KRASNIQI et al. 2015). Sendo assim, não se

sabe se estes resultados seriam reproduzidos caso o S-1 fosse testado em pacientes no Ocidente. Por último, mesmo em pacientes orientais esses ganhos não conseguiram ser replicados em um segundo estudo oriental, de menor tamanho amostral (SHIMODA et al. 2015). Nele, 57 pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para tratamento adjuvante com S-1 ou Gencitabina. O objetivo principal era avaliar possíveis diferenças na sobrevida livre de doença. Não foi detectada diferença estatisticamente significativa entre as duas drogas em relação a sobrevida livre de doença mediana, apesar da diferença numérica (14,6 meses para S-1 versus 10,5 meses para Gencitabina, $p = 0,18$). Resultados semelhantes também foram vistos em termos de sobrevida global. Desta forma, o tratamento adjuvante padrão para o adenocarcinoma pancreático continuou sendo a Gencitabina ou o 5-Fluorouracil, ambos de monoterapia.

Dados da doença metastática demonstravam sinergismo entre a Gencitabina e uma outra fluoropirimidina oral - Capecitabina - em termos de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global (SULTANA et al. 2007). No estudo ESPAC-4 (NEOPTOLEMOS et al. 2017), 732 pacientes submetidos a ressecção com potencial curativo foram randomizados na razão 1:1 para realizar tratamento com Gencitabina isoladamente ou com a combinação de Gencitabina com Capecitabina. O desfecho primário do estudo era sobrevida global. Após um tempo de seguimento mediano de 43,2 meses, observou-se um aumento da sobrevida global mediana no grupo de pacientes expostos ao tratamento combinado (28,0 meses versus 25,5 meses, $p = 0,032$). Foi constatada uma diminuição

do risco de óbito de 18% (HR = 0,82 IC95% 0,68-0,98; $p = 0,032$) para os pacientes tratados com Gencitabina mais Capecitabina, a despeito da ausência de ganhos em termos de sobrevida livre de recidiva. Atualmente este regime de tratamento é considerado um esquema padrão no tratamento adjuvante do adenocarcinoma de pâncreas (TEMPERO et al. 2017).

Mais recentemente foi publicado o dado mais animador no cenário de tratamento adjuvante do adenocarcinoma de pâncreas. Baseado nos ganhos expressivos em termos de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global vistos no cenário metastático com o esquema FOLFIRINOX (CONROY et al. 2011), o estudo PRODIGE 24 randomizou 493 pacientes na razão de 1:1 para tratamento com FOLFIRINOX modificado ou Gencitabina em monoterapia (CONROY et al. 2018). O desfecho primário do estudo foi sobrevida livre de doença. Após um seguimento mediano de 33,6 meses, a sobrevida livre de doença mediana do braço experimental foi de 21,6 meses versus 12,8 meses para o tratamento com Gencitabina (HR = 0,58 IC95% 0,46-0,73; $p < 0.001$). Além disto, houve um ganho significativo em termos de sobrevida. A sobrevida global mediana do grupo de pacientes tratados com FOLFIRINOX foi de 54,4 meses, enquanto que a sobrevida daqueles tratados com Gencitabina foi de 35,0 meses (HR = 0.64 IC95% 0.48-0.86; $p < 0.001$). Este estudo incluiu apenas pacientes abaixo de 80 anos com ECOG 0-1. Além disto, houve um aumento da frequência de eventos adversos graus 3 e 4 no braço de tratamento com FOLFIRINOX. Depreende-se desta forma, que este regime representa uma arma poderosa no tratamento adjuvante do

adenocarcinoma de pâncreas. No entanto o mesmo deve ser reservado àqueles com condições clínicas adequadas.

1.5 PAPEL DA RADIOTERAPIA ADJUVANTE NO CENÁRIO DA DOENÇA POTENCIALMENTE RESSECÁVEL

O papel do tratamento radioterápico após cirurgia potencialmente curativa para câncer de pâncreas é um tema controverso. Isso é fruto dos resultados conflitantes oriundos de estudos concebidos e conduzidos com falhas metodológicas importantes, que dificultam a interpretação dos dados.

O primeiro estudo randomizado a avaliar o papel da radioterapia adjuvante no adenocarcinoma de pâncreas foi o estudo GITSG 9173 (KALSERELLENBERG 1985). Quarenta e três pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para tratamento adjuvante com quimiorradioterapia (40 Gy divididos em dois cursos – *split course* – utilizando-se 5-Fluorouracil como agente radiossensibilizante) ou observação. Quimioterapia adjuvante era seguida por até dois anos (ou até recorrência da doença) nos pacientes submetidos ao tratamento com quimiorradioterapia. O desfecho primário do estudo era sobrevida global. Após um tempo de seguimento mediano após cirurgia de 5,5 anos, conseguiu-se demonstrar benefícios estatisticamente significativos em sobrevida global mediana para os pacientes submetidos a quimiorradioterapia adjuvante (20 versus 11 meses, $p = 0,03$). Está melhor evolução também foi verificada no maior percentual de pacientes vivos após 2 anos da cirurgia após tratamento adjuvante (42% versus 15%).

Adicionalmente, aumento significativo na sobrevida livre de doença também foi constatado (11 versus 9 meses, $p = 0,01$). Resultados semelhantes em termos de sobrevida foram identificados no estudo GITSG 9174 (Gastrointestinal Tumor Study Group 1987), em que pacientes elegíveis para tratamento no GITSG 9173 foram tratados fora da fase de randomização com quimiorradioterapia adjuvante após considerar-se que o benefício desta modalidade de tratamento era flagrante. Várias falhas podem ser relatadas neste estudo, como o pequeno tamanho da amostra, realização de testes de significância unicaudados, ausência de avaliação por intenção de tratar, uso de técnicas de radioterapia obsoletas (*split-course*) e utilização de quimioterapia adjuvante após quimiorradioterapia. Esta última falha impede conclusões definitivas a respeito do benefício do tratamento quimiorradioterápico adjuvante, já que não é possível afirmar se esse benefício se deu pela quimiorradioterapia, pela quimioterapia ou pela combinação das duas modalidades de tratamento.

O segundo ensaio clínico a avaliar o papel do tratamento radioterápico adjuvante foi o estudo EORTC 40891 (KLINKENBIJL et al. 1999). Neste, 218 pacientes com câncer de cabeça de pâncreas ou da região periampular foram randomizados para tratamento com quimiorradioterapia adjuvante (40 Gy divididos em dois cursos – *split course* – utilizando-se 5-Fluorouracil como droga radiossensibilizante) ou observação. O desfecho primário era sobrevida global. Ao final do estudo, foi constatado um aumento numérico de sobrevida global para pacientes com tumores de pâncreas submetidos a tratamento adjuvante com quimiorradioterapia (17,1 versus 12,6 meses), porém sem

alcançar significância estatística ($p = 0,09$). Além disso, quando a população geral do estudo foi avaliada, não foram verificados benefícios em termos de sobrevida livre de progressão com o tratamento pós-operatório. Novamente, por conta de problemas metodológicos não se conseguiu demonstrar adequadamente o papel da radioterapia neste cenário. Inclusão de pacientes com tumores da mesma topografia com comportamentos biológicos potencialmente distintos (e número insuficiente de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas), além da utilização de modalidades de radioterapia antiquadas, entre outros, dificultam a avaliação dos dados. A sugestão de benefício numérico com a utilização de radioterapia, associada a um número de pacientes insuficientes para refutar a hipótese nula não nos permite descartar completamente o papel da radioterapia neste cenário.

O estudo seguinte, o ESPAC-1, teve como delineamento um fatorial 2x2 em que pacientes eram ou não tratados com quimioterapia ou quimiorradioterapia adjuvantes. Conforme descrito acima, este trabalho conseguiu mostrar ganhos em termos de sobrevida global com a utilização de quimioterapia adjuvante. No entanto os resultados a respeito do tratamento quimiorradioterápico foram desanimadores (NEOPTOLEMOS et al. 2004). Além de não se conseguir demonstrar benefício com a adição da quimiorradioterapia (40 Gy divididos em dois cursos – *split course* – utilizando-se 5-Fluorouracil como agente radiossensibilizante), a análise demonstrou um possível malefício, com diminuição da sobrevida global mediana (15,9 versus 17,9 meses, $p = 0,05$) nos pacientes tratados com quimiorradioterapia adjuvante. Neste ensaio clínico, nem mesmo em pacientes com margens

comprometidas conseguiu-se demonstrar benefícios com o uso da radioterapia adjuvante (NEOPTOLEMOS et al. 2001).

No entanto, estes dados devem ser interpretados com cuidado. Primeiro, o desenho fatorial não nos permite tirar conclusões definitivas a respeito dos resultados deste estudo (CHOTI 2004). Segundo, o valor do teste de significância estatística é limítrofe, reforçando a ideia de que, a princípio, o estudo deveria ser repetido. Terceiro, o racional biológico para um pior desfecho para pacientes submetidos a radioterapia é desconhecido, podendo-se cogitar apenas que a piora dos desfechos seja resultado do aumento de toxicidade associado à quimiorradioterapia (CHOTI 2004). Quarto, assim como em outros trabalhos, técnicas ultrapassadas de radioterapia foram empregadas. Quinto, 30% dos pacientes randomizados para receber radioterapia receberam doses inferiores a 40 Gy ou não receberam radioterapia, configurando um número elevado de desvios de protocolo. Por último, altas taxas de recidiva locorregional (62%), acima do encontrado em outros estudos, foram relatadas neste estudo, levantando dúvidas a respeito da qualidade do tratamento cirúrgico destes pacientes.

Outro estudo randomizado a avaliar o papel do tratamento radioterápico adjuvante em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas foi o EORTC 40013/FFCD 9203/GERCOR (VAN LAETHEM et al. 2010). Neste trabalho de fase II, 90 pacientes submetidos a cirurgia com potencial curativo foram randomizados na razão de 1:1 para tratamento adjuvante com Gencitabina por 4 ciclos ou quimioterapia adjuvante com Gencitabina por 2 ciclos seguida de quimiorradioterapia (50,4 Gy associados a Gencitabina

semanal). Após um tempo de seguimento mediano de pelo menos 30,7 meses, não foi possível demonstrar benefícios em termos sobrevida global ou sobrevida livre de doença com a incorporação da radioterapia ao tratamento adjuvante do câncer de pâncreas. A adesão ao protocolo foi considerada adequada pelos autores (73,3% e 80% para braço de quimiorradioterapia e braço de quimioterapia exclusiva, respectivamente). Apesar do pequeno número de pacientes e da duração inadequada do tratamento quimioterápico adjuvante, este estudo soma-se aos outros em não conseguir descrever benefícios do tratamento radioterápico adjuvante.

O último estudo a avaliar o papel da radioterapia adjuvante foi o ensaio clínico conduzido pelo Grupo Cooperativo de Oncologia de Taiwan (CHANG et al. 2018). Neste estudo randomizado de fase III, 147 pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para receber seis ciclos de quimioterapia adjuvante com Gencitabina ou três ciclos de Gencitabina seguidos de quimiorradioterapia baseada em Gencitabina seguida de mais três ciclos de Gencitabina. O desfecho primário foi sobrevida livre de recidiva. Após um tempo mínimo de seguimento de 2 anos, não foram observadas diferenças em termos de sobrevida livre de recidiva (HR = 0.96 IC95% 0.67-1.37; $p = 0.80$) ou sobrevida global (HR = 1.07 IC95% 0.74-1.55; $p = 0.73$). Além disto, não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de recidiva local (17,6% para o grupo de pacientes tratados com quimioterapia adjuvante exclusiva e 15,1% para aqueles tratados com quimiorradioterapia; $p = 0,68$). Apesar do número pequeno de pacientes, este estudo apresentou resultados

semelhantes aos anteriores, novamente falhando em demonstrar ganhos em termos de sobrevida com o uso da radioterapia adjuvante.

Os dados de estudos individuais são confirmados por meta-análises de estudos randomizados (BUTTURINI et al. 2008; REN et al. 2012; STOCKEN et al. 2005; LIAO et al. 2013). Em nenhuma delas conseguiu-se demonstrar benefícios em sobrevida global com a utilização de tratamento quimiorradioterápico adjuvante, mesmo com a compilação de dados de um número maior de pacientes. Notadamente, em um destes trabalhos, que focou no potencial benefício do tratamento radioterápico adjuvante conforme a margem cirúrgica, foi evidenciado um potencial benefício da quimiorradioterapia nos pacientes com margem de ressecção microscopicamente comprometida (R1) (BUTTURINI et al. 2008).

No entanto, nem todos os dados disponíveis apontam para uma ausência de benefício da radioterapia. Dados provenientes de estudos realizados fora de cenários controlados parecem contradizer os achados dos estudos randomizados realizados até o presente momento. Por exemplo, análises realizadas na *Clínica Mayo* e no Hospital Johns Hopkins demonstram benefício significativo da adição de quimiorradioterapia em termos de sobrevida global (CORSINI et al. 2008; HERMAN et al. 2008). Estes resultados são reforçados por análises de dados multi-institucionais que novamente revelam benefício significativo da utilização da quimiorradioterapia adjuvante em termos de sobrevida global (HSU et al. 2010; MORGANTI et al. 2014). Além disso, estudos de base populacional também apontam para o papel do tratamento quimiorradioterápico adjuvante, especialmente em

pacientes com doença linfonodal presente ou tumor T3 de acordo com AJCC 7ª edição (RUTTER et al. 2015).

Desta forma, apesar de haver evidências de que a radioterapia adjuvante diminua o risco de recidiva local (PARIKH et al. 2016), o benefício em termos de sobrevida global é controverso. Esta dúvida deve ser sanada apenas com os resultados do estudo de fase III RTOG 0848 (NCT 01013649), que está avaliando o papel da incorporação do tratamento radioterápico durante o último mês do tratamento adjuvante de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas.

1.6 DESVANTAGENS DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO ADJUVANTE

Apesar dos avanços obtidos com a realização do tratamento adjuvante com Gencitabina e/ou Fluoropirimidina, os desfechos ainda permanecem bastante desfavoráveis. Sobrevidas globais medianas variando entre 20,1 e 28,0 meses (NEOPTOLEMOS et al. 2004, 2017; OETTLE et al. 2013) e sobrevidas atuariais em 5 anos entre 20,7 e 24,4% (NEOPTOLEMOS et al. 2004; OETTLE et al. 2013; UESAKA et al. 2016) ainda descrevem um impacto pequeno da quimioterapia adjuvante na história natural da doença tratada cirurgicamente. Esses números ainda são bastante modestos quando comparados aos avanços obtidos em outras doenças neoplásicas.

Outro ponto importante se refere ao fato de que os estudos randomizados selecionam pacientes aptos para realização do tratamento

adjuvante. É possível que a população dos estudos clínicos não represente exatamente o geral de pacientes em uma população (MITCHELL et al. 2015). Na vida real, um percentual elevado de pacientes sequer consegue iniciar o tratamento quimioterápico adjuvante. Em centros de grande volume de tratamento de pacientes com câncer de pâncreas, 26-38% dos pacientes submetidos a cirurgia não iniciam tratamento adjuvante. Esse número é ainda maior quando se avalia centros fora do cenário acadêmico, podendo-se alcançar cifras tão altas quanto 50% (MOKDAD et al. 2017). Dentre os fatores mais importantes associados com a impossibilidade de iniciar o tratamento quimioterápico adjuvante estão: status de performance (ECOG 2-3), cirurgia de urgência (ALOIA et al. 2007), idade e complicações pós-operatórias (MAYO et al. 2012; WU et al. 2014).

Não é apenas a incapacidade de iniciar tratamento que tem um potencial deletério nos desfechos dos pacientes. A incapacidade de terminar o tratamento também parece ter um impacto prognóstico adverso. Análise retrospectiva do estudo ESPAC-3 demonstra que a falha em completar o tratamento adjuvante é um dos fatores prognósticos mais importantes para pacientes com câncer de pâncreas submetidos a cirurgia e a quimioterapia adjuvante (VALLE et al. 2014). Mesmo em populações selecionadas, como em estudos clínicos, as taxas de sucesso em completar a quimioterapia adjuvante estão situadas entre 50% e 65% (NEOPTOLEMOS et al. 2004, 2010, 2017; OETTLE et al. 2007, UESAKA et al. 2016). Apesar de pouco se saber a respeito dos fatores associados a uma maior chance de falha em terminar o tratamento adjuvante, a ocorrência de complicações pós-

operatórias (como infecção de ferida operatória), status nutricional prejudicado, transfusão sanguínea intra-operatória e estadio avançado (AJCC 7ª edição IIb-III) parecem estar envolvidos (AKAHORI et al. 2016).

Uma outra falha do tratamento adjuvante é desconsiderar o alto percentual de pacientes que experimentam progressão de doença precocemente. Estudos retrospectivos revelam que entre 15-37% dos pacientes experimentam progressão de doença ainda durante a quimioterapia adjuvante ou em até 6 meses após a cirurgia (FISCHER et al. 2012; PAHK 2015; LABORI et al. 2016; AKAHORI et al. 2016; XIA et al. 2016). Além disso, 36-51% dos pacientes apresentam recidiva de doença precoce (recidiva em 12 meses ou menos após a cirurgia do tumor primário, conforme o grupo japonês) (YAMAMOTO et al. 2014; NISHIO et al. 2017; GROOT et al. 2018). Mesmo nos estudos randomizados, cerca de 42% dos pacientes experimentam recidiva de doença até um ano após o diagnóstico (NEOPTOLEMOS et al. 2004, OETTLE et al. 2007). Muitos são as condições associadas a um risco maior de recidiva precoce, no entanto, CA 19-9 elevado, margem comprometida, doença linfonodal e grau histológico mais alto (FISCHER et al. 2012; NISHIO et al. 2017) são frequentemente citados como fatores de risco.

Finalmente, não apenas o risco de recidiva precoce existe, mas também risco de mortalidade precoce. Utilizando um corte de 12 meses para definir mortalidade precoce após a cirurgia, sabe-se através de dados retrospectivos que cerca de 32% dos pacientes submetidos a cirurgia potencialmente curativa para adenocarcinoma pancreático morrem

precocemente (HSU et al. 2012; KWAK et al. 2014). Mesmo no cenário controlado, com pacientes selecionados, 27,5% dos pacientes irão a óbito antes de completar um ano da cirurgia (OETTLE et al. 2007). Mais do que isso, entre 7% e 9,4% dos pacientes (KWAK et al. 2014; SOHAL et al. 2015) estarão mortos em até 6 meses a partir da data da cirurgia ou do diagnóstico. Fatores associados ao risco de mortalidade precoce incluem: idade, comorbidades, tamanho do tumor (> 3 cm), grau de diferenciação, pancreatectomia total e invasão vascular linfática (HSU et al. 2012; KWAK et al. 2014). Assim, um percentual elevado de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresenta sobrevida global inferior à mediana reportada para pacientes com doença irresssecável (SUKER et al. 2016) (cerca de 24 meses) e até mesmo metastática (CONROY et al. 2011; SINGHAL et al. 2014) (cerca de 11 meses), situações essas em que o uso de novos regimes de quimioterapia é rotineiro.

Desta forma, muitos dos pacientes submetidos a cirurgia inicialmente não colhem benefícios desta modalidade de tratamento e claramente outra estratégia de tratamento deve ser desenvolvida e testada. Em paralelo, há uma dificuldade em estabelecer quais são os fatores preditivos mais importantes para uma evolução ruim no curto prazo com intuito de selecionar estes pacientes para modalidades alternativas de tratamento. Estudos diferentes estabeleceram diferentes fatores de risco, impossibilitando a criação de critérios claros de estratificação de risco. Mais, alguns dos critérios considerados como preditivos de pior evolução só podem ser avaliados adequadamente no pós-operatório, como margem cirúrgica e grau de

diferenciação. A exceção parece ser a dosagem de CA 19-9 ao diagnóstico (na ausência de dilatação de vias biliares). Este é um exame de fácil acesso que se mostrou um marcador prognóstico importante em pacientes submetidos a cirurgia (KATZ et al. 2010; BERGQUIST et al. 2016). Desta forma, em algumas instituições atualmente, utiliza-se esta variável para selecionar pacientes para estratégias de tratamento quimioterápico pré-operatório.

Todos estes fatores justificaram a avaliação de estratégias de tratamento que incorporam a quimioterapia (com ou sem radioterapia) neoadjuvante.

1.7 TRATAMENTO NEOADJUVANTE

O tratamento neoadjuvante vem sendo incorporado no manejo de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas localizado durante a última década. O mesmo possui algumas potenciais vantagens em relação ao sequenciamento habitual de tratamento. Primeiro, a chance de êxito em completar o tratamento quimioterápico proposto parece ser superior quando comparado com o tratamento adjuvante (TZENG et al. 2014c). Segundo, há uma possibilidade de evitar cirurgias complexas em pacientes com doenças de características biológicas desfavoráveis e que apresentam uma chance de progressão elevada imediatamente após a cirurgia (TZENG et al. 2012). Esta seleção também é aplicável àqueles pacientes idosos ou com comorbidades significativas que apresentam um risco mais elevado de morbimortalidade

associado ao procedimento cirúrgico (TZENG et al. 2014b). Terceiro, pelo alto potencial metastático da doença, acredita-se que a realização de tratamento quimioterápico mais precocemente pode combater micrometástases mais cedo e evitar a disseminação da doença posteriormente. Espera-se também que, com a diminuição do tumor causada pelo tratamento neoadjuvante, consiga-se uma frequência menor de margens comprometidas, levando desta forma a uma melhora dos desfechos dos pacientes. É previsto que esquemas de tratamento mais ativos possam ser utilizados no cenário neoadjuvante (exemplo: FOLFIRINOX) com uma tolerabilidade maior do que no cenário adjuvante. Desta forma, muitas são as potenciais vantagens do uso do tratamento neoadjuvante em pacientes submetidos a tratamento do adenocarcinoma de pâncreas.

No entanto, a evidência inicial para utilização da neoadjuvância no adenocarcinoma de pâncreas é desapontadora. O primeiro estudo randomizado de fase II a avaliar o papel da incorporação de tratamento neoadjuvante em pacientes com doença ressecável (GOLCHER et al. 2015) falhou em demonstrar benefícios em termos de sobrevida global. Neste trabalho, 73 pacientes foram randomizados em proporções equivalentes para tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia baseada em Gencitabina ou cirurgia *upfront*. Os dois braços foram submetidos a tratamento adjuvante com Gencitabina por 6 meses. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global. O estudo foi encerrado precocemente por baixo recrutamento de pacientes e, após um tempo de seguimento mediano de 61 meses, não foi observado benefício algum em termos de sobrevida global ou tempo para

progressão com o acréscimo do tratamento neoadjuvante. Obviamente, além do pequeno tamanho da amostra, uma grande crítica a este estudo diz respeito à ausência de um esquema de quimioterapia com maior atividade sistêmica. Isso se explica pelo fato que na época em que o estudo foi concebido, os dados da atividade do FOLFIRINOX na doença metastática ainda não haviam sido publicados e havia baixa expectativa de benefício com os esquemas disponíveis. Outro problema se refere ao fato de não haver uma comparação direta entre estratégias de tratamento adjuvante ou neoadjuvante, tendo sido avaliado apenas o benefício da incorporação da quimiorradioterapia neoadjuvante ao esquema de tratamento padrão até então. Outro estudo italiano, de delineamento semelhante, também foi fechado precocemente por baixo recrutamento (CASADEI et al. 2015). Dados relativos à sobrevida global não estão disponíveis. No entanto, no pequeno número de pacientes do estudo, a adição de quimiorradioterapia neoadjuvante não foi capaz de aumentar a taxa de ressecção R0 (desfecho primário do estudo). Este estudo, assim como o estudo anterior sofreu com problemas metodológicos significativos, impedindo que o mesmo demonstre de maneira clara qual o papel do tratamento neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas.

Três estudos que se seguiram trouxeram evidências mais sólidas a respeito do papel do tratamento neoadjuvante em pacientes com doença ressecável ou *borderline*. No estudo de fase II/III coreano, 58 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas *borderline* anatômico foram randomizados na razão 1:1 para realizar quimiorradioterapia neoadjuvante baseada em

Gencitabina ou cirurgia de início (JANG et al. 2018). Em ambos os braços, tratamento com Gencitabina por 6 ciclos pós-operatórios era realizado. O desfecho primário do estudo era a taxa de sobrevida atuarial em 2 anos. Houve um aumento na taxa de ressecção R0 (51,8% versus 26,1%; $p = 0,004$) e na taxa de sobrevida atuarial em 2 anos (40,7% versus 26,1%; $p = 0,028$) para o braço que realizou quimiorradioterapia neoadjuvante. A sobrevida global mediana também foi maior nos pacientes submetidos a neoadjuvância (21 versus 12 meses. Apesar do pequeno tamanho amostral, este foi o primeiro estudo clínico a demonstrar benefícios significativos com a realização de tratamento neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas.

O segundo estudo randomizado a demonstrar resultados interessantes foi o estudo holandês (VAN TIENHOVEN et al. 2018). Neste ensaio clínico, 246 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas ressecável ou *borderline* anatômico foram alocados aleatoriamente na razão de 1:1 para realizar tratamento neoadjuvante com um ciclo de Gencitabina neoadjuvante, seguido de quimiorradioterapia baseada em Gencitabina, seguido de mais um ciclo de Gencitabina ou cirurgia de início. No braço de tratamento adjuvante, os pacientes eram submetidos a 4 ciclos de quimioterapia adjuvante, enquanto que os pacientes submetidos a cirurgia de início realizavam 6 ciclos de Gencitabina. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global por intenção de tratar. Em uma avaliação inicial com dados de sobrevida ainda não totalmente maduros, o uso de quimiorradioterapia neoadjuvante mostrou ganhos em termos de sobrevida global (HR = 0,74; $p = 0,074$). Além disto, foi evidenciado benefícios significativos em termos de sobrevida livre de doença

(HR = 0,71; p = 0,023), sobrevida livre de metástase a distância (HR = 0,71; p = 0,013) e sobrevida livre de recidiva locorregional (HR = 0.55; p = 0,002) para aqueles submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante. O tratamento neoadjuvante esteve associado a uma taxa maior de ressecção R0 (63 versus 31%). Além disso, para os pacientes que foram operados com margens R0/1 (91 pacientes tratados com cirurgia de início e 72 pacientes tratados com quimiorradioterapia neoadjuvante), a diferença em termos de sobrevida global mediana foi expressiva (42,2 versus 16,8 meses), favorecendo o braço de tratamento neoadjuvante.

O estudo randomizado mais recente demonstrou benefícios significativos em sobrevida em um grupo de pacientes exclusivamente com doença ressecável (UNNO et al. 2019). No estudo japonês de fase II/III Prep-02/JSAP-05, 362 pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para tratamento com 2 ciclos de Gencitabina mais S-1 neoadjuvantes (ciclos de 3 semanas) seguidos de cirurgia e mais 6 meses de S-1 adjuvante ou cirurgia *upfront* seguida de 6 meses de S-1 adjuvante. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global. O braço de tratamento neoadjuvante experimentou sobrevida global estatisticamente superior ao braço de tratamento de cirurgia *upfront* (36,7 meses versus 26,6 meses; p = 0,015). Este estudo não encontrou diferenças em termos de taxa de ressecção e taxa de ressecção R0 entre os dois braços. Este foi mais um estudo randomizado que atesta o benefício do tratamento neoadjuvante, agora numa população composta exclusivamente por pacientes com doença ressecável.

No momento vários outros estudos randomizados estão sendo conduzidos para se descobrir o papel do tratamento neoadjuvante no câncer de pâncreas: NEOPA (NCT 01900317), NorPACT-1 (NCT 02919787), NEONAX (NCT 02047513), NEPAFOX (NCT 02172976) e PANACHE01 (NCT 02959879). Aguardam-se ansiosamente os resultados destes estudos para melhor identificar o papel do tratamento neoadjuvante no manejo do adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

Enquanto os resultados destes trabalhos não estão disponíveis, deve-se analisar criticamente os dados já publicados para avaliar quais pacientes podem ser escolhidos para tratamento neoadjuvante. As modalidades de tratamento a serem empregadas no cenário neoadjuvante, assim como o seu sequenciamento, ainda continuam sendo motivo de controvérsia. Alguns autores sugerem ausência de benefício do acréscimo de quimioterapia à quimiorradioterapia no cenário neoadjuvante (EVANS et al. 2008). O único estudo randomizado desenhado para avaliar esta situação foi fechado precocemente por baixo recrutamento e incluía apenas pacientes com tumores de ressecabilidade limítrofe - ECOG 2100 (LANDRY et al. 2010). Estas opiniões vão em sentido contrário a análises recentes que mostram que, no cenário neoadjuvante, a radioterapia teria a capacidade apenas de diminuir a chance de recidiva locorregional, sem interferências positivas na sobrevida global (CLOYD et al. 2016; LUTFI et al. 2017). O papel da quimioterapia neoadjuvante é reforçado por dados que mostram que quando esquemas mais ativos são utilizados, há evidência de que a quimioterapia neoadjuvante exerça um impacto significativo em termos de sobrevida global (CLOYD et al.

2017a; PALMER et al. 2007). Dados animadores utilizando-se quimioterapia perioperatória sem radioterapia foram publicados recentemente. Em experiência preliminar de estudo de fase II de tratamento com FOLFIRINOX perioperatório (total de 8 ciclos) em pacientes com doença ressecável, sobrevida global mediana de 34,0 meses e sobrevida livre de doença de 12,8 meses foram evidenciadas em pacientes que completaram tratamento neoadjuvante (DE W. MARSH et al. 2018). Desta forma, enquanto o papel da quimioterapia pré-operatória vem crescendo nos últimos anos, dúvidas ainda pairam sobre o potencial benefício do tratamento radioterápico nesta população de pacientes. Aguarda-se os resultados de estudos em andamento no cenário adjuvante, como o RTOG 0848 (NCT 01013649), e no cenário neoadjuvante, especificamente em pacientes com tumores de ressecabilidade anatômica limítrofe (*borderline*), como o PRODIGE 44 (NCT 02676349), ALLIANCE 021501 (NCT 02839343) e PANC0015 (NCT 01926197), para melhor elucidar-se melhor o papel da radioterapia neste contexto.

Desta forma, estudos mais recentes vêm avaliando o papel do tratamento neoadjuvante incorporando uma fase de quimioterapia sistêmica seguida ou não de quimiorradioterapia. Apesar de dados randomizados ainda não estarem disponíveis, os resultados alcançados em estudos de fase II são animadores. Utilizando-se protocolos de neoadjuvância (PALMER et al. 2007; HEINRICH et al. 2008; VARADHACHARY et al. 2008; MOTOI et al. 2013; O'REILLY et al. 2014; KATZ et al. 2016; MURPHY et al. 2018) foram obtidas sobrevidas globais medianas entre 15,9 e 37,7 meses. No entanto, quando se observa a população que foi submetida ao tratamento cirúrgico, as sobrevidas

globais medianas sobem consideravelmente. Apesar de necessitarem confirmação, estes resultados sugerem melhores desfechos para aqueles que foram submetidos a tratamento quimioterápico neoadjuvante/perioperatório e que conseguiram ser operados em relação àqueles tratados com a estratégia tradicional de cirurgia primária seguida de tratamento adjuvante.

Dados de estudos uni-institucionais e de bases populacionais também reforçam o papel do tratamento neoadjuvante. Sobrevidas globais medianas entre 43,4 e 44,9 meses foram reportadas para pacientes tratados com quimioterapia e/ou quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia em grandes centros americanos (CHRISTIANS et al. 2016; CLOYD et al. 2017a). Análises de bases de dados populacionais também sugerem melhorias em termos de sobrevida quando o tratamento neoadjuvante é empregado (MIRKIN et al. 2016; MOKDAD et al. 2017). Apesar destes estudos de bases de dados populacionais apresentarem vieses de seleção (BERGQUIST et al. 2016) e de imortalidade (LAIHU 2017), os resultados sugerem ao menos uma melhor seleção de pacientes (TZENG et al. 2012; OH et al. 2014), evitando-se assim procedimentos cirúrgicos mórbitos em pacientes cuja história natural da doença sofra um impacto insignificante por parte desta modalidade de tratamento.

Existe menos controvérsia a respeito do papel do tratamento neoadjuvante em paciente considerados de ressecabilidade anatômica limítrofe (*borderline*) (KATZ et al. 2014; VARADHACHARY et al. 2015a). Estudos demonstram aumento da taxa de ressecção R0 quando tratamentos neoadjuvante são utilizados neste cenário (TANG et al. 2016). Por conta da

maior atividade do FOLFIRINOX no cenário metastático, esse esquema é atualmente o mais estudado nesta situação. Em estudos retrospectivos, estratégias de tratamento baseadas neste regime de quimioterapia claramente aumentam a taxa de ressecção R0 em comparação a controles históricos (PETRELLI et al. 2015). Dados de estudos prospectivos demonstram a factibilidade deste tratamento, com toxicidades manejáveis em sua maioria (VARADHACHARY et al. 2015b; KATZ et al. 2016; MURPHY et al. 2018). A evidência preliminar de efetividade oriunda destes trabalhos prospectivos, juntamente com o resultado expressivo do tratamento adjuvante com FOLFIRINOX no estudo PRODIGE 24, ratificam o papel do tratamento neoadjuvante com FOLFIRINOX em pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

Assim, um papel crescente do tratamento neoadjuvante está sendo reportado na literatura. Aguarda-se o resultado de ensaios clínicos randomizados para que essa promessa se traduza em melhoria dos cuidados dos pacientes com câncer de pâncreas.

1.8 JUSTIFICATIVA

O número crescente de novos casos de câncer de pâncreas, assim como a alta letalidade da doença fazem com que o estudo desta doença se torne de extrema importância. Uma análise aprofundada dos pacientes com doença localizada potencialmente ressecável nos permite aprimorar o tratamento dos pacientes que, na atual conjuntura, possuem doença passível

de cura. Isso se dá primeiramente através da avaliação de eventuais fatores prognósticos de evolução desfavorável (no curto prazo), orientando-nos no sentido de alterações nas estratégias de tratamento destes pacientes. Secundariamente, o impacto de diferentes modalidades e sequenciamentos de tratamento pode ser analisado, de modo a entender, em nossa população de pacientes, qual seria a melhor forma de trata-los.

1.9 HIPÓTESES

Uma das análises do projeto diz respeito a descrição das características e dos desfechos dos pacientes com diagnóstico de câncer de pâncreas potencialmente ressecável avaliados no A.C.Camargo Cancer Center. Desta forma, no que tange a esta análise, não há uma hipótese formal a ser testada.

As outras análises se referem a inferências relacionadas aos desfechos dos pacientes. Na primeira delas, especula-se que existam associações entre alguns fatores prognósticos adversos e evoluções clínicas desfavoráveis. Espera-se encontrá-los através de métodos estatísticos de regressão. Adicionalmente, pressupõe-se que a realização de tratamento quimioterápico neoadjuvante/perioperatório esteja associado a melhorias em termos de sobrevida global. De maneira semelhante, admite-se que a utilização de tratamento radioterápico (neoadjuvante ou adjuvante) exerça efeito positivo em termos de recidiva local. Assim, espera-se encontrar diferenças significativas em cada uma destas análises.

Como este trabalho se trata de uma análise retrospectiva de toda a população de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas que preencheram os critérios de inclusão do estudo (abaixo), nenhum teste estatístico formal de hipótese foi concebido a priori.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever as características e os desfechos dos pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável tratados no A.C.Camargo Cancer Center.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o papel de diferentes estratégias de tratamento nos desfechos dos pacientes. Duas estratégias serão comparadas:

- Comparação de desfechos entre pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante/perioperatório e tratamento cirúrgico seguido de quimioterapia adjuvante;
- Comparação de desfechos entre pacientes submetidos a tratamento radioterápico (neoadjuvante ou adjuvante) e pacientes não submetidos a tratamento radioterápico;
- Além disso, outro objetivo secundário do trabalho é realizar uma avaliação dos fatores prognósticos adversos em pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

3 BENEFÍCIOS E RISCOS

Dentre os benefícios da realização deste trabalho está a possibilidade de caracterizar melhor a população de pacientes com o diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecado atendidos no A.C.Camargo Cancer Center. Assim pode-se identificar necessidades que este grupo apresente, com posteriores ações no sentido de melhorias. Além disso, a identificação dos fatores prognósticos pode nos ajudar futuramente a modificar tratamento conforme características dos pacientes. Mais, comparações entre estratégias de tratamento podem gerar hipóteses sobre quais são as melhores sequências e modalidades de tratamento a serem utilizadas, com o objetivo de melhorar os desfechos dos pacientes.

Um dos riscos deste trabalho retrospectivo está associado à potencial perda de confidencialidade dos dados. No entanto, durante a coleta de dados e a análise dos mesmos, os nomes dos pacientes não serão utilizados. Assim, há o compromisso de minimizar ao máximo a possibilidade de perda de confidencialidade destas informações. Outro risco advindo de estudos retrospectivos está ligado à não publicação dos dados e possível contribuição para geração de viés de publicação. Assim, os pesquisadores se comprometem a dar andamento à publicação dos dados e à geração de conhecimento que possa ser utilizado posteriormente na melhoria dos cuidados dos pacientes acometidos por câncer de pâncreas, independentemente dos resultados encontrados.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo (coorte retrospectiva), unicêntrico, de iniciativa do investigador, baseado em dados de saúde rotineiramente coletados provenientes do prontuário eletrônico (*software* MV2000/PAGU, A.C.Camargo Cancer Center). Ele cumpre as prerrogativas preconizadas pelo critério FINER para realização de pesquisa clínica (HULLEY S 2013). O mesmo também preenche os pré-requisitos descritos na literatura a respeito de coleta de dados retrospectivos (GILBERT et al. 1996; GEARING et al. 2006; VASSARHOLZMANN 2013). Para a concepção e execução do estudo, foram seguidas as recomendações de medicina baseada em evidência para relatoria de estudos observacionais RECORD (BENCHIMOL et al. 2015) e STROBE (VON ELM et al. 2007). Estes dados de saúde rotineiramente coletados têm como intuito o cuidado assistencial dos pacientes. Assim sendo, eles são colocados no sistema por residentes (de Oncologia Clínica, Cirurgia Abdominal ou Radioterapia) ou por médicos assistentes com formação completa nestas mesmas áreas. A coleta dos dados foi realizada apenas por um investigador (VHFJ), na tentativa de maximizar a concordância no preenchimento das fichas de coleta. A coleta dos dados se deu entre janeiro de 2018 e agosto de 2019.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP do A.C.Camargo Cancer Center sob o número 2426/17. Originalmente, o estudo foi planejado para incluir pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável diagnosticados entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2016. No entanto, com intuito de aumentar o tamanho amostral e a capacidade de avaliar desfechos substitutos (*surrogate outcomes*), optamos por incluir pacientes com este mesmo diagnóstico nos anos de 2017 e 2018. Esta emenda foi encaminhada ao CEP do A.C.Camargo Cancer Center e à Pós-graduação da Fundação Antônio Prudente em agosto de 2019.

4.2 AMOSTRA

Utilizando-se como critério de busca o termo “CID-10 C25”, as bases de dados Sistema MV2000/PAGU (01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2018) e RECRUIT (01 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2018) foram pesquisadas. Após serem retirados os pacientes duplicados (por RGH e por nome), 972 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas foram diagnosticados entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2018. Excluídos os pacientes com doença localmente avançada ou metastática, a população de base de dados (BENCHIMOL et al. 2015) a ser examinada consiste de 324 pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pâncreas em estágio inicial (doença potencialmente ressecável).

4.3 PACIENTES

Entre os critérios de inclusão estão: idade maior ou igual a 18 anos, diagnóstico comprovado histologicamente/citologicamente de adenocarcinoma/carcinoma pouco diferenciado de pâncreas, doença potencialmente ressecável (ressecável ou *borderline anatômico*) e diagnóstico realizado entre 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2018. Pacientes portadores de tumores com seguintes histologias foram incluídos: adenocarcinoma ductal, adenocarcinoma acinar, carcinoma indiferenciado (pleomórfico ou de células gigantes semelhantes a osteoclasto), adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma não especificado (NOS) e carcinoma adenoescamoso.

Entre os critérios de exclusão encontram-se: diagnóstico de carcinomas de características neuroendócrinas ou serosas, doença localmente avançada irressecável ou metastática, ausência de comprovação histopatológica de adenocarcinoma/carcinoma de pâncreas, diagnóstico de outro tumor maligno até 5 anos antes do diagnóstico do tumor pancreático e tratamento cirúrgico realizado fora do A.C.Camargo Cancer Center.

4.4 VARIÁVEIS

As variáveis coletadas foram divididas em variáveis demográficas, variáveis clínico-laboratoriais, variáveis patológicas, variáveis de tratamento e

variáveis de desfechos. Abaixo, segue a lista das variáveis coletadas (para mais informações, vide Apêndice).

Variáveis demográficas: iniciais, RGH, sexo, data de nascimento, estado civil.

Variáveis clínico-laboratoriais: ECOG performance status ao diagnóstico, ASA ao diagnóstico, presença de comorbidades, lista de comorbidades (sumarizada pelo Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade - ICCAI (CHARLSON et al. 1994)), diabetes mellitus, tabagismo, presença de sintomas, motivo que levou ao diagnóstico, dor abdominal, perda de peso, icterícia, diarreia, peso, altura, métodos diagnóstico (cirurgia primária, Eco-endoscopia, biópsia guiada por TC, entre outros), data de diagnóstico (data do primeiro exame anatomopatológico confirmando a doença), sítio da lesão, exames de estadiamento (TC/RM de abdômen, PET-CT, Eco-endoscopia, laparoscopia estadiadora), estadiamento clínico T (AJCC 8ª edição), diâmetro do tumor (mm), estadiamento clínico N (AJCC 8ª edição), *borderline* anatômico (envolvimento de tronco celíaco, envolvimento da artéria hepática, envolvimento da artéria mesentérica superior, envolvimento da veia mesentérica superior, envolvimento da veia porta ou envolvimento de outros vasos) (ISAJI et al. 2018), *borderline* biológico (CA 19-9 maior do que 500, doença linfonodal clínica ou imagens suspeitas para metástases (TZENG et al. 2012), *borderline* clínico, descrição do motivo de *borderline* clínico (idade ≥ 70 anos, perda de peso $\geq 10\%$ nos últimos 6 meses, ECOG ≥ 2 , doença pulmonar obstrutiva crônica, IAM ou angina nos últimos 6 meses, história de AVC, ascite ou varizes de esôfago, sepse pré-operatória

(TZENG et al. 2014b), CA 19-9 ao diagnóstico, citologia oncológica da laparoscopia estadiadora. Foram considerados linfonodos clinicamente comprometidos aqueles com diâmetro maior ou igual a 10 mm na TC/RM de abdômen ou aqueles descritos como neoplásicos na Eco-endoscopia. A avaliação da variável *borderline* anatômico foi realizada conforme o laudo do exame de imagem ou a descrição anotada do exame de imagem de acordo com os seguintes critérios: tumores com contato vascular venoso ou com contato vascular arterial $< 180^\circ$ (para artéria mesentérica superior e tronco celíaco) ou qualquer grau de contato vascular com a artéria hepática comum sem envolvimento da artéria hepática própria foram considerados como tumores *borderline* anatômicos. Os níveis séricos de CA 19-9 foram considerados independentemente dos níveis séricos de bilirrubina.

Variáveis patológicas: biópsia positiva antes do tratamento, subtipo histológico, margem cirúrgica, localização da margem positiva, invasão perineural, invasão vascular linfática, invasão vascular sanguínea, grau histológico, estadiamento patológico T (AJCC 8ª edição), tamanho do tumor (mm), estadiamento patológico N (AJCC 8ª edição), número de linfonodos ressecados, número de linfonodos positivos, extravasamento capsular. A descrição da margem foi realizada conforme o relatório anatomopatológico, e não houve revisão dos casos para avaliação das margens conforme o novo critério (BOCKHORN et al. 2014).

Variáveis de tratamento: realização de cirurgia, motivo da não realização de cirurgia, data da cirurgia, tipo de cirurgia, tipo de acesso (laparotomia ou laparoscopia), reconstrução vascular, tipo de reconstrução

vascular(BOCKHORN et al. 2014), ressecção multivisceral, tipo de ressecção multivisceral, tratamento neoadjuvante, quimioterapia neoadjuvante, tipo de quimioterapia neoadjuvante, data de início da quimioterapia neoadjuvante, data de término da quimioterapia neoadjuvante, número de ciclos de quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante, tipo de quimioterapia adjuvante, data de início de quimioterapia adjuvante, data de término de quimioterapia adjuvante, número de ciclos de quimioterapia adjuvante, radioterapia, momento da radioterapia, dose da radioterapia, modalidade de radioterapia e quimioterapia radiosensibilizante. Consideramos o tratamento adjuvante completo (nos casos de cirurgia *upfront*) quando a quimioterapia pós-operatória foi realizada por pelo menos seis meses e consideramos o tratamento neoadjuvante completo quando foram realizados pelos menos quatro meses de quimioterapia perioperatória mais (químio-)radioterapia neoadjuvante ou pelo menos seis meses de quimioterapia perioperatória na ausência de (químio-)radioterapia neoadjuvante.

Variáveis de desfechos: resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante, CA 19-9 ao término do tratamento neoadjuvante (valor mais baixo - nadir), percentual de células viáveis após tratamento neoadjuvante, mortalidade pós-operatória em 30 dias, mortalidade pós-operatória em 90 dias, grau de complicação pós-operatória (de acordo com classificação de Clavien-Dindo (DINDO et al. 2004)), recidiva, data da recidiva, recidiva local, data da recidiva local, padrão de recidiva (locorregional, sistêmica, ou ambos), sítios de recidiva (fígado, peritônio, pulmão, linfonodo, ossos, outros sítios), segundo tumor primário de pâncreas, progressão de doença, data da

progressão de doença, evento de sobrevida livre de doença, data do evento de sobrevida livre de doença, óbito, data do óbito ou último seguimento, causa do óbito (de acordo com comissão de óbito do A.C.Camargo Cancer Center). A resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante levou em consideração apenas a variação do tamanho do tumor primário, não se avaliando eventuais variações no tamanho de linfonodos clinicamente envolvidos. O percentual de células viáveis foi determinado por um patologista sênior especialista em patologia do Trato Digestivo (LCLC) por meio de revisão anatomopatológica realizada especificamente para este trabalho (50 de 52 pacientes submetidos a cirurgia após tratamento neoadjuvante). Pela natureza retrospectiva do estudo, não foi realizado nenhum protocolo específico de análise macroscópica da peça cirúrgica visando a avaliação do percentual de células viáveis.

A ficha de coleta e detalhes a respeito da operacionalização das variáveis podem ser encontrados no Apêndice 1.

4.5 DESFECHOS

As variáveis de desfecho citadas acima serão utilizadas para calcular os seguintes desfechos:

Taxa de resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante: percentual de pacientes alcançando resposta completa ou parcial por RECIST após tratamento neoadjuvante (EISENHAUER et al. 2009);

Taxa de resposta bioquímica ao tratamento neoadjuvante: percentual de pacientes com diminuição CA 19-9 $\geq 25\%$ em relação ao valor inicial (KO et al. 2005; LOCKER et al. 2006; DUFFY et al. 2010);

Taxa de resposta patológica ao tratamento neoadjuvante: percentual de pacientes com $< 5\%$ de células viáveis na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante (LEE et al. 2016);

Taxas de mortalidade pós-operatória em 30 e 90 dias: percentual de pacientes que foram a óbito em até 30 ou 90 dias da cirurgia, respectivamente;

Sobrevida livre de progressão: tempo entre diagnóstico da doença e primeira progressão ou recidiva da doença ou segundo primário (pâncreas) ou óbito (ou último atendimento em caso de ausência de desfechos) (BONNETAIN et al. 2014);

Tempo para recidiva locorregional: tempo entre a cirurgia e a primeira recidiva local ou regional (ou último atendimento em caso de ausência de desfechos);

Sobrevida livre de doença (apenas naqueles sem doença): tempo entre a cirurgia e a recidiva da doença ou segundo primário ou óbito (ou último atendimento em caso de ausência de desfechos);

Sobrevida global: tempo entre diagnóstico da doença e óbito (ou último atendimento em caso de ausência de desfechos) (BONNETAIN et al. 2014).

Os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram calculados na população por intenção de tratar e na população por protocolo (submetidos a cirurgia e sem achado de doença metastática no relatório anatomopatológico da cirurgia). Os desfechos de tempo para recidiva

locorregional e sobrevida livre de doença foram calculados apenas na população por protocolo. Para o desfecho tempo para recidiva locorregional, os pacientes que experimentaram recidiva sistêmica isolada como primeira manifestação da recaída da doença foram censurados na data da recidiva sistêmica.

Os desfechos do tipo tempo para evento foram comparados entre os grupos que realizaram cirurgia *upfront* ou tratamento neoadjuvante e entre os grupos que realizaram ou que não realizaram Radioterapia.

4.6 ANÁLISES *POST-HOC*

Por conta de sua relevância para o trabalho, duas análises *post-hoc* foram incluídas no relatório final:

Análise exploratória de fatores preditores de complicações pós-operatórias (Clavien-Dindo 0-II vs. Clavien-Dindo IIIA-IVB vs. Clavien-Dindo V) de acordo com regressão logística multinomial ordinal utilizando as seguintes variáveis preditoras: idade, ASA ao diagnóstico, ECOG performance status, Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade, quimioterapia neoadjuvante, radioterapia neoadjuvante, tipo de cirurgia (gastroduodenopancreatectomia ou duodenopancreatectomia ou pancreatectomia total vs. pancreatectomia corpo-caudal), reconstrução vascular e ressecção multivisceral;

Prognóstico conforme presença ou não de resposta patológica maior ao tratamento neoadjuvante (< 5% de células viáveis).

4.7 SEGUIMENTO

Pacientes em tratamento ativo compareceram a consultas habitualmente a cada 2 a 4 semanas. Pacientes em seguimento sem evidência de doença foram vistos a cada 3 meses nos primeiros 2 anos, 6 meses do terceiro ao quinto ano e anualmente após o quinto ano. Pacientes em que houve perda de seguimento foram incluídos na análise e considerados censurados na data do último atendimento.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis categóricas tiveram suas frequências analisadas através de cálculo de razões simples e representadas através de tabelas de contingência. As mesmas foram comparadas entre diferentes subgrupos de pacientes utilizando-se o teste do Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis numéricas foram representadas por sua mediana (e respectivo intervalo interquartil - IIQ). Comparações de variáveis numéricas entre dois diferentes subgrupos de pacientes foram realizadas pelo teste U de Mann-Whitney. Os intervalos de confiança para proporções foram calculados de acordo com o método de Clopper-Pearson. Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudados, admitindo-se o limiar de significância estatística de 0,05.

Para as variáveis do tipo tempo para evento (sobrevida global, sobrevivida livre de progressão, sobrevivida livre de doença e tempo para recidiva

locorregional), pacientes que não desenvolveram o evento até a data do último seguimento foram censurados. Estas mesmas variáveis foram representadas graficamente através do método de Kaplan-Meier. As curvas geradas foram comparadas através do teste de log-rank (não ajustado). O tempo de seguimento mediano foi calculado através do Método de Kaplan-Meier reverso. Possíveis fatores prognósticos foram explorados em análise univariada realizada através do método de regressão de Cox (COX 1972). Um gráfico acíclico direcionado rudimentar construído a partir de dados prognósticos conhecidos (BILICI 2014) serviu para gerar modelos multivariados para as variáveis do tipo tempo para evento (com exceção de tempo para recidiva locorregional, que por conta do pequeno número de eventos foi analisado apenas na regressão univariada). Nestes modelos, a estratégia de terapia (cirurgia upfront vs. tratamento neoadjuvante) foi incluída como variável de entrada forçada. Além disto por conta do número modesto de pacientes, não será realizada seleção de variáveis - todas as variáveis avaliadas nos modelos univariados foram incorporadas no modelo final. A proporcionalidade de risco foi avaliada através do método de resíduos de *Schoenfeld* (SCHOENFELD 1982; GRAMBSCH 1994). Variáveis que não satisfizeram o pressuposto de proporcionalidade de risco foram retiradas do modelo ou colocadas como variáveis estratificadoras.

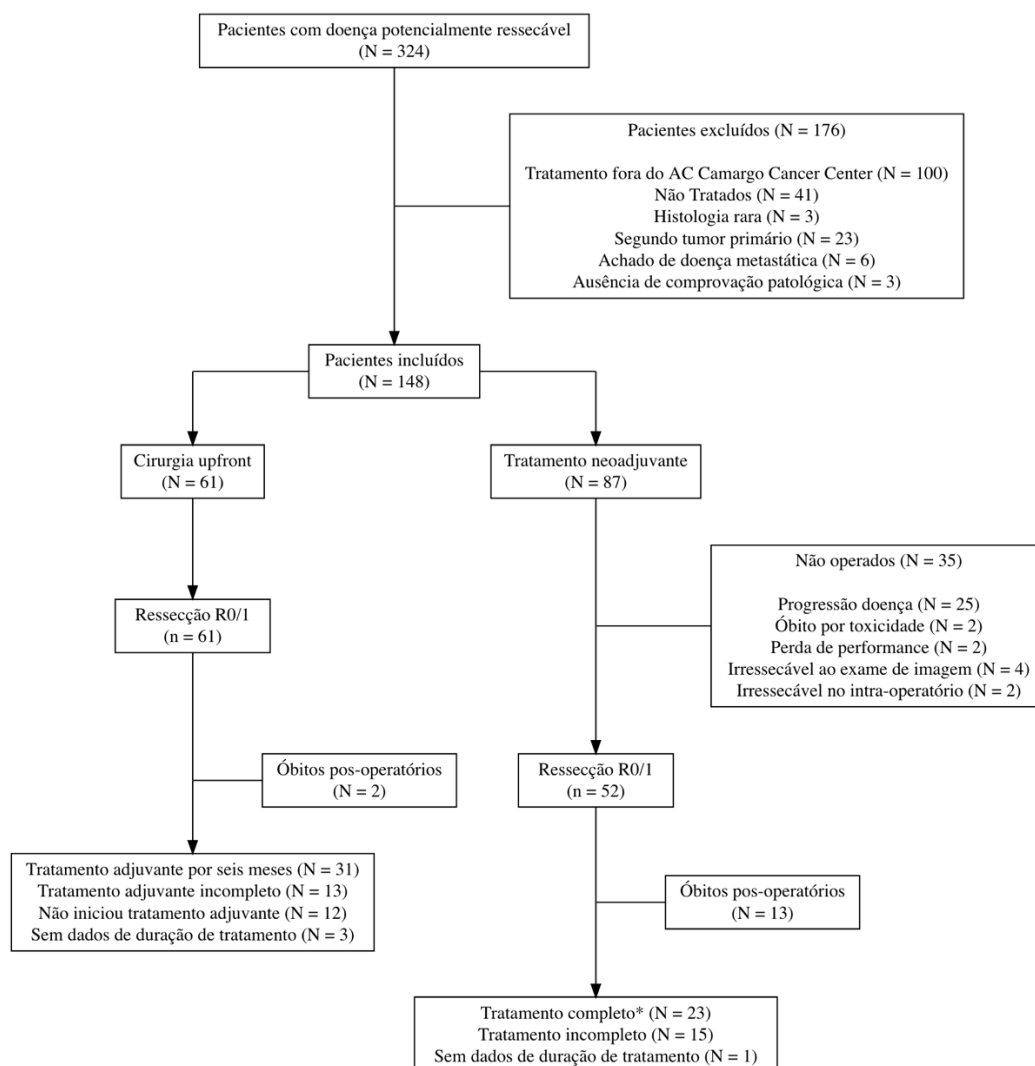
Para a análise *post-hoc* de fatores de risco para complicações pós-operatórias (vide acima), regressão logística multinomial ordinal (Clavien-Dindo 0-II vs. Clavien-Dindo IIIA-IVB vs. Clavien-Dindo V) foi realizada. A avaliação da proporcionalidade de *odds* foi realizada através do método de

Brant. Dados ausentes (*missing data*) foram considerados como uma categoria - dados ausentes - para cada variável para efeito de análises descritivas, mas não serão computados para as análises inferenciais. Para construção de modelos de regressão, serão utilizados apenas os casos com informações completas (*complete cases*). A análise estatística foi realizada no *software R* (Versão 3.5.1), utilizando os pacotes *Diagramme R*, *survival*, *survminer*, *gmodels*, *ggplot2*, *MASS* e *ggdag*.

5 ANÁLISE DESCRITIVA

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trezentos e vinte e quatro pacientes foram identificados com o diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável realizado entre janeiro de 2008 a dezembro de 2018. Destes, 176 foram excluídos pelos seguintes motivos: ausência de tratamento (41 pacientes), tratamento fora do A.C.Camargo Cancer Center (100 pacientes), histologias raras (neoplasias malignas serosas - três pacientes), ausência de comprovação anatomopatológica (três pacientes), segundos tumores primários (23 pacientes) e achado de doença metastática em cirurgia (seis pacientes) - Figura 1. Desta forma, a população do estudo é constituída por 148 pacientes.



*Seis meses de tratamento quimioterápico perioperatório ou quatro meses de tratamento quimioterápico perioperatório mais radioterapia.

Figura 1 - População do estudo neoadjuvante

5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

A Tabela 1 descreve as características demográficas dos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* (N = 61) e a tratamento neoadjuvante (N = 87). A idade mediana dos pacientes foi de 65 anos (intervalo interquartil - IIQ = 58

- 72). Mulheres foram mais representadas (N = 83; 56,1%) e a maioria dos pacientes eram casados (N = 95; 64,2%).

Tabela 1 - Características demográficas da população do estudo.

Variável	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 148 (%)	N = 61 (%)	N = 87 (%)	
Idade (anos)				0,707
Mediana	65	63	65	
IIQ	58 - 72	58 - 73	58 - 71.5	
Intervalo	36 - 84	45 - 84	36 - 80	
Sexo				0,094
Masculino	65 (43,9)	32 (52,5)	33 (37,9)	
Feminino	83 (56,1)	29 (47,5)	54 (62,1)	
Estado civil				0,525
Casado	95 (64,2)	39 (63,9)	56 (64,4)	
Solteiro	24 (16,2)	12 (19,7)	12 (13,8)	
Outros	29 (19,6)	10 (16,4)	19 (21,8)	

5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Tabela 2 descreve as características clínicas da população do estudo. Cerca de 90% dos pacientes apresentavam ECOG 0 ou 1 ao diagnóstico. Alguma comorbidade era reportada por pouco mais de 80% dos pacientes e o Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade (ICCAI) mediano foi de 5 (IIQ = 4-5). Oitenta e três pacientes (56,1%) foram considerados *borderline* clínico, majoritariamente pelos critérios de idade (N = 48; 32,4%) e de perda de peso $\geq 10\%$ (N = 35; 23,6%).

Tabela 2 - Características clínicas da população do estudo.

Variável	População total N = 148 (%)	Cirurgia upfront N = 61 (%)	Tratamento neoadjuvante N = 87 (%)	p
ECOG				0,172
0	73 (49,3)	36 (59,0)	37 (42,5)	
1	58 (39,2)	20 (32,8)	38 (43,7)	
2	14 (9,5)	4 (6,6)	10 (11,5)	
3	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Desconhecido	2 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,1)	
ASA inicial				0,008
1	7 (4,7)	7 (11,5)	0 (0,0)	
2	91 (61,5)	35 (57,4)	56 (64,4)	
3	43 (29,1)	18 (29,5)	25 (28,7)	
4	2 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,1)	
Desconhecido	5 (3,4)	0 (0,0)	5 (5,7)	
Comorbidade				0,129
Sim	121 (81,8)	46 (75,4)	75 (86,2)	
Não	27 (18,2)	15 (24,6)	12 (13,8)	
Diabetes				0,019
Sim	71 (48,0)	22 (36,1)	49 (56,3)	
Não	77 (52,0)	39 (63,9)	38 (43,7)	
Tabagismo				0,913
Não	89 (60,1)	36 (59,0)	53 (60,9)	
Ex-tabagista	41 (27,7)	18 (29,5)	23 (26,4)	
Tabagista	18 (12,2)	7 (11,5)	11 (12,6)	
ICCAI[#]				0,290
Mediana	5	4	5	
IQ	4 - 5	3 - 6	4 - 5	
Borderline clínico				0,736
Sim	83 (56,1)	33 (54,1)	50 (57,5)	
Não	64 (43,2)	28 (45,9)	36 (41,4)	
Desconhecido	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Motivo de Borderline clínico				-
Idade ≥ 70 anos	48 (32,4)	19 (31,1)	29 (33,3)	
ECOG 2-3	15 (10,2)	4 (6,6)	11 (12,6)	
Perda de peso ≥10%	35 (23,6)	15 (4,6)	20 (23,0)	
Doença pulmonar obstrutiva crônica	10 (6,8)	5 (8,2)	5 (5,7)	
Doença cerebrovascular	3 (2)	1 (1,6)	2 (2,3)	
Ascite ou varizes de esôfago	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Sepse ao diagnóstico	4 (2,7)	0 (0,0)	4 (4,6)	

[#] ICCAI = Índice de Comorbidade Ajustado por Idade de Charlson.

5.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A Tabela 3 descreve os sintomas dos pacientes à apresentação clínica.

Aproximadamente quatro quintos dos pacientes (N = 118) foram

diagnosticados com base no aparecimento de sintomas. Além disto, pouco menos de 20% dos pacientes (N = 28) foram diagnosticados conforme achado de exame de imagem por conta de outra situação clínica (incidentaloma). O sintoma mais frequente foi icterícia (N = 81; 54,7%), seguida de dor abdominal (N = 64; 43,2%). No momento do diagnóstico, o IMC mediano foi de 24,45 kg/m² (IIQ = 22,10 - 27,80), com 35 pacientes (23,6%) experimentando perda de peso superior ou igual a 10% do peso basal.

Tabela 3 - Sintomas à apresentação clínica da população do estudo.

Variável	População total N = 148 (%)	Cirurgia upfront N = 61 (%)	Tratamento neoadjuvante N = 87 (%)	p
Sintomas				0,303
Sim	118 (79,7)	46 (75,4)	72 (82,8)	
Não	30 (20,3)	15 (24,6)	17 (17,2)	
Motivo				0,255
Sintomas	118 (79,7)	46 (75,4)	72 (82,8)	
CA 19-9	1 (0,7)	1 (1,6)	0 (0,0)	
Incidentaloma	28 (18,9)	13 (21,3)	15 (17,2)	
Outros	1 (0,7)	1 (1,6)	0 (0,0)	
Dor abdominal				0,179
Sim	64 (43,2)	22 (36,1)	42 (48,3)	
Não	83 (56,1)	38 (62,3)	45 (51,7)	
Desconhecido	1 (0,7)	1 (1,6)	0 (0,0)	
Perda de peso ≥ 10%				0,843
Sim	35 (23,6)	15 (24,6)	20 (23,0)	
Não	108 (73,0)	43 (70,5)	65 (74,7)	
Desconhecido	5 (3,4)	3 (4,9)	2 (2,3)	
Perda de peso (% do basal)				0,656
Mediana	0,0	0,0	0,0	
IIQ	0,0 - 9,80	0,0 - 9,92	0,0 - 9,70	
Icterícia				0,044
Sim	81 (54,7)	27 (44,3)	54 (62,1)	
Não	67 (45,3)	34 (55,7)	33 (37,9)	
Diarreia				1,000
Sim	12 (8,1)	5 (8,2)	7 (0,0)	
Não	135 (91,2)	55 (90,2)	80 (92)	
Desconhecido	1 (0,7)	1 (1,6)	0 (0,0)	
IMC[#] (kg/m²)				0,091
Mediana	24,45	23,60	25,0	
IIQ	22,10 - 27,80	22,0 - 26,40	22,20 - 29,60	

IMC = Índice de Massa Corpórea.

5.5 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS E PATOLÓGICAS

A Tabela 4 ilustra os métodos utilizados para diagnóstico na população do estudo. Cerca de 70% (N = 103) dos pacientes realizou diagnóstico patológico de adenocarcinoma de pâncreas antes de iniciar tratamento, majoritariamente através de Eco-endoscopia.

Tabela 4 - Características diagnósticas da população do estudo.

Variável	População total N = 148 (%)	Cirurgia <i>upfront</i> N = 61 (%)	Tratamento neoadjuvante N = 87 (%)	p
Biópsia positiva antes do tratamento				< 0,001
Sim	103 (69,6)	17 (27,9)	86 (98,9)	
Não	45 (30,4)	44 (72,1)	1 (1,1)	
Método diagnóstico				< 0,001
Cirurgia primária	45 (30,4)	44 (72,1)	1 (1,1) [#]	
Eco-endoscopia	58 (39,2)	14 (23,0)	44 (50,6)	
Biópsia guiada por TC	24 (16,2)	0 (0,0)	24 (27,6)	
Laparotomia	6 (4,1)	0 (0,0)	6 (6,9)	
CPRE	5 (3,4)	0 (0,0)	5 (5,7)	
Endoscopia	3 (2)	1 (1,6)	2 (2,3)	
Outros	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Desconhecido	6 (4,1)	2 (3,3)	4 (4,6)	

[#] Um paciente obteve diagnóstico patológico apenas após neoadjuvância (na cirurgia do tumor primário).

A Tabela 5 descreve os exames utilizados para estadiamento na população do estudo. Cerca de 50% (N = 75) dos pacientes realizou Eco-endoscopia e 53,4% (N = 79) realizou laparoscopia estadiadora. Destes pacientes que realizaram laparoscopia estadiadora, 72,2% (N = 57) dos pacientes realizou citologia oncológica, principalmente entre aqueles pacientes tratados com tratamento neoadjuvante (p < 0,001).

Tabela 5 - Exames de estadiamento realizados na população do estudo.

Variável	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 148 (%)	N = 61 (%)	N = 87 (%)	
TC/RM de abdômen	148 (100)	61 (100)	87 (100)	1,000
PET-CT	24 (16,2)	7 (11,5)	17 (19,5)	0,258
Eco-endoscopia	75 (50,7)	23 (37,7)	52 (59,8)	0,012
Laparoscopia	79 (53,4)	23 (37,7)	56 (64,4)	0,002

A Tabela 6 ilustra as características radiológicas e de estadiamento da população do estudo. A maior parte dos pacientes apresentou tumores da região da cabeça ou colo pancreático (N = 118; 79,7%). Sessenta e sete pacientes (45,3%) apresentavam tumores *borderline* anatômico. Os pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante mais frequentemente apresentavam tumores *borderline* anatômico ($p < 0,001$). O tamanho mediano do tumor foi de 31,0 mm (IIQ = 23,0 - 42,0) e 27 pacientes (18,2%) apresentavam evidência de comprometimento linfonodal ao diagnóstico. Pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante apresentavam tumores maiores ($p < 0,001$). Além disso, pouco mais de 50% (N = 79) dos pacientes apresentavam tumor considerado *borderline* biológico.

Tabela 6 - Características radiológicas e de estadiamento da população do estudo.

Variável	População total N = 148 (%)	Cirurgia <i>upfront</i> N = 61 (%)	Tratamento neoadjuvante N = 87 (%)	p
Sítio primário				0,007
Cabeça/colo	118 (79,7)	42 (68,9)	76 (87,4)	
Corpo/cauda	30 (20,3)	19 (31,1)	11 (12,6)	
Ressecabilidade				< 0,001
Ressecável	81 (54,7)	48 (78,7)	33 (37,9)	
Borderline	67 (45,3)	13 (21,3)	54 (62,1)	
cTNM				< 0,001
IA	21 (14,2)	17 (27,9)	4 (4,6)	
IB	52 (35,1)	15 (24,6)	37 (42,5)	
IIA	32 (21,6)	7 (11,5)	25 (28,7)	
IIB	26 (17,6)	7 (11,5)	19 (21,8)	
Não classificável	5 (3,2)	4 (6,6)	1 (1,1)	
- Tx				
Não classificável	6 (4,1)	6 (9,8)	0 (0,0)	
- lesão cística [§]				
Não classificável	3 (2)	2 (3,3)	1 (1,1)	
- lesão de difícil mensuração				
Desconhecido	3 (2)	3 (4,9)	0 (0,0)	
cT				< 0,001
cT1	24 (16,2)	18 (29,5)	6 (6,9)	
cT2	68 (45,9)	19 (31,1)	49 (56,3)	
cT3	35 (23,6)	7 (11,5)	28 (32,2)	
cTx	5 (3,4)	4 (6,6)	1 (1,1)	
Lesão de difícil mensuração	7 (4,7)	4 (6,6)	3 (3,4)	
Lesão cística [§]	6 (4,1)	6 (9,8)	0 (0,0)	
Desconhecido	3 (2)	3 (4,9)	0 (0,0)	
Diâmetro (mm)				< 0,001
Mediana	31,0	25,5	34,0	
IIQ	23,0 - 42,0	18,75 - 33,25	26,0 - 43,5	
cN				0,128
cN0	119 (80,4)	52 (85,2)	67 (77,0)	
cN1	27 (18,2)	7 (11,5)	20 (23,0)	
Desconhecido	2 (1,4)	2 (3,3)	0 (0,0)	
Borderline				0,335
Biológico				
Sim	79 (53,4)	24 (39,3)	55 (63,2)	
Não	48 (32,4)	19 (31,1)	29 (33,3)	
Desconhecido	21 (14,2)	18 (29,5)	3 (3,4)	

[§] Sem componente sólido identificado.

A Tabela 7 demonstra características patológicas e laboratoriais da população do estudo. O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma ductal (N = 84; 77,1%) e os tumores moderadamente diferenciados foram os mais frequentes (N = 61; 41,2%). O nível sérico mediano de CA 19-9 foi 225,7

UI/ml (IIQ = 34,85 - 897,25), maior para pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante ($p = 0,004$).

Tabela 7 - Características patológicas e laboratoriais da população do estudo.

Variável	População total N = 148 (%)	Cirurgia <i>upfront</i> N = 61 (%)	Tratamento neoadjuvante N = 87 (%)	p
Tipo histológico				0,011
Ductal	115 (77,7)	49 (80,3)	66 (75,9)	
Acinar	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Carcinoma indiferenciado	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Mucinoso	10 (6,8)	8 (13,1)	2 (2,3)	
Não classificado	18 (12,2)	3 (4,9)	15 (17,2)	
Outros	3 (2)	1 (1,6)	2 (2,3)	
Grau de diferenciação				0,075
G1	9 (6,1)	6 (9,8)	3 (3,4)	
G2	61 (41,2)	37 (60,7)	24 (27,6)	
G3	23 (15,5)	8 (13,1)	15 (17,2)	
G4	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Desconhecido	54 (36,5)	10 (16,4)	44 (50,6)	
CA 19-9 (U/ml)				0,004
Mediana	225,7	79,4	418,1	
IIQ	34,85 - 897,25	26,68 - 515,50	67,6 - 1277,4	

5.6 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO NEOADJUVANTE

A Figura 2 descreve o número de pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante durante os anos do estudo. Especialmente desde 2014, houve um aumento na proporção de casos submetidos a tratamento neoadjuvante na Instituição.

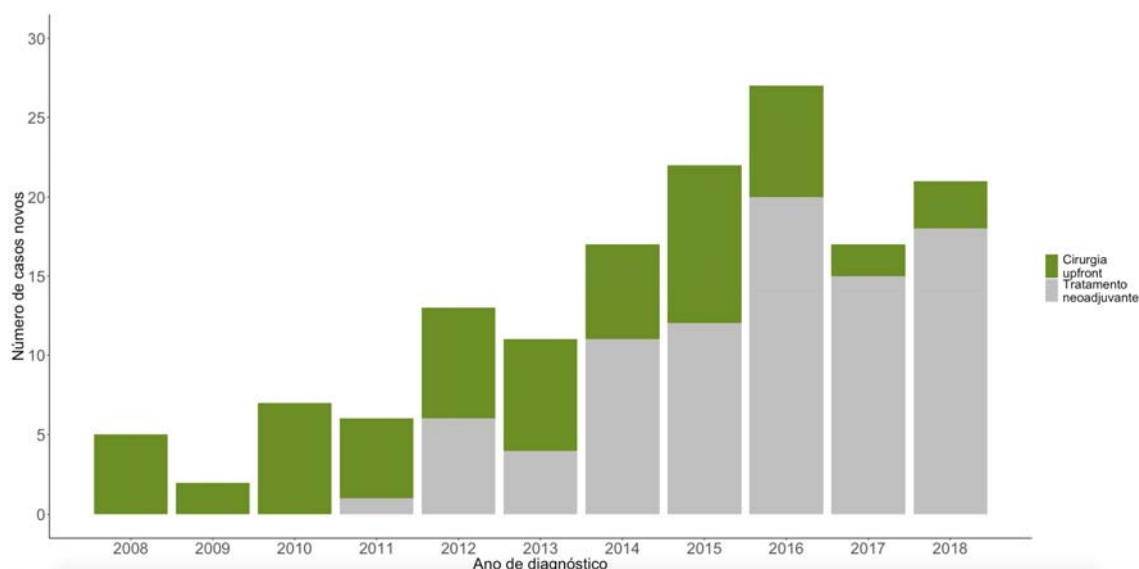


Figura 2 - Número de pacientes submetidos a cirurgia *upfront* ou tratamento neoadjuvante.

A Tabela 8 descreve as características do tratamento neoadjuvante da população do estudo. Oitenta e sete pacientes (58,8%) realizaram tratamento neoadjuvante. Dentre os pacientes que receberam tratamento neoadjuvante, 32 pacientes (36,8%) foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante, 54 pacientes (62,1%) foram submetidos a quimioterapia seguida de (quimio)-radioterapia neoadjuvante e um paciente foi submetido apenas a quimiorradioterapia neoadjuvante. O regime de tratamento quimioterápico neoadjuvante mais comumente empregado foi o FOLFIRINOX (N = 56; 65,1%), e o número de ciclos mediano de tratamento neoadjuvante foi de 6 (IIQ = 5-8).

Tabela 8 - Características do tratamento neoadjuvante da população do estudo.

Variável	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 148 (%)	N = 61 (%)	N = 87 (%)	
Tipo de tratamento neoadjuvante [#]				-
QRT	-	-	1 (1,1)	
QT + QRT	-	-	54 (62,1)	
QT	-	-	32 (36,8)	
Tipo de quimioterapia neoadjuvante				-
FOLFIRINOX	-	-	56 (65,1)	
FOLFOX	-	-	24 (27,9)	
Gencitabina	-	-	3 (3,4)	
monoterapia	-	-	1 (1,1)	
Combinação baseada em Gencitabina	-	-	2 (2,3)	
Desconhecido	-	-		
Número de ciclos				-
Mediana	-	-	6	
IIQ	-	-	5 - 8	

[#] QRT = Quimiorradioterapia; QT + QRT = Quimioterapia seguida de (quimio-)radioterapia; QT = Quimioterapia.

5.7 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Cento e treze pacientes foram submetidos a ressecção do tumor primário. Mais pacientes no braço de cirurgia *upfront* (N = 61; 100%) foram submetidos a ressecção do tumor primário quando comparados com aqueles que realizaram tratamento neoadjuvante (N = 52; 59,8%) - $p < 0,001$. A Tabela 9 ilustra as características do tratamento cirúrgico da população do estudo. A cirurgia mais frequentemente realizada foi a Gastroduodenopancreatectomia (N = 55; 48,7%). Houve necessidade de ressecção de outros órgãos em 29,2% dos pacientes (N = 33), especialmente esplenectomia. Houve necessidade de reconstrução vascular em 37 pacientes (32,7%), sendo as reconstruções venosas ISGPS tipo 4 as mais frequentes (N = 11; 29,7%). A

reconstrução vascular ocorreu com mais frequência nos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante ($p = 0,001$).

Tabela 9 - Características e desfechos das cirurgias da população do estudo.

Variável	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 113 (%)	N = 61 (%)	N = 52 (%)	
Tipo de cirurgia[#]				< 0,001
DTP	26 (23,0)	21 (34,4)	5 (9,6)	
GDP	55 (48,7)	20 (32,8)	35 (67,3)	
PCC	29 (25,7)	19 (31,1)	10 (19,2)	
PTT	3 (2,7)	1 (1,6)	2 (3,8)	
Tipo de acesso				0,230
Laparotomia				
Laparoscopia	99 (87,6)	51 (83,6)	49 (92,3)	
Laparoscopia convertida	10 (8,8)	8 (13,1)	2 (3,8)	
	4 (3,5)	2 (3,3)	2 (3,8)	
Ressecção multivisceral				0,411
Sim	33 (29,2)	20 (32,8)	13 (25,0)	
Não	80 (70,8)	41 (67,2)	39 (75,0)	
Tipo de ressecção multivisceral				-
Esplenectomia	29 (25,7)	18 (29,5)	11 (21,1)	
Gastrectomia total	3 (2,7)	1 (1,6)	2 (3,8)	
Colectomia	6 (5,3)	2 (3,3)	4 (7,7)	
Hepatectomia	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	
Enterectomia [@]	3 (2,7)	1 (1,6)	2 (3,8)	
Ooforectomia	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Nefrectomia	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Reconstrução vascular				0,001
Sim	37 (32,7)	11 (0,0)	26 (50,0)	
Não	76 (67,3)	50 (82)	26 (50,0)	
Tipo de reconstrução vascular				-
Venosa (ISGPS 1)	8 (7,1)	2 (3,3)	6 (11,5)	
Venosa (ISGPS 2)	4 (3,5)	1 (1,6)	3 (5,8)	
Venosa (ISGPS 3)	9 (6)	2 (3,3)	7 (13,5)	
Venosa (ISGPS 4)	11 (9,7)	5 (8,2)	6 (11,5)	
Arterial	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Arterial e venosa	5 (4,4)	1 (1,6)	4 (7,7)	

[#] DPT = Duodenopancreatectomia; GDP = Gastroduodenopancreatectomia; PCC = Pancreatectomia corpo-caudal; PTT = Pancreatectomia total.

[@] Inclui apendicectomia.

5.8 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

A Tabela 10 descreve as características anatomopatológicas da população do estudo submetida a cirurgia do tumor primário. Pouco menos da metade dos pacientes apresentava tumores pT2 (> 2 cm até 4 cm). O tamanho mediano das lesões foi de 30,5 mm (IIQ: 20,0 - 40,75). Setenta e oito pacientes (69,0%) não apresentavam acometimento linfonodal pela doença (pN0). A frequência de acometimento linfonodal foi menor em pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante ($p = 0,046$). Treze pacientes (11,5%) apresentaram margens comprometidas na cirurgia. Invasão perineural estava presente em 83 tumores (73,5%). A frequência de invasão perineural foi maior em pacientes no grupo de cirurgia *upfront* ($N = 51$; 83,6%) em comparação com os pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante ($N = 32$; 61,5%) - $p = 0,05$. O número mediano de linfonodos ressecados foi de 13 (IIQ = 6,0 - 18,0). Quatorze pacientes (12,4%) apresentavam acometimento linfonodal com extravasamento capsular, mais frequentemente em pacientes submetidos a cirurgia *upfront* - $p = 0,015$.

Tabela 10 - Características anatomopatológicas da população do estudo.

Variável	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 113 (%)	N = 61 (%)	N = 52 (%)	
pT				0,598
pT0	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
pT1	26 (23,0)	14 (23,0)	12 (23,1)	
pT2	51 (45,1)	28 (45,9)	23 (44,2)	
pT3	28 (24,8)	16 (26,2)	12 (23,1)	
Desconhecido	7 (6,2)	3 (4,9)	4 (7,7)	
Tamanho (mm)				0,270
Mediana	30,5	35,0	30,0	
IIQ	20,0-40,75	21,5-45,0	17,5-40,0	
pN				0,046
pN0	78 (69,0)	36 (59,0)	42 (80,8)	
pN1	28 (24,8)	20 (32,8)	8 (15,4)	
pN2	7 (6,2)	5 (8,2)	2 (3,8)	
pTNM				0,111
p0	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	
pIA	21 (18,6)	10 (16,4)	11 (21,2)	
pIB	34 (30,1)	16 (26,2)	18 (34,6)	
pIIA	17 (15,0)	9 (14,8)	8 (15,4)	
pIIB	28 (24,8)	20 (32,8)	8 (15,4)	
pIII	6 (5,3)	5 (8,2)	1 (1,9)	
pIV	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
Desconhecido	4 (3,5)	1 (1,6)	3 (5,8)	
Margem				0,769
R0	100 (88,5)	53 (86,9)	47 (90,4)	
R1@	13 (11,5)	8 (13,1)	5 (9,6)	
IVS#				0,411
Presente	6 (5,3)	2 (3,3)	4 (7,7)	
Ausente	105 (92,9)	58 (95,1)	47 (90,4)	
Desconhecido	2 (1,8)	1 (1,6)	1 (1,9)	
IVL\$				0,368
Presente	24 (21,2)	15 (24,6)	9 (17,3)	
Ausente	89 (78,8)	46 (75,4)	43 (82,7)	
IPN&				0,010
Presente	83 (73,5)	51 (83,6)	32 (61,5)	
Ausente	30 (26,5)	10 (16,4)	20 (38,5)	
Linfonodos positivos				0,009
Mediana	0,0	0,0	0,0	
IIQ	0,0 - 1,0	0,0 - 1,0	0,0 - 0,0	
Linfonodos ressecados				0,890
Mediana	13	13	12	
IIQ	6,0 - 18,0	6,0 - 17,0	6,75 - 18,0	
Extravazamento extracapsular				0,015
Não - N0	78 (69,0)	36 (59,0)	42 (80,8)	
Não - N+	21 (18,6)	13 (21,3)	8 (15,4)	
Sim - N+	14 (12,4)	12 (19,7)	2 (3,8)	

@ Margem comprometida nos seguintes sítios: pancreática em três pacientes; radial em um paciente; borda inferior do pâncreas a esquerda da veia mesentérica em dois pacientes; veia porta em três pacientes; veia mesentérica superior em dois pacientes; confluência esplenomesentérica em um paciente; artéria mesentérica superior em dois pacientes; ducto hepático em um paciente; retroperitoneal em um paciente; vasos renais em um paciente; vasos esplênicos em um paciente.

IVS = Invasão vascular sanguínea.

\$ IVL = Invasão vascular linfática.

& IPN = Invasão perineural.

5.9 CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO ADJUVANTE

A Tabela 11 ilustra as características do tratamento adjuvante da população do estudo submetida a cirurgia do tumor primário. Sessenta e seis pacientes (58,4% dos pacientes operados) realizaram quimioterapia adjuvante. Os pacientes tratados com cirurgia *upfront* mais frequentemente foram tratados com quimioterapia adjuvante ($p < 0,001$). O tipo de quimioterapia adjuvante mais empregado foi a Gencitabina em monoterapia ($N = 43$; 38,1% dos pacientes operados) e o número mediano de ciclos de quimioterapia adjuvante foi de 2 (IIQ = 0 - 6). Pacientes tratados com cirurgia *upfront* realizaram mais ciclos de quimioterapia adjuvante do que aqueles submetidos a terapia neoadjuvante seguida de cirurgia ($p < 0,001$). Dentre todos os pacientes tratados com cirurgia *upfront*, 47 (77,0%) iniciaram quimioterapia adjuvante e 31 (50,1%) completaram ao menos seis ciclos de tratamento. Já entre os pacientes submetidos a terapia neoadjuvante e que foram submetidos a cirurgia ($N = 52$), 23 pacientes (44,2%) completaram o tratamento perioperatório.

Tabela 11 - Características do tratamento adjuvante da população do estudo.

Variável	População total N = 113 (%)	Cirurgia <i>upfront</i> N = 61 (%)	Tratamento neoadjuvante N = 52 (%)	p
Quimioterapia adjuvante				< 0,001
Sim	66 (58,4)	47 (77,0)	19 (36,5)	
Não	47 (41,6)	14 (23,0)	33 (63,5)	
Tipo de quimioterapia adjuvante				-
5-FU	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	
Gencitabina monoterapia	43 (38,1)	33 (54,1)	10 (19,2)	
Gencitabina + Capecitabina	9 (8,0)	5 (8,2)	4 (7,7)	
FOLFOX	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (3,8)	
FOLFIRINOX	6 (2,8)	3 (4,9)	3 (5,8)	
Outros	2 (1,8)	2 (3,3)	0 (0,0)	
Desconhecido	3 (2,8)	3 (4,9)	0 (0,0)	
Número de ciclos				< 0,001
Mediana	2,0	6,0	0,0	
IIQ	0,0 - 6,0	1,0 - 6,0	0,0 - 3,0	

5.10 CARACTERÍSTICAS DA RADIOTERAPIA

A Tabela 12 mostra as características do tratamento radioterápico da população do estudo. Sessenta e cinco pacientes (43,9%) foram submetidos a tratamento radioterápico. A Radioterapia foi mais frequentemente empregada no grupo de pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante ($p < 0,001$). Cinquenta e cinco pacientes (37,2%) receberam Radioterapia no cenário neoadjuvante. A dose mediana de Radiação foi de 50,4 Gy (IIQ = 50,0 - 51,3). A grande maioria dos pacientes submetidos a Radioterapia realizaram radiosensibilização com quimioterapia, sendo a droga mais comumente empregada a Capecitabina (N = 43; 29,1% de todos os pacientes). Além disto, a técnica mais empregada foi a Radioterapia Conformada 3D (N = 35; 23,6% do total de pacientes).

Tabela 12 - Características da Radioterapia da população do estudo.

Variável	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 148 (%)	N = 61 (%)	N = 87 (%)	
Radioterapia				< 0,001
Sim	65 (43,9)	9 (14,8)	56 (64,4)	
Não	83 (56,1)	52 (85,2)	31 (35,6)	
Momento da Radioterapia (N = 65)				-
Neoadjuvante	55 (37,2)	0 (0,0)	55 (63,2)	
Adjuvante	10 (6,8)	9 (14,8)	1 (1,1)	
Dose de Radioterapia (Gy) (N = 65)				0,120
Mediana	50,4	50,4	50,0	
IIQ	50,0 - 51,3	50,4 - 54,0	50,0 - 50,4	
Quimioterapia Sensibilizante (N = 65)				0,004
5-FU	13 (8,8)	5 (8,2)	8 (9,2)	
Capecitabina	43 (29,1)	2 (3,3)	41 (47,1)	
Gencitabina	2 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,1)	
Não fez	5 (3,4)	0 (0,0)	5 (5,7)	
Desconhecido	2 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,1)	
Técnica de Radioterapia (N = 65)				0,448
3D-CRT[#]	35 (23,6)	6 (9,8)	29 (33,3)	
IMRT[§]	26 (17,6)	2 (3,3)	24 (27,6)	
Desconhecido	4 (2,7)	1 (1,6)	3 (3,4)	

[#] 3D-CRT = Radioterapia Tridimensional Conformacional.

[§] IMRT = Radioterapia de Intensidade Modulada.

6 DESFECHOS

6.1 TAXA DE RESPOSTA RADIOLÓGICA AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE

A Tabela 13 ilustra a taxa de resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante (N = 87). Vinte e três pacientes (26,4%; IC95% 17,6 - 37,0%) experimentaram reduções significativas nas dimensões de suas lesões conforme descrição dos exames de imagem. Esta redução foi numericamente mais expressiva entre aqueles tratados com FOLFIRINOX neoadjuvante (33,9%; IC95% 20,3 - 46,0%; N = 19), em comparação com aqueles submetidos a outros regimes de tratamento (10,0%; IC95% 2,0 - 26,5%; N = 3) - p = 0,092.

Tabela 13 - Taxa de resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante da população.

	Tratamento neoadjuvante[§] N = 87 (%; IC95%)	FOLFIRINOX N = 56 (%; IC95%)	Outros regimes^{&} N = 30 (%; IC95%)	p
Resposta completa	1 (1,1; 0,0 - 6,3)	1 (1,8; 0,0 - 9,6)	0 (0,0; 0,0 - 11,6)	0,092
Resposta parcial	22 (25,3; 16,6 - 35,7)	18 (32,1; 20,3 - 46,0)	3 (10,0; 2,0 - 26,5)	
Doença estável	39 (44,8; 34,1 - 55,9)	23 (41,1; 28,1 - 55,0)	16 (53,3; 34,3 - 71,7)	
Progressão de doença	12 (13,8; 7,3 - 22,9)	8 (14,3; 6,4 - 26,2)	4 (13,3; 3,8 - 30,7)	
Não avaliado	13 (14,9; 8,2 - 24,2)	6 (10,7; 4,0 - 21,9)	7 (23,3; 10,0 - 42,3)	

[§] Inclui um paciente tratado com quimiorradioterapia neoadjuvante.

[&] Inclui dois pacientes tratados em outro serviço com regimes de quimioterapia neoadjuvante desconhecidos.

6.2 TAXA DE RESPOSTA BIOQUÍMICA (CA 19-9) AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE

A Tabela 14 descreve a resposta bioquímica (CA 19-9) ao tratamento neoadjuvante. Dezesesseis pacientes (18,4%) apresentavam valores normais de CA 19-9 ao diagnóstico. Dentre os 71 pacientes restantes, uma queda maior ou igual a 25% dos níveis séricos de CA 19-9 ocorreu em 69,0% (IC95% 56,9 - 79,5%; N = 49) dos pacientes. Adicionalmente, 14,1% (IC95% 7,0 - 24,4%; N = 10) dos pacientes alcançaram normalização dos níveis séricos de CA 19-9 com o tratamento neoadjuvante.

Tabela 14 - Taxa de resposta bioquímica (CA 19-9) ao tratamento neoadjuvante da população do estudo.

	Tratamento neoadjuvante [§] N = 87 (%)	FOLFIRINOX N = 56 (%)	Outros regimes ^{&} N = 30 (%)	p
Valor basal de CA 19-9				0,241
Normal (≤ 37 UI/ml)	16 (18,4)	13 (23,2)	3 (10,0)	
Elevado (> 37 UI/ml)	67 (77,0)	42 (75,0)	24 (80,0)	
Desconhecido	4 (4,6)	1 (1,8)	3 (10,0)	
	Tratamento neoadjuvante [§] N = 71 (%; IC95%)	FOLFIRINOX N = 43 (%; IC95%)	Outros regimes ^{&} N = 27 (%; IC95%)	p
Variação do CA 19-9 com tratamento				0,714
Queda $\geq 25\%$ do valor basal	49 (69,0; 56,9 - 79,5)	33 (76,7; 61,4 - 88,2)	15 (55,6; 35,3 - 74,5)	
Queda $< a 25\%$ do valor basal ou aumento	10 (14,1; 7,0 - 24,4)	6 (14,0; 5,3 - 27,9)	4 (14,8; 4,2 - 33,7)	
Não avaliável	12 (16,9; 9,0 - 27,7)	4 (9,3; 2,6 - 22,1)	8 (29,6; 13,8 - 50,2)	

Cont/ Tabela 14

	Tratamento neoadjuvante [§] N = 87 (%)	FOLFIRINOX N = 56 (%)	Outros regimes ^{&} N = 30 (%)	p
Normalização do CA 19-9 com tratamento				0,712
Sim	10 (14,1; 7,0 - 24,4)	6 (14,0; 5,3 - 27,9)	4 (14,8; 4,2 - 33,7)	
Não	50 (70,4; 58,4 - 80,7)	34 (79,1; 64,0 - 90,0)	15 (55,6; 35,3 - 74,5)	
Não avaliável	11 (15,5; 8,0 - 26,0)	3 (7,0; 1,5 - 19,1)	8 (29,6; 13,8 - 50,2)	

[§] Inclui um paciente tratado com quimiorradioterapia neoadjuvante.

[&] Inclui dois pacientes tratados em outro serviço com regimes de quimioterapia neoadjuvante desconhecidos.

6.3 TAXA DE RESPOSTA PATOLÓGICA MAIOR AO TRATAMENTO NEOADJUVANTE

A Tabela 15 descreve a taxa de resposta patológica maior ao tratamento neoadjuvante. Um paciente (1,9%; IC95% 0,0 - 10,3%) experimentou resposta patológica completa e seis pacientes (11,5%; IC95% 4,4 - 23,4%) alcançaram resposta patológica maior (percentual de células viáveis $\leq$ 5%). Numericamente, o percentual de pacientes que alcançou resposta patológica maior foi superior naqueles submetidos a FOLFIRINOX neoadjuvante - p = 0,760.

Tabela 15 - Taxas de resposta patológica ao tratamento neoadjuvante da população do estudo.

	Tratamento neoadjuvante ^{\$} N = 52 (%; IC95%)	FOLFIRINOX N = 35 (%; IC95%)	Outros regimes ^{&} N = 16 (%; IC95%)	p
Resposta patológica completa	1 (1,9; 0,0 - 10,3)	1 (2,9; 0,0 - 14,9)	0 (0,0; 0,0 - 20,6)	
Resposta patológica maior (< 5% células viáveis)	6 (11,5; 4,4 - 23,4)	5 (14,3; 4,8 - 30,3)	1 (6,3; 0,2 - 30,2)	0,760 [#]
Ausência de resposta patológica maior (≥ 5% células viáveis)	45 (86,5; 74,2 - 94,4)	29 (82,9; 66,4 - 93,4)	15 (93,8; 69,8 - 99,8)	
Desconhecido	1 (1,9; 0,0 - 10,3)	1 (2,9; 0,0 - 14,9)	0 (0,0; 0,0 - 20,6)	

^{\$} Inclui um paciente tratado com quimiorradioterapia neoadjuvante.

[&] Inclui dois pacientes tratados em outro serviço com regimes de quimioterapia neoadjuvante desconhecidos.

[#] Comparação entre resposta patológica maior e ausência de resposta patológica maior entre pacientes submetidos a FOLFIRINOX ou outros regimes de tratamento.

6.4 TAXAS DE MORBIDADE E MORTALIDADE DO TRATAMENTO

A Tabela 16 descreve as taxas de mortalidade e morbidade associadas a cirurgia. No total, 15 pacientes (13,3%) evoluíram a óbito como complicação da cirurgia. Isso ocorreu mais frequentemente nos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante - $p = 0,03$. Dois pacientes (2,3%) foram a óbito como complicação do tratamento quimioterápico neoadjuvante. Dois pacientes (1,4% do total de pacientes) foram a óbito por toxicidade do tratamento quimioterápico adjuvante (um no grupo de cirurgia *upfront* e um no grupo de tratamento neoadjuvante).

Tabela 16 - Taxas de mortalidade e complicações pós-operatórias.

	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 113 (%; IC95%)	N = 61 (%; IC95%)	N = 52 (%; IC95%)	
Mortalidade em 30 dias				0,047
Sim	7 (6,2; 2,5 - 12,3)	1 (1,6; 0,0 - 8,8)	6 (11,5; 4,4 - 23,4)	
Não	106 (93,8; 87,7 - 97,5)	60 (98,4; 91,2 - 99,9)	46 (88,5; 76,6 - 95,6)	
Mortalidade em 90 dias				0,002
Sim	14 (12,4; 6,9 - 19,9)	2 (3,3; 0,4 - 11,3)	12 (23,1; 12,5 - 36,8)	
Não	99 (87,6; 80,1 - 93,1)	59 (96,7; 88,7 - 99,6)	40 (76,9; 63,2 - 87,5)	
	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 113 (%)	N = 61 (%)	N = 52 (%)	
Complicações cirúrgicas (Clavien-Dindo)				0,030
0	17 (15,0)	10 (16,4)	7 (13,5)	
I	15 (13,3)	10 (16,4)	5 (9,6)	
II	40 (35,4)	24 (39,3)	16 (30,8)	
IIIA	11 (9,7)	5 (8,2)	6 (11,5)	
IIIB	5 (4,4)	4 (6,6)	1 (1,9)	
IVA	10 (8,8)	6 (9,8)	4 (7,7)	
IVB	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
V	15 (13,3)	2 (3,3)	13 (25,0)	

6.5 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

6.5.1 Papel do tratamento neoadjuvante

A base de dados foi fechada para análise em 31 de agosto de 2019. Do total de óbitos (N = 82), quatro foram considerados como consequência de comorbidades e não relacionados a doença. Um paciente desenvolveu um segundo tumor primário de pâncreas necessitando de totalização da pancreatectomia. O tempo de seguimento mediano da população do estudo (N = 148) foi de 35,8 meses (IC95% 29,4 - 43,6). O tempo de seguimento mediano para os pacientes submetidos a cirurgia *upfront* foi de 44,0 meses

(IC95% 30,9 - 51,5) e para aqueles submetidos a tratamento neoadjuvante foi de 26,9 meses (IC95% 19,4 - 36,8). Vinte e sete pacientes (18,2%) perderam seguimento do A.C. Camargo Cancer Center. Dezesesseis pacientes (26,2%) perderam seguimento no grupo de pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e 11 pacientes perderam (12,6%) seguimento no grupo de pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante - $p = 0,051$.

6.5.1.1 Análise por intenção de tratar

- **Sobrevida livre de progressão**

A avaliação de sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar é constituída de 148 pacientes. Cento e nove eventos de sobrevida livre de progressão foram evidenciados (40 no grupo de cirurgia *upfront* e 69 no grupo de tratamento neoadjuvante). A Figura 3 descreve o desfecho de sobrevida livre de progressão nos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e naqueles tratados com terapia neoadjuvante. A sobrevida livre de progressão mediana da população total foi de 11,3 meses (IC95% 10,0 - 15,5). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses na população total foram de 49,1 e 30,7%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo de cirurgia *upfront* foi de 21,5 meses (IC95% 11,3 - 25,7). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo de cirurgia *upfront* foram de 63,4 e 41,1%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo de tratamento neoadjuvante foi de 10,0 meses (IC95% 8,4 - 11,8). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo de tratamento neoadjuvante foram de

39,7 e 24,0%, respectivamente. O teste de log-rank sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida livre de progressão entre os pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e aqueles que realizaram terapia neoadjuvante ($p = 0.004$).

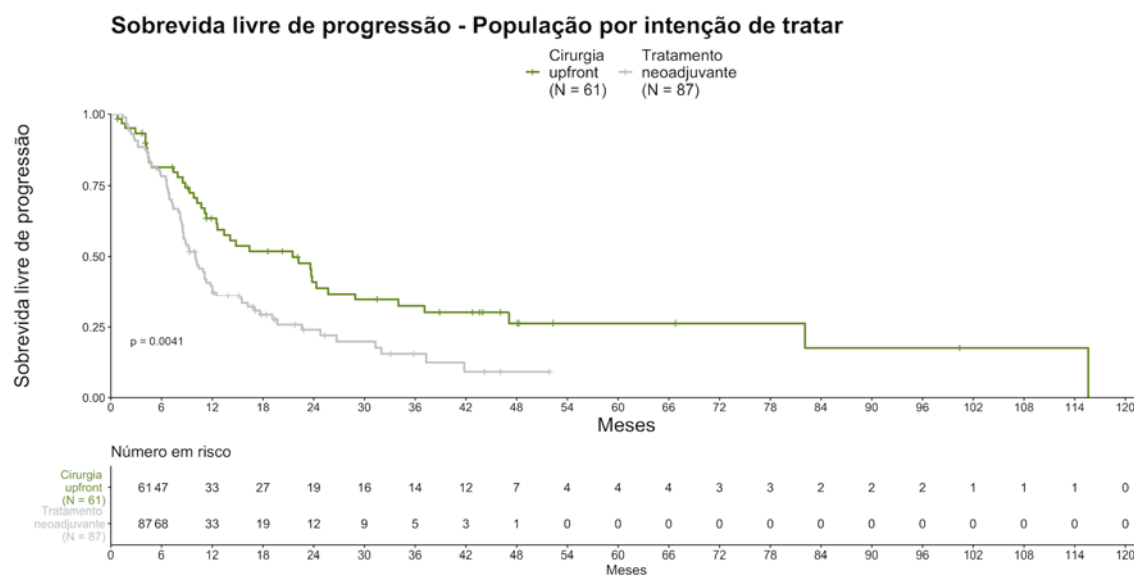


Figura 3 - Sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar (N = 148).

- **Sobrevida global**

A avaliação de sobrevida global é constituída de 148 pacientes. Oitenta e dois eventos de sobrevida global foram evidenciados (29 no grupo de cirurgia *upfront* e 53 no grupo de tratamento neoadjuvante). A Figura 4 descreve o desfecho de sobrevida global nos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e naqueles tratados com terapia neoadjuvante. A sobrevida global mediana da população total foi de 23,9 meses (IC95% 17,1 - 33,9). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses na população total foram de 71,1 e 49,3%, respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo de cirurgia

upfront foi de 40,9 meses (IC95% 20,6 - NA). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses no grupo de cirurgia *upfront* foram de 87,8 e 64,2%, respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo de tratamento neoadjuvante foi de 17,1 meses (IC95% 11,8 - 23,9). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses no grupo de tratamento neoadjuvante foram de 61,4 e 38,7%, respectivamente. O teste de log-rank sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida global entre os pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e aqueles que realizaram terapia neoadjuvante ($p = 0,001$).

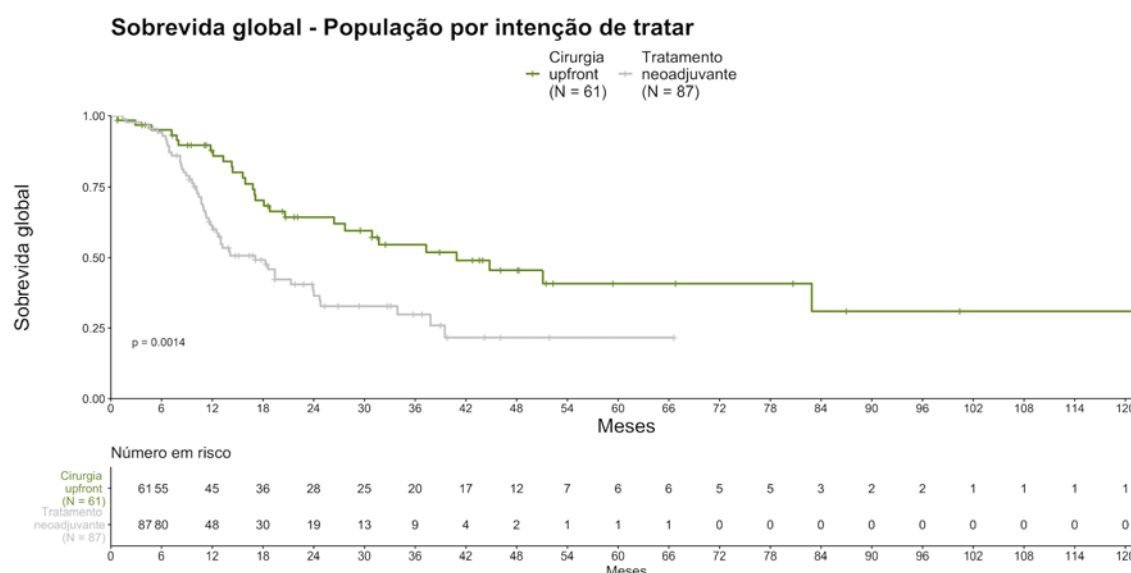


Figura 4 - Sobrevida global na população por intenção de tratar (N = 148).

6.5.1.2 Análise por protocolo

• Sobrevida livre de progressão

A avaliação de sobrevida livre de progressão na população por protocolo é constituída de 111 pacientes. Dois pacientes submetidos a cirurgia no grupo de tratamento neoadjuvante com o achado de doença metastática comprovada no relatório anatomopatológico final foram excluídos. Setenta e

dois eventos de sobrevida livre de progressão foram evidenciados (40 no grupo de cirurgia *upfront* e 32 no grupo de tratamento neoadjuvante). A Figura 5 descreve o desfecho de sobrevida livre de progressão por protocolo nos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e naqueles tratados com terapia neoadjuvante. A sobrevida livre de progressão mediana da população por protocolo foi de 19,7 meses (IC95% 12,5 - 24,8). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses na população total foram de 62,3 e 41,8%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo de cirurgia *upfront* foi de 21,5 meses (IC95% 11,3 - 25,7). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo de cirurgia *upfront* foram de 63,4 e 41,1%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo de tratamento neoadjuvante foi de 17,6 meses (IC95% 11,3 - 31,3). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo de tratamento neoadjuvante foram de 61,1 e 43,3%, respectivamente. O teste de log-rank não sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida livre de progressão entre os pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e aqueles que realizaram terapia neoadjuvante ($p = 0,710$).

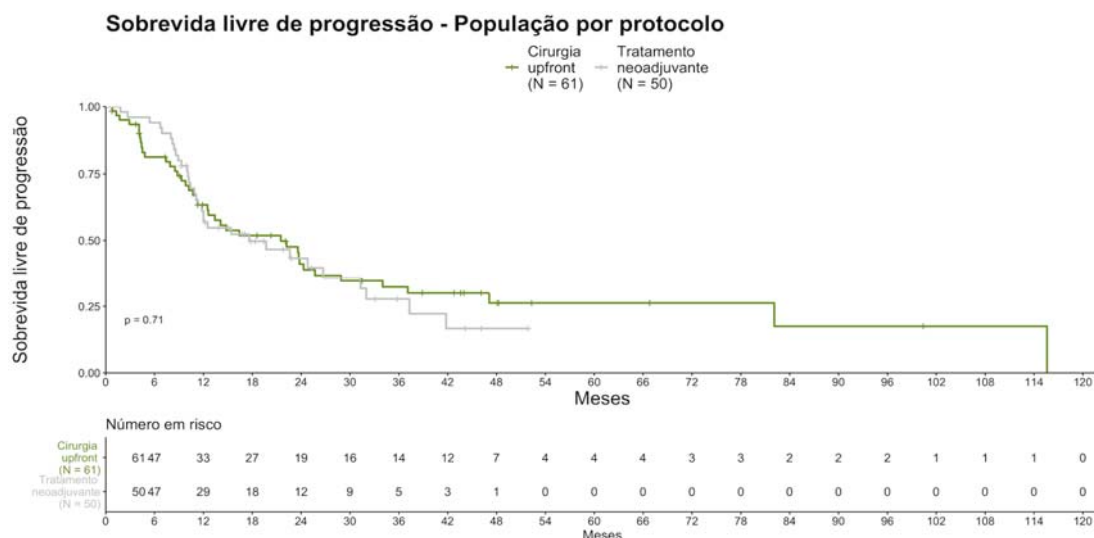


Figura 5 - Sobrevida livre de progressão na população por protocolo (N = 111).

- **Sobrevida livre de doença**

A Tabela 17 descreve os padrões de recidiva e os principais sítios de recidiva da doença após cirurgia. Cinquenta e três pacientes (de um total de 111) experimentaram recidiva da doença. O padrão mais comum de recidiva foi à distância (N = 42; 79,3%). Os sítios mais comuns de recidiva foram leito pancreático (locorregional) e o fígado (N = 19; 17,1% cada).

Tabela 17 - Padrões e sítios de recidiva na população por protocolo do estudo.

	População total	Cirurgia <i>upfront</i>	Tratamento neoadjuvante	p
	N = 111 (%)	N = 61 (%)	N = 50 (%)	
Padrão de recidiva				0,124
Local	11 (9,9)	10 (16,4)	1 (2,0)	
Distância	34 (30,6)	22 (36,1)	12 (24,0)	
Local e Distância	8 (7,2)	4 (6,6)	4 (8,0)	
Sítios de recidiva				
Locorregional	19 (17,1)	14 (23,0)	5 (10)	0,082
Hepático	19 (17,1)	13 (21,3)	6 (12)	0,217
Peritoneal	14 (12,6)	7 (11,5)	7 (14)	0,777
Pulmonar	9 (8,1)	7 (11,5)	2 (4)	0,181
Linfonodal	6 (5,4)	5 (8,2)	1 (2)	0,220
Ósseo	4 (3,6)	2 (3,3)	2 (4)	1,000
Outros	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (2)	0,450

A avaliação de sobrevida livre de doença é constituída de 111 pacientes - vide sessão 6.5.1.2.1. Setenta e um eventos de sobrevida livre de doença foram evidenciados (40 no grupo de cirurgia *upfront* e 31 no grupo de tratamento neoadjuvante). A Figura 6 descreve o desfecho de sobrevida livre de doença na população por protocolo nos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e naqueles tratados com terapia neoadjuvante. A sobrevida livre de doença mediana da população por protocolo foi de 16,0 meses (IC95% 11,3 - 23,6). As taxas de sobrevida livre de doença em 12 e 24 meses foram de 58,0 e 36,7%, respectivamente. A sobrevida livre de doença mediana do grupo de cirurgia *upfront* foi de 21,5 meses (IC95% 11,3 - 25,7). As taxas de sobrevida livre de doença em 12 e 24 meses no grupo de cirurgia *upfront* foram de 63,5 e 41,2%, respectivamente. A sobrevida livre de doença mediana do grupo de tratamento neoadjuvante foi de 12,3 meses (IC95% 3,2 - 20,0). As taxas de sobrevida livre de doença em 12 e 24 meses no grupo de tratamento neoadjuvante foram de 51,4 e 30,1%, respectivamente. De acordo com o teste de log-rank, há uma sugestão que a sobrevida livre de doença seja superior para os pacientes tratados com cirurgia *upfront* ($p = 0,069$).

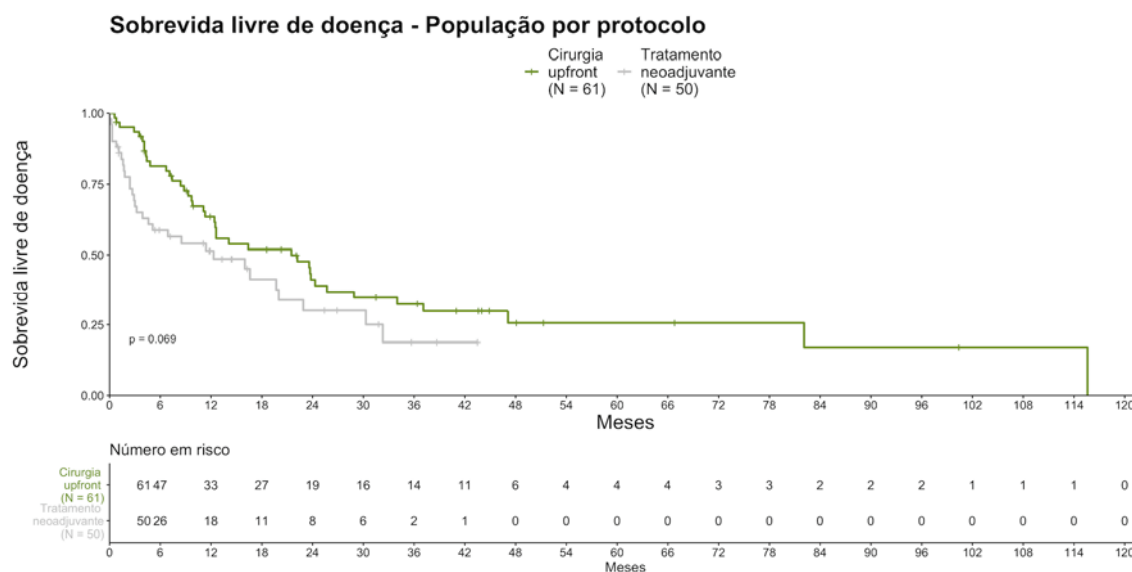


Figura 6 - Sobrevida livre de doença na população por protocolo (N = 111).

• Sobrevida global

A avaliação de sobrevida global na população por protocolo é constituída de 111 pacientes - vide sessão 6.5.1.2.1. Cinquenta e dois eventos de sobrevida global foram evidenciados (29 no grupo de cirurgia *upfront* e 23 no grupo de tratamento neoadjuvante). A Figura 7 descreve o desfecho de sobrevida global por protocolo nos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e naqueles tratados com terapia neoadjuvante. A sobrevida global mediana da população por protocolo foi de 37,3 meses (IC95% 24,7 - 82,9). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses na população por protocolo foram de 81,1 e 63,4%, respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo de cirurgia *upfront* foi de 40,9 meses (IC95% 20,6 - NA). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses no grupo de cirurgia *upfront* foram de 87,8 e 64,2%, respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo de tratamento neoadjuvante foi de 33,9 meses (IC95% 21,3 - NA). As taxas de sobrevida

global em 12 e 24 meses no grupo de tratamento neoadjuvante foram de 73,5 e 63,7%, respectivamente. O teste de log-rank não sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida global entre os pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e aqueles que realizaram terapia neoadjuvante ($p = 0,370$).

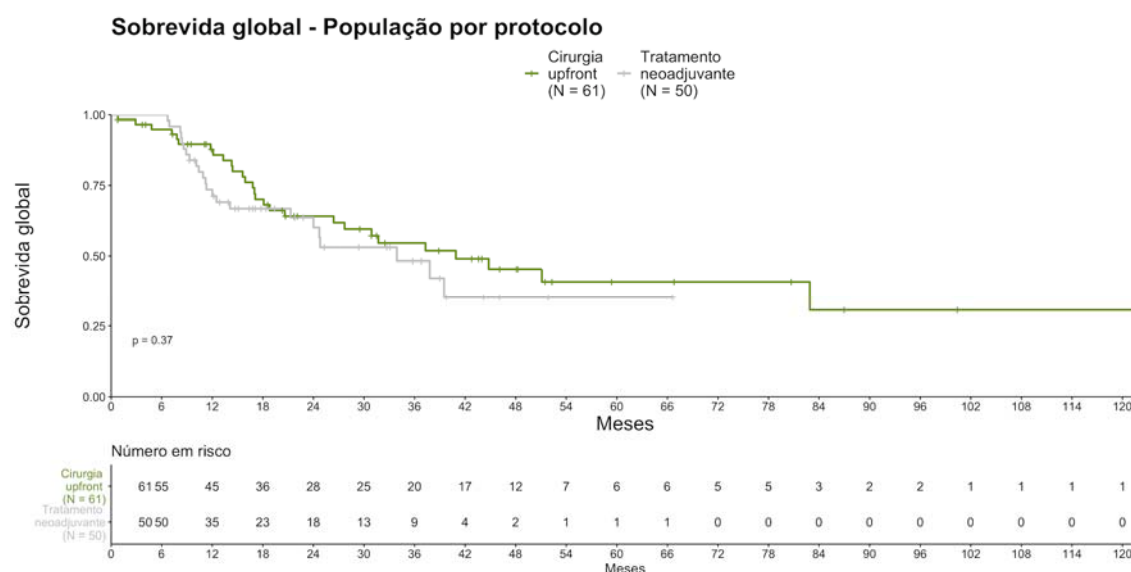


Figura 7 - Sobrevida global na população por protocolo (N = 111).

- **Tempo para recidiva locorregional**

A avaliação de tempo para recidiva locorregional na população por protocolo é constituída de 111 pacientes - vide sessão 6.5.1.2.1. Dezenove eventos de recidiva locorregional foram evidenciados (14 no grupo de cirurgia *upfront* e 5 no grupo de tratamento neoadjuvante). A Figura 8 descreve o desfecho de tempo para recidiva locorregional por protocolo nos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e naqueles tratados com terapia neoadjuvante. O tempo para recidiva locorregional mediano da população por protocolo foi de 115,6 meses (IC95% 37,1 - NA). Nesta população, 87,9 e 74,8% dos pacientes estavam livres de recidiva locorregional em 12 e 24 meses,

respectivamente. O tempo para recidiva locorregional mediano do grupo de cirurgia *upfront* foi de 116,0 meses (IC95% 25,7 - NA). Neste mesmo grupo, 88,1 e 74,8% dos pacientes estavam livres de recidiva locorregional em 12 e 24 meses, respectivamente. O tempo para recidiva locorregional mediano não foi alcançado para o grupo de tratamento neoadjuvante (IC95% 16,6 - NA). Neste grupo, 87,6 e 74,6% dos pacientes estavam livres de recidiva locorregional em 12 e 24 meses, respectivamente. O teste de log-rank não sugere a existência de diferenças em termos de tempo para recidiva locorregional entre os pacientes submetidos a cirurgia *upfront* e aqueles que realizaram terapia neoadjuvante ($p = 0,790$).

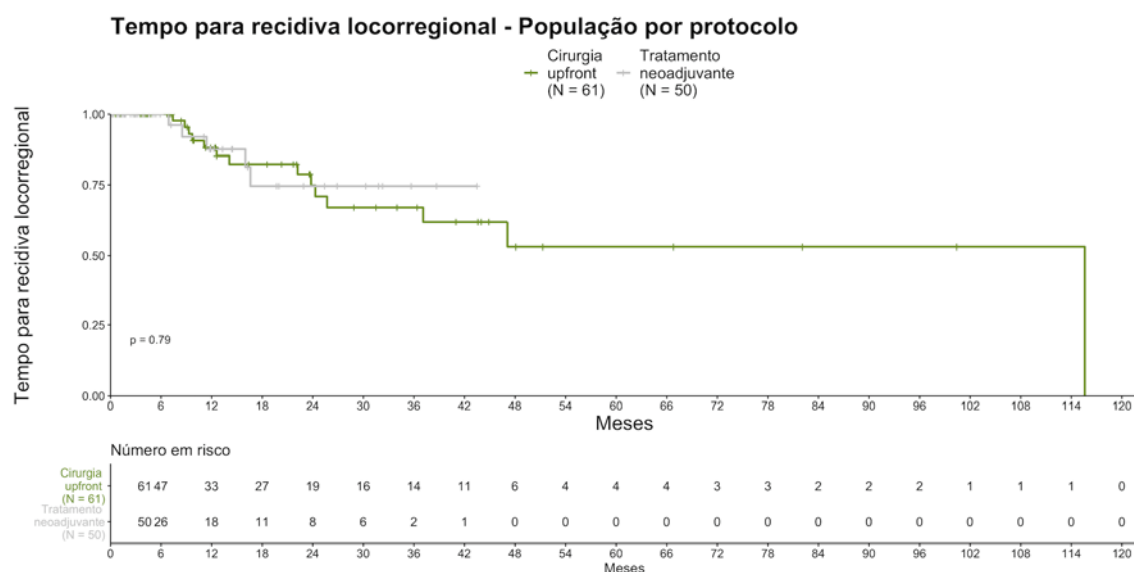


Figura 8 - Tempo para recidiva locorregional na população por protocolo (N = 111).

6.5.1.3 Modelos prognósticos

As variáveis utilizadas na avaliação de fatores prognósticos foram escolhidas conforme um gráfico acíclico direcionado rudimentar baseado em dados da literatura - Figura 9. Neste modelo a agressividade biológica funciona como uma variável latente que não pode ser medida, mas que tem sua importância prognóstica traduzida a partir de outras variáveis, como tamanho, CA 19-9 e doença linfonodal clínica.

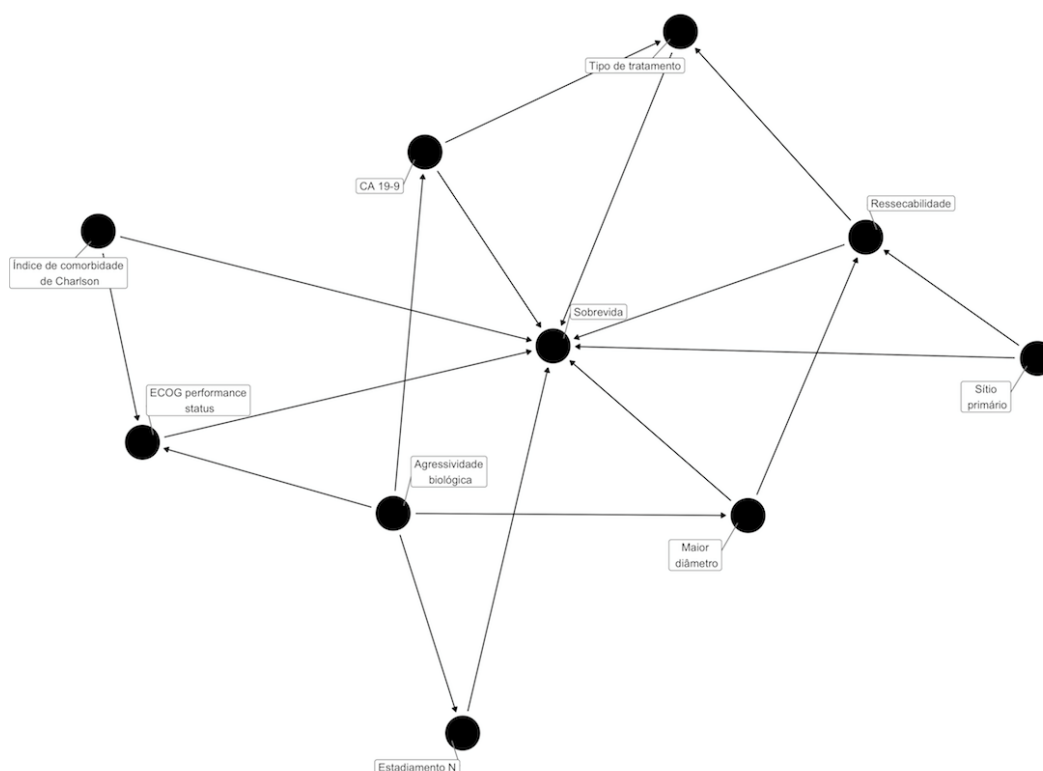


Figura 9 - Gráfico acíclico direcionado rudimentar dos fatores prognósticos.

- **Análise por intenção de tratar**
- **Sobrevida livre de progressão**

A Tabela 18 descreve a análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar. A análise multivariada

foi realizada com 121 pacientes (*complete cases*). Na análise multivariada, ECOG 2-3 (HR = 2,95; IC95% 1,55 - 5,61; p = 0,001) e tumores *borderline* anatômicos (HR = 1,69; IC95% 1,00 - 2,85; p = 0,049) foram associados de maneira independente com pior sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar.

Tabela 18 - Análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar (N = 121).

Variável	Análise Univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
ECOG						
ECOG 0-1	1,00			1,00		
ECOG 2-3	2,46	1,38 - 4,38	0,002	2,95	1,55 - 5,61	0,001
ICCAI[#]	1,01	0,86 - 1,18	0,902	1,04	0,87 - 1,24	0,688
Ressecabilidade						
Ressecável	1,00			1,00		
Borderline anatômico	1,56	1,06 - 2,29	0,024	1,69	1,00 - 2,85	0,049
Diâmetro (mm)	1,01	0,99 - 1,02	0,290	1,00	0,99 - 1,02	0,850
Estadiamento clínico						
N						
cN0	1,00			1,00		
cN1-2	0,98	0,60 - 1,59	0,933	0,69	0,39 - 1,23	0,212
CA 19-9 (U/ml)	1,00	1,00 - 1,00	0,132	1,00	1,00 - 1,00	0,157
Sítio primário						
Cabeça/colo	1,00			1,00		
Corpo/cauda	0,87	0,54 - 1,40	0,575	1,12	0,63 - 1,97	0,705
Tratamento						
Cirurgia <i>upfront</i>	1,00			1,00		
Neoadjuvância	1,79	1,20 - 2,69	0,005	1,35	0,76 - 2,41	0,311

[#] ICCAI = Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade.

- **Sobrevida global**

A Tabela 19 descreve a análise de fatores prognósticos para sobrevida global na população por intenção de tratar. A análise multivariada foi realizada com 121 pacientes (*complete cases*). No modelo multivariado, o sítio do tumor primário foi excluído por conta da ausência da proporcionalidade de risco pela

análise dos resíduos de *Schoenfeld*. Desta forma, esta variável foi incluída no modelo como variável estratificadora. Na análise multivariada, ECOG 2-3 (HR = 3,34; IC95% 1,64 - 6,78; p = 0,001) e tumores *borderline* anatômicos (HR = 2,32; IC95% 1,24 - 4,33; p = 0,008) foram associados de maneira independente com pior sobrevida global na população por intenção de tratar.

Tabela 19 - Análise de fatores prognósticos para sobrevida global na população por intenção de tratar (N = 121).

Variável	Análise Univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
ECOG						
ECOG 0-1	1,00			1,00		
ECOG 2-3	2,75	1,48 - 5,13	0,001	3,34	1,64 - 6,78	0,001
ICCAI[#]	1,10	0,92 - 1,31	0,313	1,05	0,86 - 1,30	0,623
Ressecabilidade						
Ressecável	1,00			1,00		
<i>Borderline</i> anatômico	2,08	1,33 - 3,26	0,001	2,32	1,24 - 4,33	0,008
Diâmetro (mm)	1,00	0,99 - 1,02	0,708	0,99	0,98 - 1,01	0,519
Estadiamento clínico						
N						
cN0	1,00			1,00		
cN1-2	1,28	0,76 - 2,17	0,355	0,81	0,43 - 1,52	0,516
CA 19-9 (U/ml)	1,00	1,00 - 1,00	0,099	1,00	1,00 - 1,00	0,091
Sítio primário						
Cabeça/colo	1,00			-		
Corpo/cauda	0,77	0,44 - 1,36	0,375	-	-	-
Tratamento						
Cirurgia <i>upfront</i>	1,00			1,00		
Neoadjuvância	2,14	1,33 - 3,43	0,002	1,41	0,71 - 2,79	0,324

[#] ICCAI = Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade.

6.5.2.2 Análise por protocolo

- Sobrevida livre de progressão**

A Tabela 20 descreve a análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de progressão na população por protocolo. A análise multivariada foi realizada com 87 pacientes (*complete cases*). Na análise multivariada,

apenas ECOG 2-3 (HR = 3,06; IC95% 1,09 - 8,62; p = 0,034) foi associado de maneira independente com pior sobrevida livre de progressão na população por protocolo. Tumores *borderline* anatômicos também estiveram associados com menor sobrevida livre de progressão (HR = 1,89; IC95% 0,93 - 3,86; p = 0,078), porém este resultado não alcançou significância estatística.

Tabela 20 - Análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de progressão na população por protocolo (N = 87).

Variável	Análise Univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
ECOG						
ECOG 0-1	1,00			1,00		
ECOG 2-3	2,39	1,02 - 5,60	0,046	3,06	1,09 - 8,62	0,034
ICCAI [#]	0,95	0,78 - 1,16	0,602	0,96	0,75 - 1,21	0,709
Ressecabilidade						
Ressecável	1,00			1,00		
<i>Borderline</i> anatômico	1,21	0,74 - 1,97	0,449	1,89	0,93 - 3,86	0,078
Diâmetro (mm)	1,01	0,99 - 1,02	0,440	1,00	0,98 - 1,03	0,711
Estadiamento clínico						
N						
cN0	1,00			1,00		
cN1-2	0,90	0,48 - 1,68	0,737	0,67	0,31 - 1,46	0,310
CA 19-9 (U/ml)	1,00	1,00 - 1,00	0,202	1,00	1,00 - 1,00	0,175
Sítio primário						
Cabeça/colo	1,00			1,00		
Corpo/cauda	1,18	0,70 - 1,99	0,537	1,36	0,70 - 2,63	0,358
Tratamento						
Cirurgia <i>upfront</i>	1,00			1,00		
Neoadjuvância	1,09	0,68 - 1,76	0,714	0,81	0,40 - 1,65	0,569

[#] ICCAI = Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade.

- **Sobrevida livre de doença**

A Tabela 21 descreve a análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de doença na população por protocolo. A análise multivariada foi realizada com 87 pacientes (*complete cases*). No modelo multivariado, o Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade foi excluído por conta da ausência da proporcionalidade de risco pela análise dos resíduos de

Schoenfeld. Na análise multivariada, ECOG 2-3 (HR = 3,73; IC95% 1,46 - 9,52; p = 0,006) e tumores *borderline* anatômicos (HR = 2,26; IC95% 1,13 - 4,54; p = 0,021) foram associados de maneira independente com pior sobrevida livre de doença na população por protocolo. Adicionalmente, níveis séricos de CA 19-9 ao diagnóstico também estiveram associados a sobrevida livre de doença (HR = 1,00; IC95% 1,00 - 1,00; p = 0,069), porém este resultado não alcançou significância estatística.

Tabela 21 - Análise de fatores prognósticos para sobrevida livre de doença na população por protocolo (N = 87).

Variável	Análise Univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
ECOG						
ECOG 0-1	1,00			1,00		
ECOG 2-3	2,32	0,99 - 5,41	0,052	3,73	1,46 - 9,52	0,006
ICCAI[#]	0,99	0,81 - 1,21	0,909	-	-	-
Ressecabilidade						
Ressecável	1,00			1,00		
<i>Borderline</i> anatômico	1,56	0,95 - 2,56	0,079	2,26	1,13 - 4,54	0,021
Diâmetro (mm)	1,00	0,98 - 1,02	0,975	0,99	0,97 - 1,01	0,339
Estadiamento clínico						
N						
cN0	1,00			1,00		
cN1-2	1,07	0,57 - 2,00	0,828	0,69	0,33 - 1,48	0,344
CA 19-9 (U/ml)	1,00	1,00 - 1,00	0,140	1,00	1,00 - 1,00	0,069
Sítio primário						
Cabeça/colo	1,00			1,00		
Corpo/cauda	0,98	0,58 - 1,68	0,953	1,34	0,69 - 2,63	0,390
Tratamento						
Cirurgia <i>upfront</i>	1,00			1,00		
Neoadjuvância	1,56	0,96 - 2,52	0,071	1,33	0,67 - 2,64	0,413

[#] ICCAI = Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade.

- **Sobrevida global**

A Tabela 22 descreve a análise de fatores prognósticos para sobrevida global na população por protocolo. Esta foi realizada em 87 pacientes (*complete cases*). No modelo multivariado, o Índice de Comorbidade de

Charlson Ajustado por Idade e o sítio do tumor primário foram excluídos por conta da ausência da proporcionalidade de risco pela análise dos resíduos de *Schoenfeld*. Desta forma, o sítio do tumor primário foi incluído no modelo como variável estratificadora. Na análise multivariada, ECOG 2-3 (HR = 3,77; IC95% 1,32 - 10,76; p = 0,013), tumores *borderline* anatômicos (HR = 2,93; IC95% 1,24 - 6,93; p = 0,014) e CA 19-9 (HR = 1,00; IC95% 1,00 - 1,00; p = 0,035) foram associados de maneira independente com pior sobrevida global na população por protocolo.

Tabela 22 - Análise de fatores prognósticos para sobrevida global na população por protocolo (N = 87).

Variável	Análise Univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
ECOG						
ECOG 0-1	1,00			1,00		
ECOG 2-3	2,52	0,99 - 6,40	0,051	3,77	1,32 - 10,7	0,013
ICCAI [#]	1,11	0,88 - 1,39	0,395	-	-	-
Ressecabilidade						
Ressecável	1,00			1,00		
<i>Borderline</i> anatômico	1,73	0,97 - 3,06	0,061	2,93	1,24 - 6,93	0,014
Diâmetro (mm)	1,00	0,98 - 1,02	0,797	0,99	0,96 - 1,01	0,354
Estadiamento clínico						
N						
cN0	1,00			1,00		
cN1-2	1,29	0,66 - 2,52	0,458	1,00	0,44 - 2,28	0,999
CA 19-9 (U/ml)	1,00	1,00 - 1,00	0,070	1,00	1,00 - 1,00	0,035
Sítio primário						
Cabeça/colo	1,00			-		
Corpo/cauda	1,02	0,54 - 1,92	0,958	-	-	-
Tratamento						
<i>Cirurgia upfront</i>	1,00			1,00		
Neoadjuvância	1,29	0,73 - 2,27	0,375	0,90	0,40 - 2,00	0,787

[#] ICCAI = Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade.

- **Tempo para recidiva locorregional**

A Tabela 23 descreve a análise de fatores prognósticos para tempo para recidiva locorregional na população por protocolo. Pelo pequeno número

de eventos, foi realizada apenas análise univariada. Pacientes com ECOG 2-3 tiveram risco mais elevado de recidiva locorregional na análise univariada (HR = 7,16; IC95% 2,00 - 25,62; p = 0,002).

Tabela 23 - Análise de fatores prognósticos para tempo para recidiva locorregional na população por protocolo.

Variável	Análise Univariada			Análise multivariada		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
ECOG						
ECOG 0-1	1,00			-		
ECOG 2-3	7,16	2,00 - 25,6	0,002	-	-	-
ICCAI#	0,86	0,56 - 1,30	0,471	-	-	-
Ressecabilidade						
Ressecável	1,00			-		
Borderline anatômico	1,28	0,45 - 3,67	0,647	-	-	-
Diâmetro (mm)	1,00	0,98 - 1,03	0,916	-	-	-
Estadiamento clínico						
N						
cN0	1,00			-		
cN1-2	0,73	0,16 - 3,20	0,672	-	-	-
CA 19-9 (U/ml)	1,00	1,00 - 1,00	0,857	-	-	-
Sítio primário						
Cabeça/colo	1,00			-		
Corpo/cauda	0,67	0,22 - 2,06	0,488	-	-	-
Tratamento						
Cirurgia <i>upfront</i>	1,00			-		
Neoadjuvância	0,87	0,30 - 2,48	0,792	-	-	-

ICCAI = Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade.

6.5.2 Papel da Radioterapia

O tempo de seguimento mediano da população do estudo (N = 148) foi de 35,8 meses (IC95% 29,4 - 43,6). O tempo de seguimento mediano para os pacientes submetidos a Radioterapia foi de 33,1 meses (IC95% 21,8 - 44,0) e para aqueles não tratados com esta modalidade foi de 38,9 meses (IC95% 29,5 - 48,3). Vinte e sete pacientes (18,2%) perderam seguimento do A.C.Camargo Cancer Center. Nove pacientes (13,8%) perderam seguimento no grupo de Radioterapia e 18 pacientes (21,7%) perderam seguimento no grupo de pacientes não tratados com a mesma - p = 0,285.

6.5.2.1 Análise por intenção de tratar

- **Sobrevida livre de progressão**

A avaliação de sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar é constituída de 148 pacientes. Cento e nove eventos de sobrevida livre de progressão foram evidenciados (46 no grupo de pacientes submetidos a Radioterapia e 63 no grupo não submetido a Radioterapia). A Figura 10 descreve o desfecho de sobrevida livre de progressão nos pacientes submetidos a Radioterapia e naqueles não tratados com a mesma. A sobrevida livre de progressão mediana da população total foi de 11,3 meses (IC95% 10,0 - 15,5). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses na população total foram de 49,1 e 30,7%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo submetido a Radioterapia foi de 15,4 meses (IC95% 10,9 - 22,6). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo submetido a Radioterapia foram de 56,6 e 37,3%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo não tratado com Radioterapia foi de 9,8 meses (IC95% 7,4 - 14,1). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo não tratado com Radioterapia foram de 43,2 e 25,9%, respectivamente. O teste de log-rank sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida livre de progressão entre os pacientes submetidos a Radioterapia e aqueles não tratados com a mesma ($p = 0.083$).

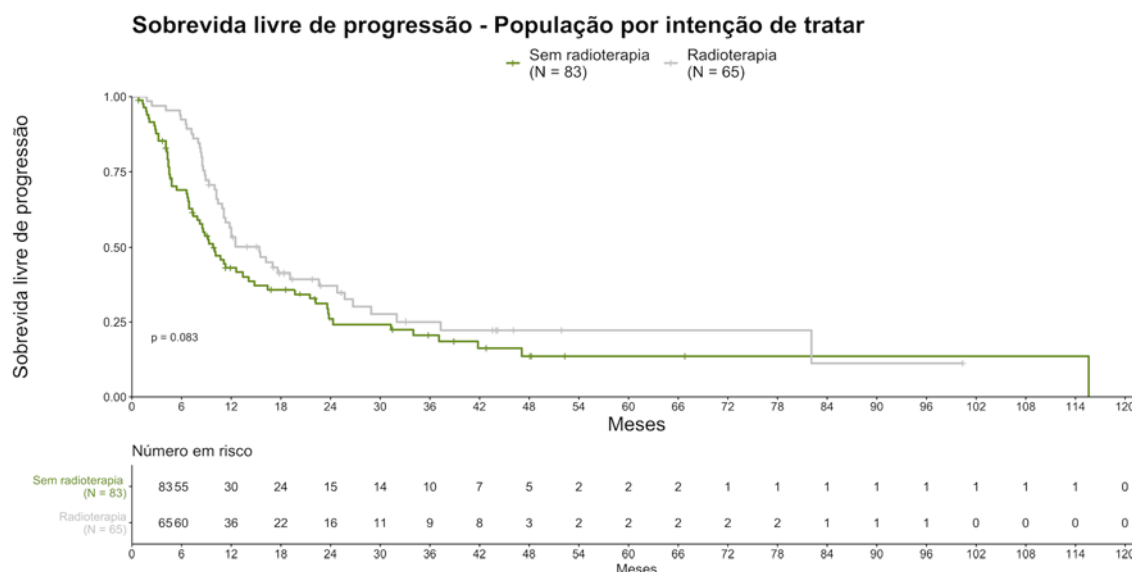


Figura 10 - Sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar (N = 148).

- **Sobrevida global**

A avaliação de sobrevida global é constituída de 148 pacientes. Oitenta e dois eventos de sobrevida global foram evidenciados (35 no grupo de pacientes submetidos a Radioterapia e 47 no grupo não submetido a Radioterapia). A Figura 11 descreve o desfecho de sobrevida global nos pacientes submetidos a Radioterapia e naqueles não tratados com a mesma. A sobrevida global mediana da população total foi de 23,9 meses (IC95% 17,1 - 33,9). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses na população total foram de 71,1 e 49,3%, respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo tratado com Radioterapia foi de 24,7 meses (IC95% 17,1 - 51,1). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses no grupo de Radioterapia foram de 74,6 e 51,1%, respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo não tratado com Radioterapia foi de 20,6 meses (IC95% 14,0 - 37,3). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses no grupo não tratado com Radioterapia

foram de 70,0 e 47,6%, respectivamente. O teste de log-rank não sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida global entre os pacientes submetidos a Radioterapia e aqueles não tratados com a mesma ($p = 0,580$).

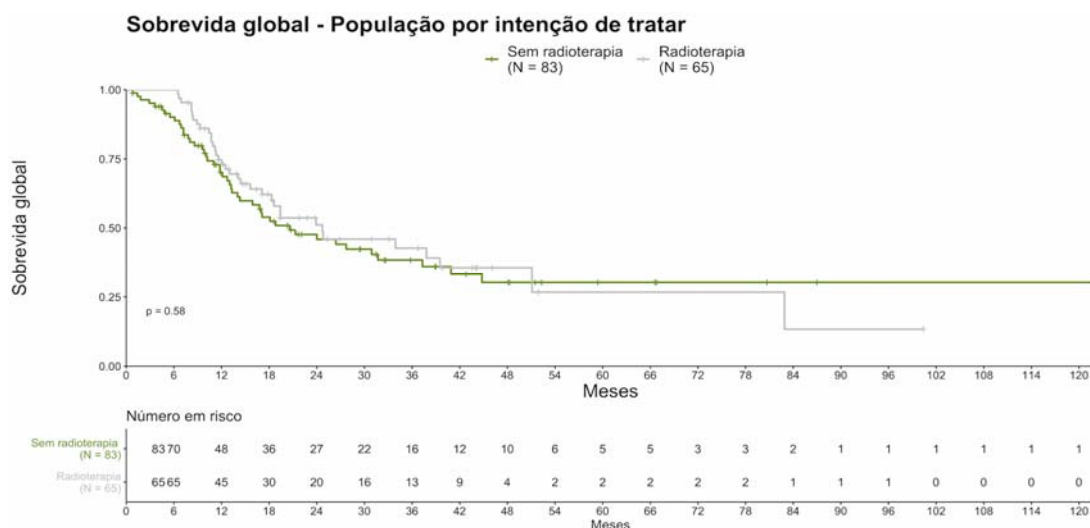


Figura 11 - Sobrevida global na população por intenção de tratar (N = 148).

6.5.2.2 Análise por protocolo

- **Sobrevida livre de progressão**

A avaliação de sobrevida livre de progressão na população por protocolo é constituída de 111 pacientes. Dois pacientes submetidos a cirurgia no grupo de tratamento neoadjuvante com o achado de doença metastática comprovada no relatório anatomopatológico final foram excluídos. Setenta e dois eventos de sobrevida livre de progressão foram evidenciados (27 no grupo de Radioterapia e 45 no grupo não tratado com Radioterapia). A Figura 12 descreve o desfecho de sobrevida livre de progressão por protocolo nos pacientes submetidos a Radioterapia e naqueles não tratados com a mesma. A sobrevida livre de progressão mediana da população por protocolo foi de

19,7 meses (IC95% 12,5 - 24,8). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses na população total foram de 62,3 e 41,8%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo de Radioterapia foi de 25,7 meses (IC95% 12,5 - 37,3). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo de Radioterapia foram de 71,3 e 54,0%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão mediana do grupo de pacientes não submetidos a Radioterapia foi de 14,8 meses (IC95% 10,0 - 23,7). As taxas de sobrevida livre de progressão em 12 e 24 meses no grupo não tratado com Radioterapia foram de 55,7 e 33,4%, respectivamente. O teste de log-rank sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida livre de progressão entre os pacientes submetidos a Radioterapia e aqueles não tratados com a mesma ($p = 0,078$).

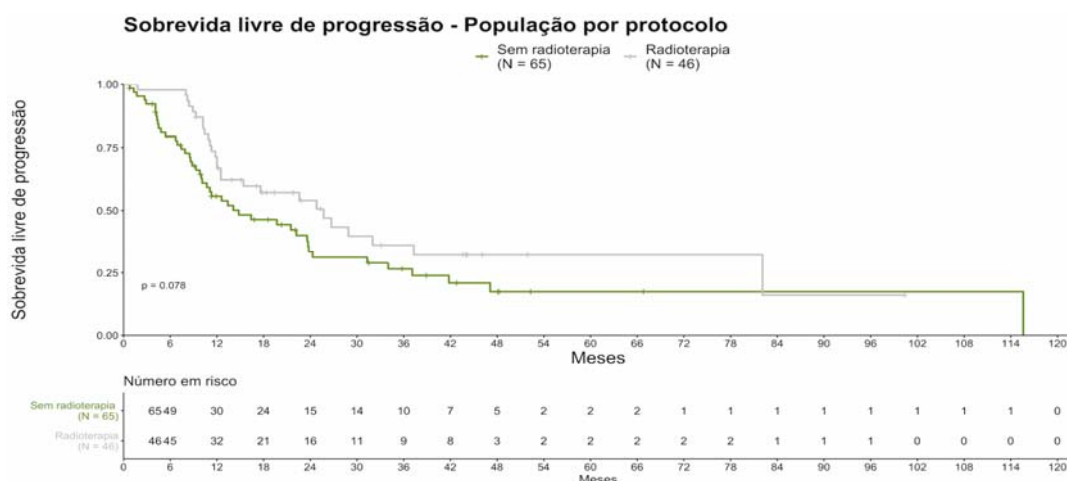


Figura 12 - Sobrevida livre de progressão na população por protocolo (N = 111).

- **Sobrevida livre de doença**

A Tabela 24 descreve os padrões de recidiva de doença após a cirurgia de acordo com a realização ou não de Radioterapia. Numericamente, mais

paciente não tratados com Radioterapia experimentaram recidiva locorregional (23,0 vs. 8,6%).

Tabela 24 - Padrões e sítios de recidiva na população por protocolo do estudo.

	População total	Radioterapia	Sem Radioterapia	p
	N = 111 (%)	N = 46 (%)	N = 65 (%)	
Padrão de recidiva				0,486
Local	11 (9,9)	2 (4,3)	9 (13,8)	
Distância	34 (30,6)	13 (28,2)	21 (32,3)	
Local e Distância	8 (7,2)	2 (4,3)	6 (9,2)	

A avaliação de sobrevida livre de doença é constituída de 111 pacientes - vide sessão 6.5.2.2.1. Setenta e um eventos de sobrevida livre de doença foram evidenciados (27 no grupo de Radioterapia e 44 no grupo não submetido a Radioterapia). A Figura 13 descreve o desfecho de sobrevida livre de doença na população por protocolo nos pacientes submetidos Radioterapia e naqueles não tratados com a mesma. A sobrevida livre de doença mediana da população por protocolo foi de 16,0 meses (IC95% 11,3 - 23,6). As taxas de sobrevida livre de doença em 12 e 24 meses foram de 58,0 e 36,7%, respectivamente. A sobrevida livre de doença mediana do grupo de Radioterapia foi de 16,6 meses (IC95% 8,4 - 30,3). As taxas de sobrevida livre de doença em 12 e 24 meses no grupo de Radioterapia foram de 59,0 e 42,5%, respectivamente. A sobrevida livre de doença mediana do grupo não submetido a Radioterapia foi de 14,1 meses (IC95% 9,7 - 23,7). As taxas de sobrevida livre de doença em 12 e 24 meses no grupo não tratado com Radioterapia foram de 57,3 e 33,1%, respectivamente. O teste de log-rank não sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida livre de doença

entre os pacientes submetidos a Radioterapia e aqueles não tratados com a mesma ($p = 0,790$).

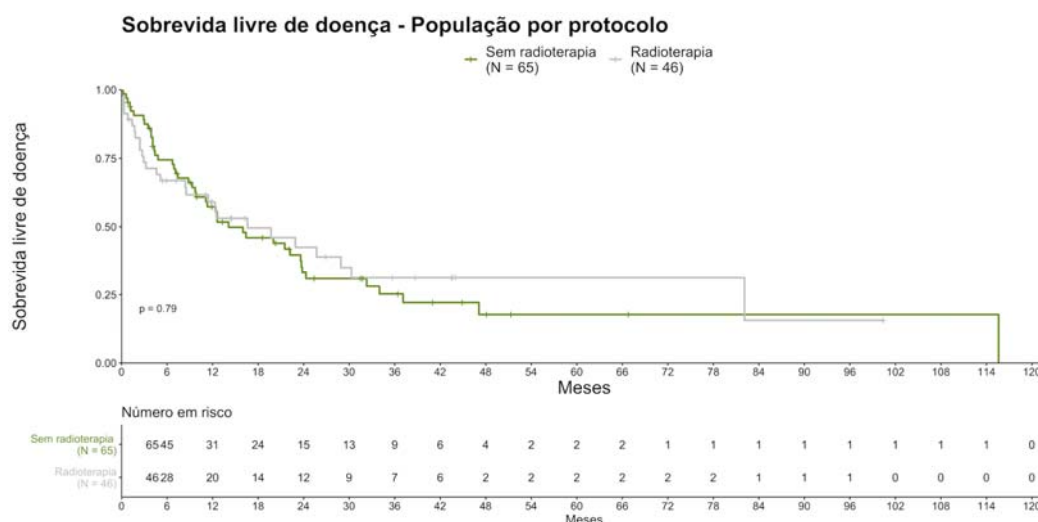


Figura 13 - Sobrevida livre de doença na população por protocolo (N = 111).

- **Sobrevida global**

A avaliação de sobrevida global na população por protocolo é constituída de 111 pacientes - vide sessão 6.5.2.2.1. Cinquenta e dois eventos de sobrevida global foram evidenciados (21 no grupo de Radioterapia e 32 no grupo não submetido a Radioterapia). A Figura 14 descreve o desfecho de sobrevida global por protocolo nos pacientes submetidos a Radioterapia e naqueles não tratados com a mesma. A sobrevida global mediana da população por protocolo foi de 37,3 meses (IC95% 24,7 - 82,9). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses na população por protocolo foram de 81,1 e 63,4%, respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo de Radioterapia foi de 39,5 meses (IC95% 24,7 - 82,9). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses no grupo de Radioterapia foram de 80,2 e 68,2%,

respectivamente. A sobrevida global mediana do grupo não tratado com Radioterapia foi de 31,7 meses (IC95% 20,6 - NA). As taxas de sobrevida global em 12 e 24 meses no grupo não tratado com Radioterapia foram de 81,9 e 60,8%, respectivamente. O teste de log-rank não sugere a existência de diferenças em termos de sobrevida global entre os pacientes submetidos a Radioterapia e aqueles não tratados com a mesma ($p = 0,830$).

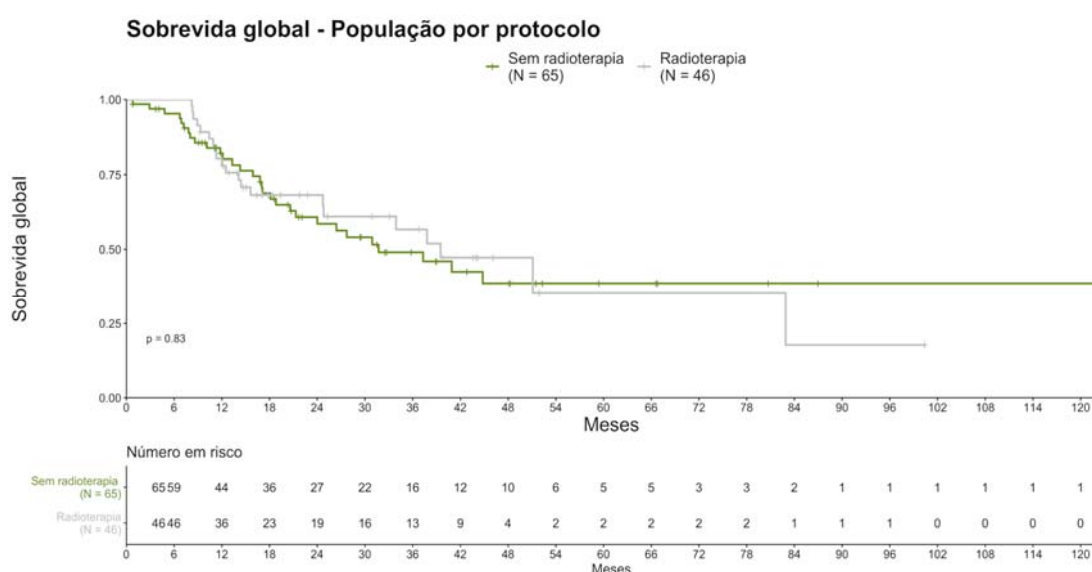


Figura 14 - Sobrevida global na população por protocolo (N = 111).

- **Tempo para recidiva locorregional**

A avaliação de tempo para recidiva locorregional na população por protocolo é constituída de 111 pacientes - vide sessão 6.5.2.2.1. Dezenove eventos de recidiva locorregional foram evidenciados (quatro no grupo de Radioterapia e 15 no grupo não submetido a Radioterapia). A Figura 15 descreve o desfecho de tempo para recidiva locorregional por protocolo nos pacientes submetidos a Radioterapia e naqueles não tratados com a mesma. O tempo para recidiva locorregional mediano da população por protocolo foi

de 115,6 meses (IC95% 37,1 - NA). Na população por protocolo, 87,9 e 74,8% dos pacientes estavam livres de recidiva locorregional em 12 e 24 meses, respectivamente. O tempo para recidiva locorregional mediano do grupo de Radioterapia não foi alcançado (IC95% NA - NA). Neste mesmo grupo, 91,8 e 85,7% dos pacientes estavam livres de recidiva locorregional em 12 e 24 meses, respectivamente. O tempo para recidiva locorregional mediano do grupo não tratado com Radioterapia foi de 47,1 meses (IC95% 23,8 - NA). Neste grupo, 85,5 e 68,0% dos pacientes estavam livres de recidiva locorregional em 12 e 24 meses, respectivamente. O teste de log-rank não sugere a existência de diferenças em termos de tempo para recidiva locorregional entre os pacientes submetidos a Radioterapia e aqueles não tratados com a mesma ($p = 0,120$), apesar da nítida separação das curvas.

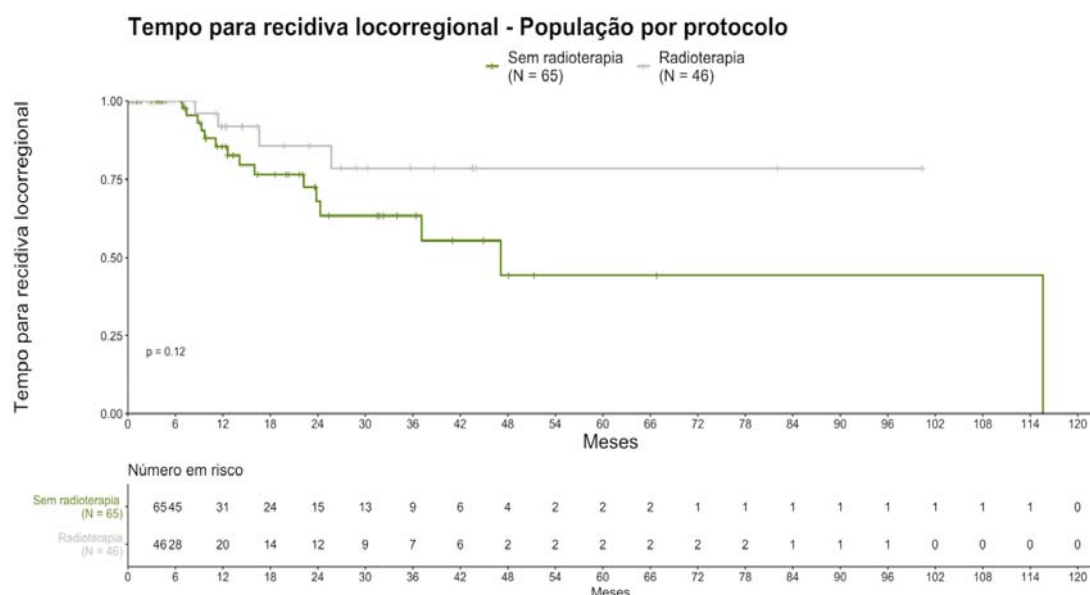


Figura 15 - Tempo para recidiva locorregional na população por protocolo (N = 111).

6.6 ANÁLISES POST-HOC

6.6.1 Óbitos pós-operatórios

A Tabela 25 descreve as características dos pacientes experimentando óbito pós-operatório. Quinze pacientes morreram por complicações pós-operatórias (treze pacientes no braço de tratamento neoadjuvante).

Tabela 25 - Características dos pacientes que evoluíram a óbito após o tratamento cirúrgico.

Paciente	Idade	ASA	ECOG	ICCAI#	Quimioterapia neoadjuvante	Tipo de quimioterapia neoadjuvante	Radioterapia neoadjuvante
25	54	2	0	4	Sim	FOLFIRINOX	Sim
41	57	2	2	4	Sim	FOLFIRINOX	Sim
42	72	2	0	6	Sim	FOLFIRINOX	Sim
46	72	2	1	6	Não	x	Não
48	72	2	1	5	Sim	FOLFOX	Sim
65	73	3	1	6	Sim	FOLFOX	Não
73	60	2	1	5	Sim	FOLFIRINOX	Sim
76	65	3	1	6	Sim	FOLFOX	Não
85	71	3	0	6	Não	x	Não
111	66	2	1	7	Sim	FOLFOX	Não
132	71	3	1	7	Sim	FOLFIRINOX	Sim
136	76	2	1	5	Sim	FOLFOX	Sim
142	69	2	1	5	Sim	FOLFIRINOX	Sim
147	67	3	0	5	Sim	FOLFIRINOX	Sim
148	79	3	0	7	Sim	FOLFOX	Não

Cont/Tabela 25

Paciente	Cirurgia [@]	Reconstrução vascular	Tipo de reconstrução vascular	Ressecção multivisceral	Tipo de ressecção multivisceral
25	DPT	Sim	Venosa (ISGPS tipo 1)	Não	NA
41	GDP	Sim	Venosa (ISGPS tipo 4)	Não	NA
42	GDP	Sim	Venosa (ISGPS tipo 4)	Não	NA
46	PCC	Sim	Venosa (ISGPS tipo 4)	Não	NA
48	GDP	Sim	Venosa (ISGPS tipo 3)	Não	NA
65	DPT	Não	x	Sim	Apendicectomia
73					Gastrectomia total, colectomia, enterectomia, esplenectomia e nefrectomia
	PCC	Não	x	Sim	
76	GDP	Sim	Venosa (ISGPS tipo 4)	Não	NA
85	GDP	Não	x	Não	NA
111	GDP	Não	x	Não	NA
132					Gastrectomia total e esplenectomia
	PCC	Sim	Arterial mais venosa	Sim	
136	GDP	Sim	Arterial mais venosa	Não	NA
142	GDP	Não	x	Não	NA
147	GDP	Sim	Arterial mais venosa	Não	NA
148	GDP	Não	x	Não	NA

[@] DPT = Duodenopancreatectomia; GDP = Gastroduodenopancreatectomia; PCC = Pancreatectomia corpocaudal.

A Figura 16 descreve a evolução temporal dos óbitos associados ao procedimento cirúrgico durante o estudo conforme o ano da cirurgia. De acordo com o gráfico houve uma certa alternância de anos de uma mortalidade pós-operatória mais baixa com anos de mortalidade pós-operatória mais elevada.

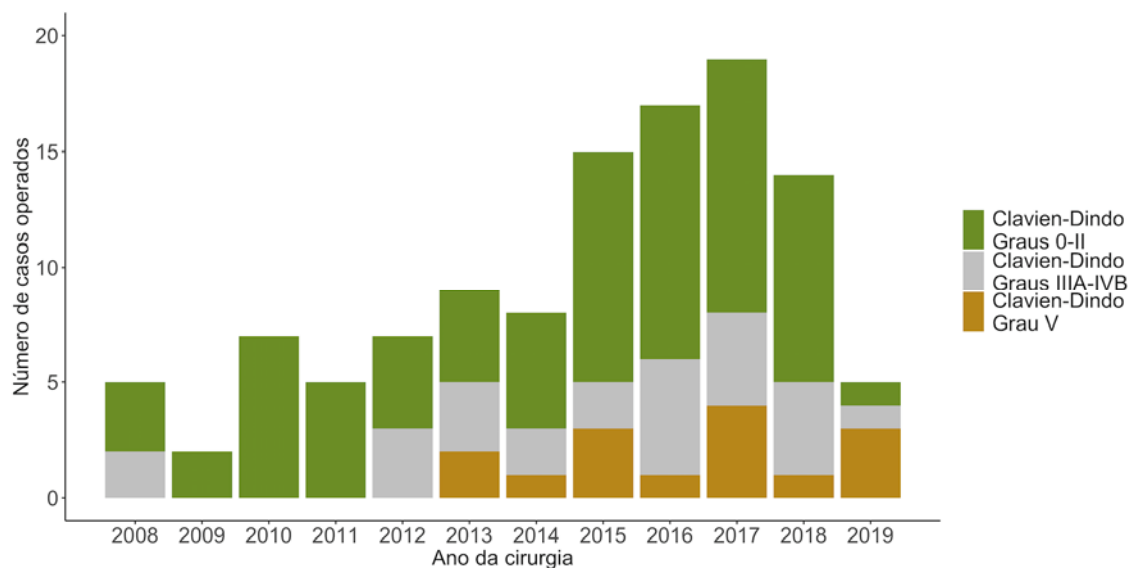


Figura 16 - Evolução temporal da morbimortalidade pós-operatória de acordo com a Classificação de Clavien-Dindo.

A Tabela 26 traz os fatores prognósticos para complicações pós-operatórias de acordo com a regressão logística ordinal (Desfecho: complicações Clavien-Dindo 0-II vs. Clavien-Dindo IIIA-IVB vs. Clavien-Dindo V). Na análise multivariada, ECOG 1 (OR = 2,54; IC95% 1,06 - 6,07; $p = 0,036$) e ECOG 2 (OR = 5,61; IC95% 1,32 - 23,88; $p = 0,020$), Índice de comorbidade de Charlson Ajustado por Idade (OR = 1,45; IC95% 1,05 - 2,01; $p = 0,026$), realização de quimioterapia neoadjuvante (OR = 3,64; IC95% 1,10 - 11,94; $p = 0,033$) e reconstrução vascular (OR = 2,72; IC95% 1,07 - 6,68; $p = 0,033$) estiveram associados com maior risco de complicações pós-operatórias.

Tabela 26 - Análise de fatores prognósticos para complicações pós-operatórias (N = 112).

Variável	Análise Univariada			Análise multivariada		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Idade (anos) ^{&}	1,02	0,98 - 1,06	0,310			
ECOG						
ECOG 0	1,00			1,00		
ECOG 1	2,48	1,10 - 5,60	0,029	2,54	1,06 - 6,07	0,036
ECOG 2	4,07	1,02 - 16,2	0,046	5,61	1,32 - 23,9	0,020
ICCAI ^{#,§}	1,36	1,00 - 1,83	0,047	1,45	1,05 - 2,01	0,026
ASA^{&}						
ASA 1/2	1,00					
ASA 3/4	1,56	0,69 - 3,52	0,288			
Tratamento neoadjuvante						
Não	1,00			1,00		
Sim - QT	3,46	1,14 - 10,5	0,029	3,64	1,10 - 11,9	0,033
Sim - QT + QRT [§]	2,58	1,10 - 6,05	0,029	1,84	0,70 - 4,84	0,219
Cirurgia[§]						
DPT/GDP/PTT	1,00			1,00		
PCC	0,52	0,20 - 1,33	0,171	0,72	0,11 - 4,55	0,727
Reconstrução vascular						
Não	1,00			1,00		
Sim	2,59	1,17 - 5,73	0,019	2,72	1,07 - 6,78	0,033
Ressecção multivisceral						
Não	1,00			1,00		
Sim	0,55	0,23 - 1,32	0,182	0,800	0,15 - 4,29	0,795

[#] ICCAI = Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade.

[§] DPT = Duodenopancreatectomia; GDP = Gastroduodenopancreatectomia; PCC = Pancreatectomia corpocaudal; PTT = pancreatectomia total.

[&] Não incluídos no modelo multivariado por questões de multicolinearidade com outras variáveis.

[§] Variáveis com violação do pressuposto de proporcionalidade de odds.

6.6.2 Sobrevida conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante

A Figura 17 descreve a sobrevida global de pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante e posteriormente a cirurgia conforme a resposta patológica ao tratamento (excluídos dois pacientes com estágio patológico IV à cirurgia e um paciente sem dado de resposta patológica; N = 49). Pacientes que alcançaram resposta patológica maior (< 5% células viáveis) experimentaram maior sobrevida global (p = 0,055). A sobrevida global mediana não foi alcançada no grupo de pacientes que alcançaram resposta

patológica maior (IC95% NA - NA) e foi de 24,8 meses (IC95% 12,5 - 39,5) para o grupo de pacientes sem resposta patológica maior.

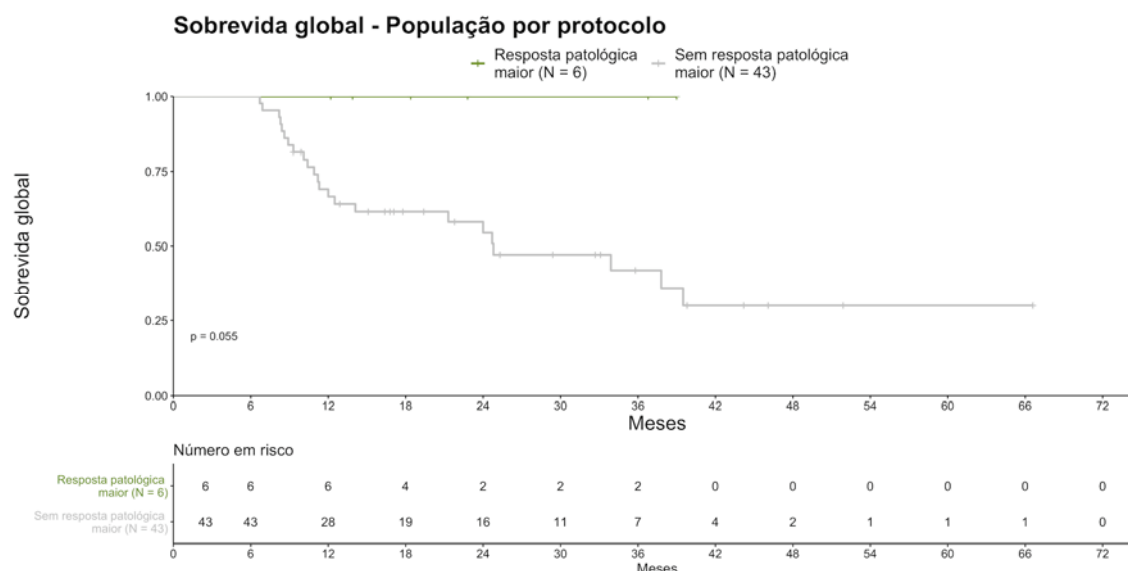


Figura 17 - Sobrevida global conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49).

A mesma tendência foi identificada para os desfechos sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de doença e tempo para recidiva locorregional, porém sem significância estatística - Figuras 18, 19 e 20. Resultados semelhantes foram encontrados quando os pacientes que experimentaram óbito pós-operatório foram excluídos (dados não mostrados).

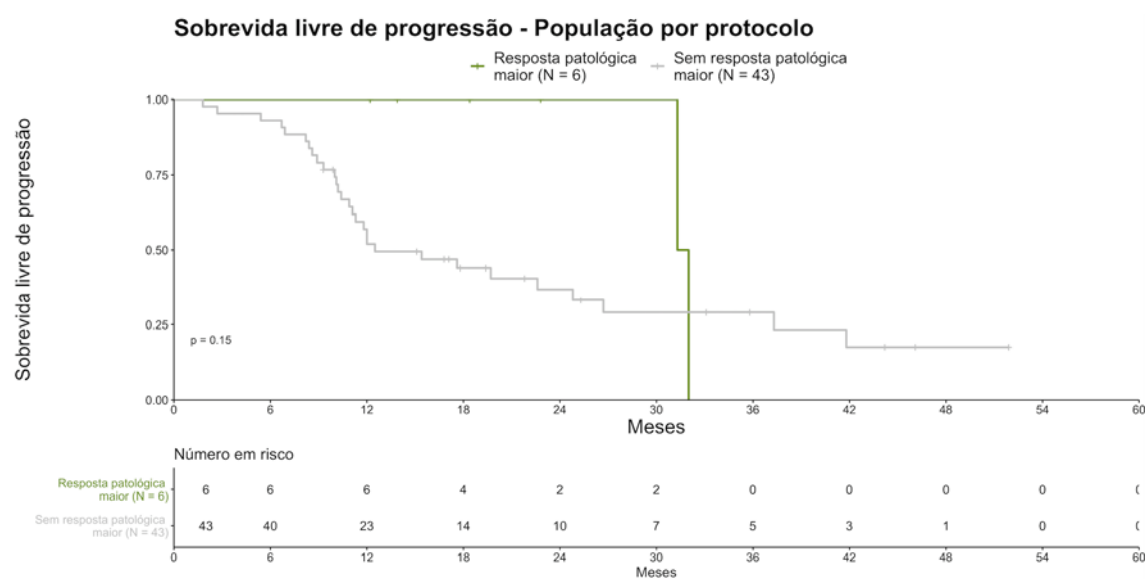


Figura 18 - Sobrevida livre de progressão conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49).

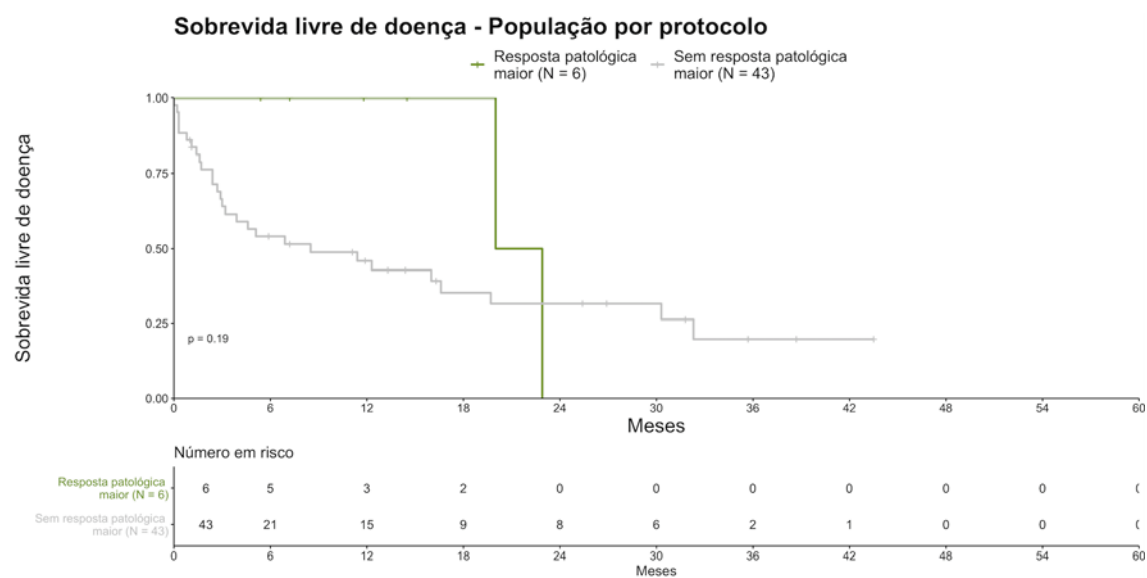


Figura 19 - Sobrevida livre de doença conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49).

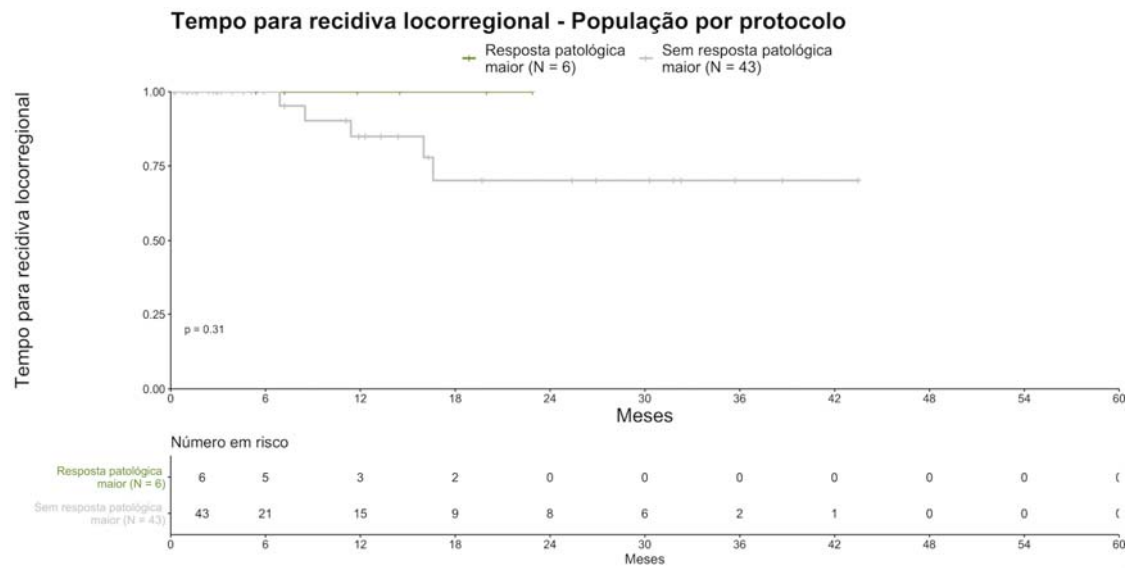


Figura 20 - Tempo para recidiva locorregional conforme resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (N = 49).

7 DISCUSSÃO

Recentemente, o câncer de pâncreas vem assumindo um papel mais importante na epidemiologia do câncer, especialmente em países desenvolvidos. Além disso, por conta de melhorias nos exames de imagem, nas técnicas cirúrgicas, no cuidado perioperatório e nos tratamentos quimioterápico e radioterápico, um número maior de pacientes vem sendo diagnosticado com doença potencialmente ressecável. Em uma revisão recente do A.C.Camargo Cancer Center (2008 a 2016), 32,6% dos pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas apresentava doença ressecável ou *borderline* anatômica de acordo com a avaliação da equipe médica (DE JESUS et al. 2019). Esses dados são corroborados por estatísticas recentes da Universidade Johns Hopkins, em que 17,5% dos pacientes tratados entre 2013 e 2016 apresentavam doença *borderline* anatômica (JAVED et al. 2019). Desta forma, apesar do potencial viés de referenciamento nestes estudos, o câncer de pâncreas potencialmente ressecável vem ganhando destaque progressivo na literatura.

A Tabela 27 traz uma comparação entre as características de pacientes em diferentes estudos de tratamento adjuvante e de pacientes que realizaram cirurgia *upfront* no presente estudo. De uma maneira geral, as características clínicas são semelhantes, exceto por um número discretamente maior de pacientes com performance status ECOG 2 no nosso estudo.

Tabela 27 - Características dos estudos de tratamento adjuvante.

Variável	ESPAC-1 (%)	CONKO-001 (%)	ESPAC-4 (%)	PRODIGE 24 (%)	A.C.Camargo Cancer Center 2019 (%)
Tratamento	Cirurgia +/- 5-Fluorouracil	Cirurgia +/- Gencitabina	Cirurgia + Gencitabina +/- Capecitabina	Cirurgia + mFOLFIRINOX ou Gencitabina	Cirurgia upfront +/- quimioterapia adjuvante
Tamanho amostral	289	354	730	493	61
Idade (anos)					
Mediana	61	61	65	63	63
IIQ	54-67	-	-	-	58 - 73
Intervalo	-	34 - 82	37 - 81	30 - 81	45 - 84
Sexo					
Masculino	170 (59)	203 (57)	414 (57)	277 (56)	32 (53)
Feminino	119 (41)	151 (43)	316 (43)	216 (44)	29 (47)
Diabetes					
Sim	48 (17)	-	190 (26)	-	22 (36)
Não	226 (78)	-	538 (74)	-	39 (64)
Não conhecido	15 (5)	-	2 (<1)	-	0 (0)
Tabagismo					
Não	130 (45)	-	297 (41)	-	36 (59)
Ex-tabagista	72 (25)	-	284 (39)	-	18 (30)
Tabagista	68 (24)	-	123 (17)	-	7 (11)
Não conhecido	19 (7)	-	26 (4)	-	0 (0)
ECOG					
ECOG 0	-	-	308 (42)	249 (51)	36 (59)
ECOG 1	-	-	401 (55)	238 (48)	20 (33)
ECOG 2	-	-	21 (3)	-	4 (7)
ECOG 3	-	-	-	-	-
Não conhecido	-	-	0 (0)	6 (<1)	1 (2)
CA 19-9 pré-operatório (UI/ml)					
Mediana	-	-	150,5	-	79,4
IIQ	-	-	-	-	26,7 - 515,5
Intervalo	-	-	0,8 - 76549,0	-	0,6 - 45945,0
CA 19-9 pós-operatório (UI/ml)	Sem restrição	CA 19-9/CEA ≤ 2,5x limite superior da normalidade	Sem restrição	CA 19-9 ≤ 180 UI/ml	Sem restrição
Tamanho do tumor (mm)&					
Mediana	30,0	-	30,0	-	35,0
IIQ	25,0 - 40,0	-	-	-	21,5 - 45,0
Intervalo	-	-	0,0 - 110,0	-	0,3 - 100,0
Ressecabilidade					
Ressecável	289 (100)	354 (100)	730 (100)	493 (100)	48 (79)
Borderline anatômico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (21)
Margem					
R0	238 (82)	293 (83)	290 (40)	282 (57)	53 (87)
R1	51 (18)	61 (0)	440 (60)	211 (43)	8 (13)

& Tamanho de acordo com laudo anatomopatológico.

A Tabela 28 traz uma comparação entre as características de pacientes em diferentes estudos de tratamento neoadjuvante e de pacientes que realizaram tratamento neoadjuvante no presente estudo. Estes últimos mais frequentemente apresentavam performance status ECOG 2, tumores maiores e níveis séricos de CA 19-9 ao diagnóstico mais elevados. Estes dados refletem o fato de que os pacientes do nosso estudo apresentavam, como um todo, mais fatores de mau prognóstico quando comparado aos estudos mais importantes nesta modalidade de tratamento. Adicionalmente, de maneira contrária a outros estudos, as mulheres foram mais representadas entre os pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante.

Tabela 28 - Características dos estudos de tratamento neoadjuvante.

Variável	Alliance 021101 (%)	Murphy, et al (%)	PREOPANC (%)	Prep- 02/JSAP-05 (%)	A.C.Camargo Cancer Center 2019 (%)
Tratamento	mFOLFIRINOX neoadjuvante + QRT [¶] neoadjuvante	mFOLFIRINOX neoadjuvante + QRT [¶] neoadjuvante	QRT [¶] neoadjuvante	Gencitabina + S-1 neoadjuvante	Terapia neoadjuvante
Tamanho amostral	22	48	119 [§]	182 [§]	87
Idade (anos)					
Mediana	64	62	65	67,3 [#]	65
IIQ	-	-	-	-	58 - 71,5
Intervalo	50 - 76	46 - 74	33 - 80	-	36 - 80
Sexo					
Masculino	10 (45)	27 (56)	-	96 (53)	33 (38)
Feminino	12 (55)	21 (44)	-	86 (47)	54 (62)
ECOG					
ECOG 0	14 (64)	-\$	-\$	176 (97)	37 (43)
ECOG 1	8 (36)	-	-	6 (3)	38 (44)
ECOG 2	-	-	-	-	10 (11)
ECOG 3	-	-	-	-	1 (1)
Não conhecido	-	-	-	-	1 (1)
CA 19-9 ao diagnóstico (U/ml)					
Mediana	122	97,5	-	114,3	418,1
IIQ	-	-	-	-	67,6-1277,4
Intervalo	0 - 910,0	0 - 7730	-	-	0,6-29614,0
Tamanho do tumor (mm)^{&}					
Mediana	30,0	37,5	-	25,0	34,0
IIQ	-	-	-	-	26,0 - 43,5
Intervalo	16,0 - 49,0	21,0 - 56,0	-	-	15,0 - 100,0
Ressecabilidade					
Ressecável	0 (0)	0 (0)	56 (47)	182 (100)	33 (38)
Borderline anatômico	22 (100)	48 (100)	63 (53)	0 (0)	54 (62)
Margem R0					
R1/sem ressecção	15 (68)	31 (65)	45 (38)	-	47 (54)
	7 (32)	17 (35)	74 (62)	-	40 (46)

[§] 100% dos pacientes ECOG 0-1.

[#] Corresponde a média.

[&] Tamanho de acordo com exame de estadiamento.

[¶] QRT = Quimiorradioterapia.

[§] Apenas para aqueles pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante.

Uma característica significativamente diferente entre o grupo submetido a cirurgia *upfront* e aquele exposto a tratamento neoadjuvante foi a presença de doença *borderline* anatômica. É sabido que o risco de ressecção R1 é notadamente maior em pacientes com doença *borderline* anatômica submetidos a ressecção *upfront* (VERSTEIJNE et al. 2018). Por isso, o tratamento neoadjuvante neste cenário é uma estratégia promissora na tentativa de diminuir o tamanho da lesão e assim permitir uma ressecção adequada. Previamente, múltiplos critérios definidores de tumor *borderline* de pâncreas existiam (PIETRYGAMORGAN 2015), dificultando a comparação entre as características anatômicas das populações entre diferentes estudos. Recentemente, foram estabelecidos padrões a serem seguidos na tentativa de uniformizar as descrições dos exames de imagem e os critérios de inclusão de pacientes em estudos clínicos (ISAJI et al. 2018). Em nosso estudo, pela impossibilidade de revisão de todas as imagens de estadiamento, foi optado por revisar os laudos dos exames de imagem para definição da ressecabilidade. Apesar de não ser o ideal, aplicando-se o mesmo critério para todos os pacientes, acreditamos que tenhamos conseguido um dado mais homogêneo.

Um ponto importante quando se compara a cirurgia *upfront* e a terapia neoadjuvante no adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável é a qualidade do estadiamento. Em uma análise retrospectiva, a chance de subestadiamento para pacientes submetidos a cirurgia *upfront* é menor, já que aqueles em que a exploração cirúrgica revela doença metastática são excluídos da análise. Isso não acontece naqueles submetidos a tratamento

neoadjuvante, especialmente se não forem submetidos a modalidades adicionais de exames de estadiamento, como a laparoscopia estadiadora e o 18-FDG PET-CT. Desta forma, há um viés de seleção de pacientes quando a comparação não é feita de maneira randomizada (JANSSEN et al. 2019).

Em nosso estudo, a laparoscopia estadiadora foi realizada em 64% dos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante e apenas 20% destes pacientes foram submetidos a 18-FDG PET-CT. Baseando-se em dados da literatura e da própria Instituição (DE JESUS et al. 2018; TA et al. 2019), desde 2016 é rotineira a realização de laparoscopia estadiadora para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas submetidos a tratamento neoadjuvante no A.C.Camargo Cancer Center. No entanto, isto não era realizado de rotina anteriormente e mesmo após a implementação desta prática, ainda há pacientes que não podem ser submetidos ao procedimento, como aqueles com cirurgia abdominal de grande porte prévia com aderências importantes. Em relação ao 18-FDG PET-CT, a despeito de um estudo randomizado britânico ter demonstrado a capacidade do 18-FDG PET-CT de modificar o estadiamento em 14% dos casos de câncer de pâncreas (GHANEH et al. 2018), o seu uso de maneira rotineira é controverso (NEUZILLET et al. 2018; O'REILLY et al. 2018). Talvez o seu rendimento seja otimizado naqueles pacientes com características de alto risco, como tumores grandes, CA 19-9 sérico muito elevado, presença dor de padrão celíaco ou perda de peso significativa (National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2019). Assim sendo, levando-se em consideração que uma parcela significativa dos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante não foi submetida a

laparoscopia estadiadora ou 18-FDG PET-CT e que um número elevado de pacientes apresentava níveis séricos de CA 19-9 muito elevados ao diagnóstico (terceiro intervalo interquartil = 1277,4 U/ml), é possível que alguns dos pacientes aqui considerados como apresentando doença localizada na verdade apresentavam doença metastática oculta.

Esta é uma possível explicação para a taxa de ressecção R0 no grupo submetido a tratamento neoadjuvante ser discretamente menor do que as descritas em alguns estudos de tratamento neoadjuvante em tumor *borderline* anatómico que realizaram tratamento com esquema FOLFIRINOX (KATZ et al. 2016; MURPHY et al. 2018; VERSTEIJNE et al. 2018). Apesar de estes estudos não expressarem a necessidade da realização de exames de estadiamento mais complexos, os níveis séricos mais elevados de CA 19-9 no nosso estudo possivelmente sinalizam uma chance mais alta de doença metastática oculta do que a presente em outros trabalhos. Outro motivo que justifica a taxa de ressecção R0 mais baixa está ligado a um percentual maior de pacientes com performance status ECOG 2. Em nosso estudo, pacientes com performance status prejudicada apresentaram menor chance de serem submetidos a cirurgia (dado não mostrado). Este fato traduz, em alguns casos, uma menor reserva fisiológica, com aumento do risco de toxicidade ao tratamento neoadjuvante, mas em outros, reflete doença com maior repercussão sistêmica, possivelmente com metástases não identificadas aos exames de imagem.

Por conta da performance status diminuída, idade mais avançada ou maior número de comorbidades, alguns pacientes não foram elegíveis a

tratamento quimioterápico neoadjuvante com esquema FOLFIRINOX. Este esquema foi introduzido na prática para o tratamento de doença metastática a partir de 2011 e desde então foi incorporado aos protocolos de tratamento neoadjuvante. No cenário de doença metastática, é o tratamento com melhores métricas de eficácia (taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global) de acordo com estudos randomizados e comparações entre diferentes estudos (CONROY et al. 2011; VON HOFF et al. 2013; GRESHAM et al. 2014). E foi justamente esta maior atividade, especialmente em termos de taxa de resposta (o que pode maximizar a chance de uma ressecção R0), que levou este regime de tratamento a ser o mais estudo no cenário neoadjuvante, especialmente para os tumores considerados *borderline*.

Em contrapartida, este aumento de atividade vem acompanhado de um aumento de toxicidade e formalmente, paciente com ECOG 2, comorbidades significativas ou idosos (idade > 75-80 anos) não são elegíveis a tratamento com este esquema (LAMBERT et al. 2017). Em nosso estudo, 28 pacientes (32%) foram submetidos a tratamentos menos intensos do que o esquema FOLFIRINOX, sendo que a maior parte destes foi tratada com esquema FOLFOX. Uma outra possibilidade de tratamento neste cenário para pacientes com limitações seria o uso da combinação de Gencitabina mais Nab-Paclitaxel (GULHATI et al. 2019; MIYASAKA et al. 2019), porém esta última medicação foi liberada para comercialização no Brasil apenas no final de 2016. Apesar de haver alguma evidência da atividade do esquema FOLFOX neste cenário (SON et al. 2014), um percentual maior de pacientes

submetidos a tratamentos diferentes do FOLFIRINOX experimentou progressão de doença ou não realizou exames de avaliação de resposta ao tratamento neoadjuvante. Além disto, numericamente, um percentual maior de pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante com esquema FOLFIRINOX foi submetido a cirurgia do tumor primário (dado não mostrado). Adicionalmente, a maior atividade do regime FOLFIRINOX também pôde ser demonstrada avaliando as taxas de resposta radiológica (para todos os pacientes) e de resposta patológica maior (somente naqueles operados). Desta forma, a despeito dos potenciais vieses associados a seleção dos pacientes, conclui-se que o esquema preferencial de tratamento no cenário neoadjuvante deva ser o FOLFIRINOX.

A atividade do tratamento neoadjuvante pôde ser demonstrada neste trabalho de diferentes formas através de alguns desfechos substitutos (*surrogate outcomes*). Aproximadamente 70% dos pacientes experimentaram queda ($\geq 25\%$) do nível sérico de CA 19-9. Estes dados vão em linha com dados do MD Anderson Cancer Center que apontam que cerca de 82% dos pacientes expressores de CA 19-9 apresentam alguma queda nos níveis séricos deste marcador durante o tratamento neoadjuvante (TZENG et al. 2014a). No nosso caso em particular, apesar de não se poder excluir que parte desta queda se deveu exclusivamente à drenagem da via biliar, o fato que cerca de 15% dos pacientes normalizaram os níveis séricos de CA 19-9 demonstra a atividade do tratamento neoadjuvante neste cenário. Exatamente por isso, alguns estudos descrevem que o nível sérico basal de CA 19-9 não carrega tanta importância prognóstica, mas sim o valor após o término da

neoadjuvância (ALDAKKAK et al. 2015). Este último parece ser uma variável que melhor traduz a quimiossensibilidade do tumor, além do volume de doença real após a eliminação do fator de confusão (obstrução da via biliar). Em estudos de tratamento neoadjuvante, as taxas de normalização de CA 19-9 antes da cirurgia variam de 17,3 a 33,7% (TZENG et al. 2014a; ALDAKKAK et al. 2015; AOKI et al. 2019, HEGER et al. 2019). Em nosso estudo, uma menor taxa de normalização de CA 19-9 não é surpreendente, já que há evidências que a normalização deste marcador ocorre de maneira mais infrequente em pacientes com níveis mais elevados de CA 19-9 (ALDAKKAK et al. 2015).

Outra métrica de atividade empregada foi a taxa de resposta radiológica. Observamos uma taxa de resposta objetiva de cerca de 26%, semelhante à encontrada no estudo Alliance 021101 (27%), (KATZ et al. 2016) porém inferior à encontrada no estudo conduzido por Murphy et al (44%) (MURPHY et al. 2018). No entanto, quando avaliamos a taxa de resposta dos submetidos a tratamento com FOLFIRINOX, encontramos um percentual maior de pacientes que alcançaram resposta radiológica (34%). Apesar de estas diferenças poderem estar ligadas à seleção de pacientes, uma duração mais estendida de tratamento neoadjuvante pode levar a uma redução adicional do tumor, inclusive facilitando a ressecção. No nosso estudo, os pacientes foram submetidos a uma mediana de 6 ciclos de tratamento neoadjuvante, um meio termo entre o estudo do Alliance (4 ciclos) e o de MURPHY et al. (2018) (8 ciclos). Neste sentido, estudos randomizados mais recentes de tratamento neoadjuvante vem realizando mais ciclos de

tratamento preoperatório (Alliance 021501 - NCT 02839343) na tentativa de aumentar as taxas de resposta radiológica e de ressecção R0. No entanto, é necessário enfatizar que em nosso estudo não houve revisão das imagens e apenas as dimensões do tumor primário foram levadas em consideração. Desta forma, cuidado deve ser empregado ao analisar os dados de resposta radiológica no nosso estudo.

Outro desfecho substituto analisado em nosso trabalho foi a taxa de resposta patológica (naqueles submetidos a cirurgia). Cerca de 12% dos pacientes alcançaram resposta patológica maior. Este percentual é semelhante ao encontrado em estudo prévio do MD *Anderson Cancer Center* (CLOYD et al. 2017b), porém é inferior ao encontrado em trabalhos realizados na Clínica Mayo e na Clínica Cleveland (PENG et al. 2019, TRUTY et al. 2019). Esta discrepância pode ser fruto de diferentes métodos de avaliação da resposta patológica entre os estudos, já que consideramos como resposta patológica maior a presença de menos de 5% de células viáveis enquanto nos estudos da Clínica Mayo e na Clínica Cleveland foi utilizado o grau de regressão tumoral, que por sua vez utiliza uma escala diferente de avaliação de resposta. Apesar desta diferença, reproduzimos em uma análise *post-hoc* um achado da literatura que descreve melhores desfechos para pacientes com resposta patológica maior (KATZ et al. 2016; LEE et al. 2016). Adicionalmente, este dado se manteve mesmo quando excluimos os pacientes que foram a óbito no período pós-operatório. Outro dado interessante se refere a taxa de resposta patológica completa. Em nosso estudo, apenas um paciente experimentou resposta patológica completa

(1,9%). No entanto, a maior parte dos pacientes com resposta patológica maior apresentava apenas 2% de células viáveis, incluindo um outro paciente que antes da revisão tinha sido considerado como apresentando resposta patológica completa. Em outros estudos, a taxa de resposta patológica completa é mais elevada, possivelmente por conta de um percentual mais alto de pacientes submetidos a (quimio-)radioterapia neoadjuvante ou a mais ciclos de quimioterapia. No entanto, isto não é consensual (MURPHY et al. 2018), e outros fatores ligados à quimiossensibilidade ao tratamento neoadjuvante, como alterações da via da recombinação homóloga (GOLAN et al. 2017; BLAIR et al. 2018), podem influenciar estes resultados.

Ainda em relação à resposta patológica, nossos achados também sugerem que pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante apresentavam tumores com menores dimensões e com menor frequência de envolvimento linfonodal na avaliação anatomopatológica, a despeito de apresentarem tumores maiores e maior frequência de envolvimento linfonodal nos exames de estadiamento. A princípio, este fato sinaliza a atividade do tratamento em termos de *downstaging* conforme demonstrado no estudo JSAP-05 (UNNO et al. 2019). No entanto, como nem todos os pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante foram submetidos a cirurgia, é possível que apenas pacientes com tumores menores ou com envolvimento linfonodal menos frequente tenham sido operados, introduzindo um fator de confusão na análise.

Na análise por intenção de tratar, performance status e ressecabilidade foram os únicos fatores prognósticos consistentemente associados a sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Dados do MD Anderson

Cancer Center mostram que pacientes com tumor pancreático *borderline* C (clínico ou condicional) são menos frequentemente submetidos a cirurgia (TZENG et al. 2012). Este fenômeno também foi observado em nosso estudo. Performance status ECOG 2-3 foi a única variável consistentemente associada a menor chance de um paciente ser submetido a cirurgia (dado não mostrado). Adicionalmente, pacientes com tumores *borderline* anatômicos apresentam chances mais baixas de ressecção R0 após tratamento neoadjuvante quando comparados as pacientes com tumores ressecáveis (VERSTEIJNE et al. 2018). Desta forma, um dos mecanismos que explica a menor sobrevida nestes pacientes é uma menor probabilidade de ser submetido a ressecção R0. Outra explicação possível é uma maior taxa de morbimortalidade pós-operatória para estes pacientes, conforme descrito abaixo.

Um outro fator prognóstico reportado na literatura é o nível sérico basal de CA 19-9 (HARTWIG et al. 2013; DONG et al. 2014). Em nosso estudo, houve um papel limítrofe desta variável em termos prognósticos na análise por intenção de tratar. Enquanto parece existir na literatura uma correlação clara entre os níveis séricos basais de CA 19-9 e o prognóstico para aqueles pacientes submetidos a cirurgia *upfront*, o mesmo não parece ser verdadeiro para aqueles que são submetidos a tratamento neoadjuvante (ALDAKKAK et al. 2015; HEGER et al. 2019). Para estes, talvez o valor mais importante seja aquele após o término da neoadjuvância, imediatamente antes da cirurgia. Conforme discutido acima, este valor pode melhor traduzir o real volume de doença (após a normalização dos níveis séricos de bilirrubina) e funcionar

como marcador de quimiossensibilidade ao tratamento. Desta forma, a ausência de impacto prognóstico robusto do valor basal do CA 19-9 sérico neste sentido não é surpreendente.

A margem cirúrgica é um fator prognóstico bem estabelecido no adenocarcinoma de pâncreas ressecado (STROBEL et al. 2017; HANK et al. 2018). No entanto, em nosso estudo esta variável não foi selecionada para gerar modelos multivariados nas análises por protocolo. Em 2014 houve uma modificação da definição de margem cirúrgica e, a partir deste ano, as ressecções com margens cirúrgicas ≤ 1 mm passaram a ser consideradas ressecções R1 (HARTWIG et al. 2014). Como muitos dos nossos pacientes foram tratados antes deste ano e como não foi possível realizar uma revisão de todos os casos operados para avaliação das margens, consideramos que os dados de margens não seriam adequados para incorporação aos modelos multivariados. No entanto, algumas evidências sugerem que a verdadeira frequência de margens comprometidas em nossa população seja baixa. Primeiramente, mesmo após a modificação da definição de margem comprometida, não houve um aumento significativo no número de pacientes submetidos a ressecção com margens comprometidas (dado não mostrado). Adicionalmente, as taxas de recidiva locorregional em nosso estudo são significativamente mais baixas quando comparadas àquelas de outros estudos (35 - 86%) (HISHINUMA et al. 2006; VAN DEN BROECK et al. 2009), incluindo aquelas de ensaios clínicos randomizados (NEOPTOLEMOS et al. 2004; NEOPTOLEMOS et al. 2017; OETTLE et al. 2007).

Ainda em relação à análise por intenção de tratar, nosso estudo não conseguiu identificar diferenças em termos de prognósticos entre os pacientes tratados com cirurgia *upfront* e aqueles submetidos a tratamento neoadjuvante. Dados uni-institucionais e de registros sugerem benefício em termos de sobrevida com a utilização do tratamento neoadjuvante (CLOYD et al. 2017a, MOKDAD et al. 2017). Mais recentemente, um estudo randomizado japonês (Prep-02/JSAP-05) demonstrou benefícios em sobrevida global em uma população de pacientes asiáticos submetidos a quimioterapia neoadjuvante (UNNO et al. 2019). Por último, um estudo italiano (PACT-15) sugeriu, apesar do pequeno número de pacientes, benefícios em termos de sobrevida com a utilização de quimioterapia perioperatória (RENI et al. 2018).

Três fatores podem ter diminuído a percepção de eficácia do braço de tratamento neoadjuvante no nosso estudo. Primeiramente, a sobrevida daqueles submetidos a cirurgia *upfront* foi muito acima do esperado. Em nosso estudo, a sobrevida global mediana dos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* foi de 40,9 meses, inferior apenas àquela encontrada no braço experimental do estudo PRODIGE 24, que utilizou o esquema FOLFIRINOX no cenário adjuvante (CONROY et al. 2018). No entanto, este estudo é mais restritivo em relação aos critérios de inclusão (necessidade de CA 19-9 < 180 UI/ml no pós-operatório, idade $\leq$ 80 anos e ECOG 0-1) do que o nosso, selecionando uma população de melhor prognóstico. Os motivos para esta sobrevida elevada ainda não estão claros, já que os pacientes do nosso estudo submetidos a cirurgia *upfront* apresentavam características clínicas semelhantes àsquelas dos pacientes de estudos randomizados de tratamento

adjuvante (Tabela 26), foram tratados com regimes de tratamento adjuvante semelhantes (Gencitabina monoterapia em sua maioria) e tiveram taxa de completude de tratamento semelhante às aquelas estudos randomizados (OETTLE et al. 2007; NEOPTOLEMOS et al. 2004, 2010, 2017).

Segundo, analisando-se apenas a população por protocolo, performance status e ressecabilidade se mantiveram como os únicos fatores prognósticos consistentemente relevantes em análises multivariadas para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de doença. Mesmo na população por protocolo, não encontramos diferenças em termos de sobrevida entre aqueles submetidos a cirurgia *upfront* ou a tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia. No entanto, este mecanismo de seleção fez com que HR (*Hazard Ratio*) para sobrevida global mudasse de 1,41 para 0,90 (este último favorecendo o tratamento neoadjuvante), sugerindo talvez que para pacientes com maior probabilidade de serem submetidos a cirurgia o tratamento neoadjuvante possa conferir benefícios em termos de sobrevida. Um comportamento semelhante foi identificado para a sobrevida livre de progressão.

Por último, observando a morbimortalidade pós-operatória, é possível que os desfechos dos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante fossem ainda melhores caso a taxa de mortalidade pós-operatória destes pacientes fosse menor. Enquanto a mortalidade pós-operatória nos casos submetidos a cirurgia *upfront* foi compatível com aquela encontrada em grandes centros (ORR 2010), a taxa de mortalidade pós-operatória naqueles submetidos a tratamento neoadjuvante foi mais elevada, especialmente nos

casos de tumores *borderline* anatômicos (GILLEN et al. 2010). Devemos enfatizar que, como não foi possível realizar uma revisão dos exames de imagem ao estadiamento, é possível que alguns dos pacientes apresentassem doença localmente avançada e não doença potencialmente ressecável. Assim, eventuais cirurgias em um cenário de doença mais avançada poderiam estar associadas a maiores chances de reconstrução vascular e complicações pós-operatórias. Este fato talvez explique parcialmente as taxas mais elevadas de complicações pós-operatórias fatais após o tratamento neoadjuvante no nosso estudo. Apesar de existirem controvérsias em relação ao impacto em termos de morbimortalidade do tratamento neoadjuvante, se o mesmo existe ele parece ser pequeno (MARCHEGIANI et al. 2018). Alguns dados inclusive descrevem uma diminuição de morbidade para aqueles submetidos a tratamento radioterápico neoadjuvante, associada a uma redução do risco de fístula pancreática no pós-operatório (DENBO et al. 2016; COOLS et al. 2018). Em análise *post-hoc*, identificamos que performance status ECOG mais comprometida, o Índice de Comorbidade de Charlson Ajustado por Idade (ICCAI) mais elevado, a realização de quimioterapia neoadjuvante exclusiva e a realização de reconstrução vascular estão associados a um risco maior de complicações pós-operatórias. É bastante intuitivo entender porque pior performance status, ICCAI mais elevado e reconstrução vascular estão associados a maior risco de complicação pós-operatória, mas o porque aqueles que foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante exclusiva tiveram mais complicações pós-operatórias é uma questão mais complexa. É possível que a radioterapia pré-

operatória tenha diminuído a chance de algumas complicações, conforme descrito em alguns trabalhos. No entanto, o tratamento quimioterápico neoadjuvante exclusivo é mais frequentemente realizado em pacientes com doença ressecável do ponto de vista anatômico, mas com fatores de risco biológico ou com limitações clínicas, necessitando de um período observação da agressividade da doença ou de compensação clínica precedendo uma cirurgia de grande porte como a pancreatectomia. Assim sendo, é possível que este risco maior para pacientes submetidos a quimioterapia neoadjuvante exclusiva se refira a pacientes com doenças mais agressivas ou com mais comorbidades e que o modelo utilizado não tenha conseguido isolar adequadamente o efeito da quimioterapia neoadjuvante daqueles dos fatores de propensão a realização deste tratamento. Vale lembrar que esta é uma análise exploratória com um número modesto de pacientes.

Na literatura muitos são os fatores de risco para complicações pós-operatórias após cirurgias pancreáticas (MANN et al. 2010) e os modelos preditores de complicações disponíveis hoje são falhos e não levam em consideração exclusivamente pacientes com câncer de pâncreas (DEYLE et al. 2011; UZUNOGLU et al. 2014). Adicionalmente, estes modelos foram gerados numa época em que o tratamento neoadjuvante para o adenocarcinoma de pâncreas estava apenas em seu início. Desta forma, novos dados são necessários para melhor compreender os fatores de risco para complicações pós-operatórias, especialmente no cenário neoadjuvante e acreditamos que os resultados de nosso trabalho podem ajudar a otimizar os desfechos cirúrgicos destes pacientes. Para alcançar este objetivo, é

provável que uma série de medidas sejam importantes. Boa parte dos pacientes que evoluíram a óbito eram idosos (Tabela 24). Neste sentido, uma avaliação geriátrica abrangente, realizada através de uma equipe multidisciplinar pode ajudar a selecionar melhor os pacientes mais idosos para estratégias mais agressivas de tratamento (COOPER et al. 2014; MIURA et al. 2015). Além disso, esta avaliação dá oportunidade aos médicos cuidadores compensarem as comorbidades e condições clínicas que podem impactar os desfechos pós-operatórios. Ainda com intuito de diminuir as complicações pós-operatórias, protocolos pré-operatórios de reabilitação física e nutricional podem ajudar a melhorar os resultados destes pacientes. Em nosso estudo, não temos os dados de quantos pacientes foram submetidos a estas intervenções, no entanto, existem evidências iniciais de que estas intervenções possam diminuir as taxas de complicação associadas ao procedimento cirúrgico (LASSEN et al. 2012; MORGAN et al. 2016; MARKER et al. 2018). Além disto, para paciente com doença *borderline* anatômica, discutir apenas excepcionalmente a realização de reconstruções vasculares arteriais também pode culminar com uma diminuição das taxas de complicação pós-operatória, já que o risco de complicações neste cenário é mais elevado e o prognóstico destes pacientes, mesmo após a ressecção, é mais reservado (KASUMOVA et al. 2018).

Após avaliar o papel de diferentes variáveis no risco de complicações pós-operatórias, uma das conclusões possíveis é de que o acréscimo da Radioterapia não parece aumentar significativamente o risco de complicações pós-operatórias. Em contrapartida, em nenhuma das análises observou-se

vantagem em termos de sobrevida global com o emprego da Radioterapia. Nossos dados sugerem que os pacientes submetidos a Radioterapia apresentaram uma maior sobrevida livre de progressão e menor taxa de recidiva locorregional, sem benefícios em termos de sobrevida global. Este mesmo achado é ratificado em pelo menos um estudo de base populacional (LUTFI et al. 2017). No entanto, apesar de se tratar de um tema controverso (NAGAKAWA et al. 2019), alguns trabalhos sugerem que a radioterapia pode estar associada a maiores taxas de ressecção R0 e até mesmo de sobrevida global (CLOYD et al. 2019; PIETRASZ et al. 2019). Dados recentes provenientes do estudo randomizado PREOPANC 1 sugerem benefícios com a utilização do tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante (VAN TIENHOVEN et al. 2018). No entanto, neste estudo pacientes não foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante. Além disso, cerca de metade dos pacientes apresentavam doença ressecável e o papel da radioterapia neoadjuvante nestes pacientes é mais incerto do que naqueles com doença *borderline* anatômica (GOLCHER et al. 2015). Espera-se que, com os resultados do estudo do ALLIANCE 021501 (NCT 02839343) e do estudo PREOPANC 2 (NTR7292), que avaliam o papel da radioterapia neoadjuvante em tumores *borderline* anatômicos, consiga-se elucidar melhor o papel desta modalidade de tratamento no cenário de doença localizada. Antes disto, o estudo RTOG 0848 (NCT 01013649) trará dados mais robustos a respeito do papel da Radioterapia, neste caso no cenário adjuvante. É possível que os resultados deste estudo nos ajudem a entender melhor o papel da radioterapia no adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável.

Do ponto de vista metodológico, algumas das análises devem ser interpretadas a luz das limitações dos métodos utilizados. Como o tempo de seguimento para os pacientes submetidos a cirurgia *upfront* é superior àquele dos pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante, há um certo grau de violação de uma das presunções dos métodos de Kaplan-Meier e de Cox - independência de censura (LEUNG et al. 1997; JAGER et al. 2008; KOLETSPANDIS 2017). Em tese, por conta deste fenômeno, devem haver mais censuras no braço de tratamento neoadjuvante (menor tempo de seguimento). Além disto, assumindo que o mecanismo real de *missing data* é MAR (*Missing At Random*), a utilização apenas dos dados completos pode gerar um viés na construção dos modelos, além de diminuir o número de eventos disponíveis para a análise (PERKINS et al. 2018). Exatamente por conta desta redução do número de eventos na análise multivariada, decidiu-se por não realizar seleção de variáveis. Por último, o modelo de regressão logística ordinal apresentou variáveis que infringiam a presunção de proporcionalidade de *odds*. Desta forma, estas análises devem ser avaliadas de maneira exploratória.

Nosso trabalho apresenta algumas limitações. A sua natureza retrospectiva e sua população mais heterogênea do ponto de vista clínico do que aquelas de outros estudos apresentam desafios à interpretação dos dados. Além disto, não foi possível realizar uma revisão dos exames radiológicos para melhor avaliação do estadiamento e da resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante. Mais, especialmente para aqueles submetidos a tratamento neoadjuvante, a maioria dos pacientes não realizou 18-FDG PET-

CT e um percentual significativo de pacientes não conseguiu realizar laparoscopia estadiadora; este fato pode ter levado a inclusão de pacientes com metástases ocultas ao estadiamento. Adicionalmente, não foi possível realizar uma revisão anatomopatológica de todos os casos operados para uma avaliação contemporânea das margens cirúrgicas após a modificação da definição de margens livres em cirurgia pancreática. Ainda, conforme descrito acima, há algumas limitações aos modelos estatísticos utilizados pelas características da população e estas devem ser levadas em consideração quando se analisa os dados. Por último, por modificações nas práticas institucionais voltadas a maior realização de tratamentos neoadjuvantes nos últimos anos, uma proporção muito pequena dos pacientes submetidos a cirurgia *upfront* foram expostos ao regime FOLFIRINOX, hoje considerado padrão no cenário de doença localizada após o estudo PRODIGE 24. No entanto, nosso trabalho também apresenta virtudes. Trata-se de uma das maiores coortes de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável do país, com dados confiáveis de várias variáveis. Nosso estudo nos leva à introspecção a respeito dos desafios da implementação do tratamento neoadjuvante para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas localizado, além de corroborar os excelentes desfechos de pacientes submetidos a cirurgia *upfront* em nosso cenário.

8 CONCLUSÕES

Em nosso estudo, foi possível descrever as características e os desfechos de pacientes com adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável atendidos no A.C.Camargo Cancer Center de 2008 a 2018. Adicionalmente, utilizando-se modelos multivariados, não observamos diferenças significativas em termos de sobrevida entre pacientes tratados com terapia neoadjuvante e aqueles submetidos a cirurgia *upfront*. As diferenças observadas nos desfechos não ajustados provavelmente se referem à utilização de diferentes critérios de seleção de pacientes para as duas estratégias de tratamento. Além disso, o uso da Radioterapia não esteve associado a uma maior sobrevida global em análises não ajustadas. No entanto, os dados sugerem um melhor controle locorregional com esta modalidade de tratamento. Por último, ECOG performance status, status de ressecabilidade e CA 19-9 se mostraram como fatores prognósticos significativos nesta população de pacientes.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraham A, Al-Refaie WB, Parsons HM, et al. Disparities in pancreas cancer care. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:2078-87.

Akahori T, Sho M, Tanaka T, et al. Factors associated with failure to complete adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. **Am J Surg** 2016; 211:787-92.

Akerberg D, Ansari D ,Andersson R. Re-evaluation of classical prognostic factors in resectable ductal adenocarcinoma of the pancreas. **World J Gastroenterol** 2016; 22:6424-33.

Aldakkak M, Christians KK, Krepline AN, et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. **HPB (Oxford)** 2015; 17:942-52.

Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. **Ann Surg** 2017; 265:185-91.

Aloia TA, Lee JE, Vauthey JN, et al. Delayed recovery after pancreaticoduodenectomy: a major factor impairing the delivery of adjuvant therapy? **J Am Coll Surg** 2007; 204:347-55.

Aoki S, Motoi F, Murakami Y, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. **BMC Cancer** 2019; 19:252.

Are C, Chowdhury S, Ahmad H, et al. Predictive global trends in the incidence and mortality of pancreatic cancer based on geographic location, socio-economic status, and demographic shift. **J Surg Oncol** 2016; 114:736-42.

Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. **Nature** 2016; 531:47-52.

Bakens MJ, van der Geest LG, van Putten M, et al. The use of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer varies widely between hospitals: a nationwide population-based analysis. **Cancer Med** 2016; 5:2825-31.

Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, et al. 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:698-703.

Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. **PLoS Med** 2015; 12:e1001885.

Bergquist JR, Ivanics T, Shubert CR, et al. Type of Resection (Whipple vs. Distal) does not affect the national failure to provide post-resection adjuvant chemotherapy in localized pancreatic cancer. **Ann Surg Oncol** 2017; 24:1731-8.

Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation in anatomically resectable, early stage pancreatic cancer is independently associated with decreased overall survival and an indication for neoadjuvant therapy: a National Cancer Database Study. **J Am Coll Surg** 2016; 223:52-65.

Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. **World J Gastroenterol** 2014; 20:10802-12.

Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. **Ann Surg** 2007; 246:173-80.

Blair AB, Groot VP, Gemenetzi G, et al. BRCA1/BRCA2 Germline Mutation Carriers and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **J Am Coll Surg** 2018; 226:630-7.e631.

Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). **Surgery** 2014; 155:977-88.

Boeck S, Ankerst DP, Heinemann V. The role of adjuvant chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. **Oncology** 2007; 72:314-21.

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; 50:2983-93.

Brunetti O, Aprile G, Marchetti P, et al. Systemic chemotherapy for advanced rare pancreatic histotype tumors: a retrospective multicenter analysis. **Pancreas** 2018; 47:759-71.

Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. **J Clin Oncol** 1997; 15:2403-13.

Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch Surg** 2008; 143:75-83; discussion 83.

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; 19:1802-12.

Casadei R, Ricci C, Lazzarini E, et al. Pancreatic resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. **Pancreas** 2014; 43:1208-18.

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:mdy282.010-mdy282.010. [Presented at 39th ESMO Congress European Society for Medical Oncology (ESMO); 2014, 26 Sep - 30 Sep ; 2014]

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. **J Clin Epidemiol** 1994; 47:1245-51.

Choti MA. Adjuvant therapy for pancreatic cancer--the debate continues. **N Engl J Med** 2004; 350:1249-51.

Christians KK, Heimler JW, George B, et al. Survival of patients with resectable pancreatic cancer who received neoadjuvant therapy. **Surgery** 2016; 159:893-900.

Cloyd JM, Chen HC, Wang X, et al. Chemotherapy versus chemoradiation as preoperative therapy for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a propensity score adjusted analysis. **Pancreas** 2019; 48:216-22.

Cloyd JM, Crane CH, Koay EJ, et al. Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. **Cancer** 2016; 122:2671-9.

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** 2017a; 21:164-74.

Cloyd JM, Wang H, Egger ME, et al. Association of clinical factors with a major pathologic response following preoperative therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. **JAMA Surg** 2017b; 152:1048-56.

Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. **Nat Med** 2011; 17:500-3.

Connor AA, Denroche RE, Jang GH, et al. Association of distinct mutational signatures with correlates of increased immune activity in pancreatic ductal adenocarcinoma. **JAMA Oncol** 2017; 3:774-83.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. **N Engl J Med** 2011; 364:1817-25.

Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. **N Engl J Med** 2018; 379:2395-406.

Cools KS, Sanoff HK, Kim HJ, et al. Impact of neoadjuvant therapy on postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy. **J Surg Oncol** 2018; 118:455-62.

Cooper AB, Holmes HM, des Bordes JK, et al. Role of neoadjuvant therapy in the multimodality treatment of older patients with pancreatic cancer. **J Am Coll Surg** 2014; 219:111-20.

Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). **J Clin Oncol** 2008; 26:3511-6.

Cox DR. Regression Models and Life-Tables. **J R Stat Soc** 1972; 34:187-220.

Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, et al. Estimation of the survival benefit obtainable from screening for the early detection of pancreatic cancer. **Pancreas** 2016; 45:714-719.

Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS, et al. Extended versus standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. **J Gastrointest Surg** 2015; 19:1725-32.

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; 117:819-28.

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; 119:71-8.

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; 117:354-62.

Denbo JW, Bruno ML, Cloyd JM, et al. Preoperative chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma does not increase 90-day postoperative morbidity or mortality. **J Gastrointest Surg** 2016; 20:1975-85.

Deyle S, Banz VM, Wagner M, et al. Estimation of physiologic ability and surgical stress score does not predict immediate outcome after pancreatic surgery. **Pancreas** 2011; 40:723-9.

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; 240:205-13.

Doi R, Imamura M, Hosotani R, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. **Surg Today** 2008; 38:1021-8.

Dong Q, Yang XH, Zhang Y, et al. Elevated serum CA19-9 level is a promising predictor for poor prognosis in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a pilot study. **World J Surg Oncol** 2014; 12:171.

Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2015; 26 Suppl 5:v56-68.

Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. **Ann Oncol** 2010; 21:441-7.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur J Cancer** 2009; 45:228-47.

Enewold L, Harlan LC, Tucker T, et al. Pancreatic cancer in the USA: persistence of undertreatment and poor outcome. **J Gastrointest Cancer** 2015; 46:9-20.

Ethun CG, Kooby DA. The importance of surgical margins in pancreatic cancer. **J Sur Oncol** 2016; 113:283-8.

Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. **J Clin Oncol** 2008; 26:3496-502.

Fest J, Ruiter R, van Rooij FJ, et al. Underestimation of pancreatic cancer in the national cancer registry - Reconsidering the incidence and survival rates. **Eur J Cancer** 2017; 72:186-91.

Fischer R, Breidert M, Keck T, et al. Early recurrence of pancreatic cancer after resection and during adjuvant chemotherapy. **Saudi J Gastroenterol** 2012; 18:118-21.

Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA Oncol** 2017; 3:524-48.

Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. **Cancer** 1987; 59:2006-10.

Gearing RE, Mian IA, Barber J, et al. A methodology for conducting retrospective chart review research in child and adolescent psychiatry. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry** 2006; 15:126-34.

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; 22:1-114.

Gilbert EH, Lowenstein SR, Koziol-McLain J, et al. Chart reviews in emergency medicine research: Where are the methods? **Ann Emerg Med** 1996; 27:305-8.

Gillen S, Schuster T, Friess H, et al. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer--a systematic review. **Am J Surg** 2012; 203:496-502.

Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. **PLoS Med** 2010; 7:e1000267.

Golan T, Sella T, O'Reilly EM, et al. Overall survival and clinical characteristics of BRCA mutation carriers with stage I/II pancreatic cancer. **Br J Cancer** 2017; 116:697-702.

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; 191:7-16.

Grambsch PMT, T. M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. **Biometrika** 1994; 81:515-26.

Gresham GK, Wells GA, Gill S, et al. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. **BMC Cancer** 2014; 14:471.

Groot VP, Gemenetzi G, Blair AB, et al. Defining and predicting early recurrence in 957 patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. **Ann Surg** 2019; 269:1154-62.

Gulhati P, Prakash L, Katz MHG, et al. First-line gemcitabine and nab-paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma. **Ann Surg Oncol** 2019; 26:619-27.

Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR, et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. **Cochrane Database Syst Rev** 2014; (2):CD010244.

Hank T, Hinz U, Tarantino I, et al. Validation of at least 1 mm as cut-off for resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. **Br J Surg** 2018; 105:1171-81.

Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:2188-96.

Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). **Surgery** 2014; 156:1-14.

Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. **Nat Biotechnol** 2014; 32:40-51.

Heger U, Sun H, Hinz U, et al. Induction chemotherapy in pancreatic cancer: CA 19-9 may predict resectability and survival. **HPB** (Oxford) 2019 Jul 30; [Epub ahead of print]

Heinrich S, Schafer M, Weber A, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. **Ann Surg** 2008; 248:1014-22.

Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. **J Clin Oncol** 2008; 26:3503-10.

Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, et al. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. **J Gastrointest Surg** 2006; 10:511-8.

Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:981-90.

Hsu CC, Wolfgang CL, Laheru DA, et al. Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer. **J Gastrointest Surg** 2012; 16:753-61.

Hur C, Tramontano AC, Dowling EC, et al. Early pancreatic ductal adenocarcinoma survival is dependent on size: positive implications for future targeted screening. **Pancreas** 2016; 45:1062-6.

Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. **World J Gastroenterol** 2016; 22:9694-705.

Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. **Pancreatology** 2018; 18:2-11.

Jager KJ, van Dijk PC, Zoccali C, et al. The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method. **Kidney Int** 2008; 74:560-5.

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; 268:215-22.

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 May 14; [Epub ahead of print]

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; 23:112-21.

Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. **Arch Surg** 1985; 120:899-903.

Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. **Lancet** 2016; 388:73-85.

Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The role of venous and arterial resection in pancreatic cancer surgery. **Ann Surg Oncol** 2018; 25:51-8.

Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. **Semin Radiat Oncol** 2014; 24:105-12.

Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. **JAMA Surg** 2016; 151:e161137.

Katz MH, Varadhachary GR, Fleming JB, et al. Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:1794-801.

Kendal WS. Pancreatectomy versus conservative management for pancreatic cancer: a question of lead-time bias. **Am J Clin Oncol** 2015; 38:483-8.

Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. **Ann Surg** 1999; 230:776-82; discussion 782-774.

Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. **Br J Cancer** 2005; 93:195-9.

Koletsis D ,Pandis N. Survival analysis, part 2: Kaplan-Meier method and the log-rank test. **Am J Orthod Dentofacial Orthop** 2017; 152:569-71.

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

Krasniqi E, Pellicori S, Formica V. Emerging role of S-1 in gastric cancer. **Indian J Med Paediatr Oncol** 2015; 36:219-28.

Kwak BJ, Kim SC, Song KB, et al. Prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma. **Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg** 2014; 18:138-46.

Labori KJ, Katz MH, Tzeng CW, et al. Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma - a population-based cohort study. **Acta Oncol** 2016; 55:265-77.

Lai TY ,Hu YW. Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: immortal time bias and its correction. **J Clin Oncol** 2017; 35:1623.

Lambert A, Gavoille C ,Conroy T. Current status on the place of FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer and future directions. **Therap Adv Gastroenterol** 2017; 10:631-45.

Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. **J Surg Oncol** 2010; 101:587-92.

Lassen K, Coolsen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS(R)) Society recommendations. **Clin Nutr** 2012; 31:817-30.

Lee SM, Katz MH, Liu L, et al. Validation of a proposed tumor regression grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy as a prognostic indicator for survival. **Am J Surg Pathol** 2016; 40:1653-60.

Leung KM, Elashoff RM, Afifi AA. Censoring issues in survival analysis. **Annu Rev Public Health** 1997; 18:83-104.

Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet Oncol** 2013; 14:1095-103.

Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. **J Clin Oncol** 2006; 24:5313-27.

Longmire WP, Jr., Traverso LW. The Whipple procedure and other standard operative approaches to pancreatic cancer. **Cancer** 1981; 47:1706-11.

Lucas AL, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global Trends in Pancreatic Cancer Mortality From 1980 Through 2013 and Predictions for 2017. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2016; 14:1452-62.e54.

Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, et al. Neoadjuvant external beam radiation is associated with No benefit in overall survival for early stage pancreatic cancer. **Am J Surg** 2017; 213:521-5.

Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, et al. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion: a prospective randomized study. **Hepatogastroenterology** 2004; 51:427-33.

MacEwan JP, Yin W, Kaura S, et al. The value of survival gains in pancreatic cancer from novel treatment regimens. **J Manag Care Spec Pharm** 2017; 23:206-13.

Mann CD, Palser T, Briggs CD, et al. A review of factors predicting perioperative death and early outcome in hepatopancreaticobiliary cancer surgery. **HPB** (Oxford) 2010; 12:380-8.

Marchegiani G, Andrianello S, Nessi C, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront resection for pancreatic cancer: the actual spectrum and clinical burden of postoperative complications. **Ann Surg Oncol** 2018; 25:626-37.

Marker RJ, Peters JC, Purcell WT, et al. Effects of preoperative exercise on physical fitness and body composition in pancreatic cancer survivors receiving neoadjuvant therapy: a case series. **Rehabil Oncol** 2018; 36:E1-E9.

Marmor S, Burke EE, Virnig BA, et al. A comparative analysis of survival outcomes between pancreatectomy and chemotherapy for elderly patients with adenocarcinoma of the pancreas. **Cancer** 2016; 122:3378-3385.

Mayo SC, Gilson MM, Herman JM, et al. Management of patients with pancreatic adenocarcinoma: national trends in patient selection, operative management, and use of adjuvant therapy. **J Am Coll Surg** 2012; 214:33-45.

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.

Mitchell AP, Harrison MR, Walker MS, et al. Clinical trial participants with metastatic renal cell carcinoma differ from patients treated in real-world practice. **J Oncol Pract** 2015; 11:491-7.

Miura JT, Krepline AN, George B, et al. Use of neoadjuvant therapy in patients 75 years of age and older with pancreatic cancer. **Surgery** 2015; 158:1545-55.

Miyasaka Y, Ohtsuka T, Kimura R, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus nab-paclitaxel for borderline resectable pancreatic cancer potentially improves survival and facilitates surgery. **Ann Surg Oncol** 2019; 26:1528-34.

Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Nat Genet** 2015; 47:1168-78.

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; 35:515-22.

Morgan KA, Lancaster WP, Walters ML, et al. Enhanced recovery after surgery protocols are valuable in pancreas surgery patients. **J Am Coll Surg** 2016; 222:658-64.

Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG, et al. Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2014; 90:911-7.

Motoi F, Ishida K, Fujishima F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a prospective multi-institutional phase 2 trial. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:3794-801.

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; 4:963-9.

Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. **Ann Surg Oncol** 2019; 26:1629-36.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. (2019). Pancreatic Adenocarcinoma (version 3.2019). Available from: URL:<https://bit.ly/2s5ZCYZ> [2019 set 12]

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; 389:1011-24.

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

Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. **Ann Surg** 2001; 234:758-768.

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

Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. **Br J Cancer** 2009; 100:246-50.

Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). **Dig Liver Dis** 2018; 50:1257-71.

Ngamruengphong S ,Canto MI. Screening for Pancreatic Cancer. **Surg Clin North Am** 2016; 96:1223-33.

Nishio K, Kimura K, Amano R, et al. Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. **World J Surg Oncol** 2017; 15:16.

O'Reilly D, Fou L, Hasler E, et al. Diagnosis and management of pancreatic cancer in adults: a summary of guidelines from the UK National Institute for Health and Care Excellence. **Pancreatology** 2018; 18:962-70.

O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. **Ann Surg** 2014; 260:142-8.

Oettle H. Progress in the knowledge and treatment of advanced pancreatic cancer: from benchside to bedside. **Cancer Treat Rev** 2014; 40:1039-47.

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

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; 297:267-77.

Oh SY, Edwards A, Mandelson MT, et al. Rare long-term survivors of pancreatic adenocarcinoma without curative resection. **World J Gastroenterol** 2015; 21:13574-81.

Oh TG, Chung MJ, Bang S, et al. Validation of group B borderline resectable pancreatic cancer: retrospective analysis. **Gut Liver** 2014; 8:557-62.

Okusaka T, Miyakawa H, Fujii H, et al. Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer. **J Cancer Res Clin Oncol** 2017; 143:1053-9.

Orci LA, Meyer J, Combescure C, et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. **HPB (Oxford)** 2015; 17:565-72.

Orr RK. Outcomes in pancreatic cancer surgery. **Surg Clin North Am** 2010; 90:219-34.

Pahk EJ, R.; Kluger, Y. Predictors of early recurrence of adenocarcinoma of the head of the pancreas after curative resection. **J Pancreas** 2015; 15:597-600.

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; 14:2088-96.

Parikh AA, Maiga A, Bentrem D, et al. Adjuvant therapy in pancreas cancer: does it influence patterns of recurrence? **J Am Coll Surg** 2016; 222:448-56.

Peng JS, Wey J, Chalikonda S, et al. Pathologic tumor response to neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int** 2019; 18:373-8.

Perkins NJ, Cole SR, Harel O, et al. Principled Approaches to Missing Data in Epidemiologic Studies. **Am J Epidemiol** 2018; 187:568-75.

Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer a meta-analytical review of published studies. **Pancreas** 2015; 44:515-21.

Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, et al. How does chemoradiotherapy following induction FOLFIRINOX improve the results in resected borderline or locally advanced pancreatic adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. **Ann Surg Oncol** 2019; 26:109-17.

Pietryga JA ,Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. **J Gastrointest Oncol** 2015; 6:343-57.

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; 5:2649-56.

Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. **Cancer Res** 2014; 74:2913-21.

Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? **Pancreatology** 2012; 12:162-9.

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; 3:413-23.

Riall TS, Townsend CM, Jr., Kuo YF, et al. Dissecting racial disparities in the treatment of patients with locoregional pancreatic cancer: a 2-step process. **Cancer** 2010; 116:930-9.

Rutter CE, Park HS, Corso CD, et al. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Data Base. **Cancer** 2015; 121:4141-9.

Schoenfeld D. Partial residuals for the proportionnal hazards regression model. **Bimetrika** 1982; 69:239-41.

Shapiro M, Chen Q, Huang Q, et al. Associations of socioeconomic variables with resection, stage, and survival in patients with early-stage pancreatic cancer. **JAMA Surg** 2016; 151:338-45.

Shimoda M, Kubota K, Shimizu T, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with S-1 versus gemcitabine after pancreatic cancer resection. **Br J Surg** 2015; 102:746-54.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin** 2019; 69:7-34.

Singhal MK, Kapoor A, Bagri PK, et al. A phase III trial comparing FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [abstract]. **Ann Oncol** 2014; 25:iv210-iv1. [Presented at 39th ESMO Congress European Society for Medical Oncology (ESMO); 2014, 26 Sep - 30 Sep ; 2014]

Sohal DP, Shrotriya S, Glass KT, et al. Predicting early mortality in resectable pancreatic adenocarcinoma: a cohort study. **Cancer** 2015; 121:1779-84.

Son CO, Pai SG, Satti S, et al. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX/FOLFIRINOX and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: Single-institution experience. **J Clin Oncol** 2014; 32:327-7.

Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. **Br J Cancer** 2005; 92:1372-81.

Strobel O, Hank T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery: the new r-status counts. **Ann Surg** 2017; 265:565-73.

Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. **Lancet Oncol** 2016; 17:801-10.

Sultana A, Smith CT, Cunningham D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. **J Clin Oncol** 2007; 25:2607-15.

Sun H, Ma H, Hong G, et al. Survival improvement in patients with pancreatic cancer by decade: a period analysis of the SEER database, 1981-2010. **Sci Rep** 2014a; 4:6747.

Sun J, Yang Y, Wang X, et al. Meta-analysis of the efficacies of extended and standard pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. **World J Surg** 2014b; 38:2708-15.

Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, et al. The role of staging laparoscopy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. **Dig Surg** 2019; 36:251-60.

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; 95:1685-95.

Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. **Pancreatology** 2006; 6:17-32.

Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. **Pancreatology** 2012; 12:183-97.

Tang K, Lu W, Qin W, et al. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. **Pancreatology** 2016; 16:28-37.

Tarantino I, Warschkow R, Hackert T, et al. Staging of pancreatic cancer based on the number of positive lymph nodes. **Br J Surg** 2017; 104:608-18.

Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **J.Natl Compr Cancer Netw** 2017; 15:1028-61.

Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. **Ann Surg** 2019 April 5. [Epub ahead of print]

Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Defined clinical classifications are associated with outcome of patients with anatomically resectable pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:2045-2053.

Tzeng CW, Balachandran A Fau - Ahmad M, Ahmad M Fau - Lee JE, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. **HPB** (Oxford) 2014a; 16:430-8.

Tzeng CW, Katz MH, Fleming JB, et al. Morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy in patients with borderline resectable type C clinical classification. **J Gastrointest Surg** 2014b; 18:146-55; discussion 155-46.

Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. **J Gastrointest Surg** 2014c; 18:16-24; discussion 24-15.

Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized Phase III Study of Gemcitabine Plus S-1, S-1 Alone, or Gemcitabine Alone in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer in Japan and Taiwan: GEST Study. **J Clin Oncol** 2013; 31:1640-8.

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; 101:908-915.

Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). **Lancet** 2016; 388:248-57.

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). **Jpn J Clin Oncol** 2019; 49:190-4.

Uzunoglu FG, Reeh M, Vettorazzi E, et al. Preoperative Pancreatic Resection (PREPARE) score: a prospective multicenter-based morbidity risk score. **Ann Surg** 2014; 260:857-63; discussion 863-54.

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; 32:504-12.

Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, et al. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Eur J Surg Oncol** 2009; 35:600-4.

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; 28:4450-6.

Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. **J Clin Oncol** 2018; 36:LBA4002-LBA4002.

Varadhachary GR, Fleming JB, Crane CH, et al. Phase II study of preoperation mFOLFIRINOX and chemoradiation for high-risk resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. **J Clin Oncol** 2015a; 33.

Varadhachary GR, Fleming JB, Crane CH, et al. Phase II study of preoperation mFOLFIRINOX and chemoradiation for high-risk resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. **J Clin Oncol** 2015b; 33:362-2.

Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. **J Clin Oncol** 2008; 26:3487-95.

Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. **J Clin Oncol** 2016; 34:2010-2019.

Vassar M ,Holzmann M. The retrospective chart review: important methodological considerations. **J Educ Eval Health Prof** 2013; 10:12.

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; 105:946-58.

von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Lancet** 2007; 370:1453-7.

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

Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. **J Gastrointest Surg** 2006; 10:1199-210.

Wu W, He J, Cameron JL, et al. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. **Ann Surg Oncol** 2014; 21:2873-81.

Xia BT, Habib DA, Dhar VK, et al. Early recurrence and omission of adjuvant therapy after pancreaticoduodenectomy argue against a surgery-first approach. **Ann Surg Oncol** 2016; 23:4156-64.

Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of pancreatic cancer after pancreatectomy based on the difference in the prognosis. **Pancreatology** 2014; 14:524-9.

Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, et al. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. **Gut** 2015a; 64:1783-9.

Yu Z, Zhong W, Tan ZM, et al. Gemcitabine adjuvant therapy for resected pancreatic cancer: a meta-analysis. **Am J Clin Oncol** 2015b; 38:322-5.

Apêndice 1 - Ficha de coleta (Versão 1.3)

Projeto de mestrado: Análise retrospectiva dos desfechos de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável atendidos no A.C. Camargo Cancer Center entre 2008 e 2018.

RGH

Iniciais

Data de nascimento (dd-mm-aaaa)

Sexo (1 = masculino, 2 = feminino)

Estado civil (1 = casado, 2 = solteiro, 3 = outros)

ECOG (0, 1, 2, 3, 4)

ASA ao diagnóstico (1, 2, 3, 4)

Comorbidades (0 = não, 1 = sim)

Comorbidades (listar comorbidades)

Diabetes Mellitus (0 = não, 1 = sim)

Tabagismo (0 = não tabagista, 1 = ex-tabagista, 2 = tabagista)

Borderline clínico (0 = não, 1 = sim)

Razão para borderline clínico (1 = idade $\geq$ 70 anos, 2 = ECOG 2-3, 3 = perda de peso $\geq$ 10%, 4 = DPOC, 5 = IAM até 6 meses previamente, 6 = história de doença cérebro vascular, 7 = ascite ou varizes de esôfago, 8 = sepse ao diagnóstico)

Sintomas ao diagnóstico (0 = não, 1 = sim)

Motivo que levou ao diagnóstico (1 = sintomas, 2 = aumento assintomático de CA 19-9, 3 = lesão assintomática em exame de imagem, 4 = outros)

Dor abdominal (0 = não, 1 = sim)

Percentual de perda de peso (%)

Perda de peso (0 = não, 1 = sim)

Perda de peso $\geq$ 10% (0 = não, 1 = sim)

Icterícia (0 = não, 1 = sim)

Diarreia (0 = não, 1 = sim)

Peso ao diagnóstico (kg)

Altura (cm)

Data do diagnóstico (dd-mm-aaaa)

Biópsia positiva antes do tratamento (0 = não, 1 = sim)

Método diagnóstico (1 = cirurgia primária, 2 = Eco-endoscopia, 3 = biópsia guiada por TC, 4 = laparotomia, 5 = CPRE, 6 = EDA, 7 = Outros, 8 = desconhecido)

Sítio da lesão primária (1 = cabeça ou processo uncinado ou colo, 2 = corpo ou cauda)

Estadiamento T clínico (1 = T1, 2 = T2, 3 = T3, 4 = T4, 0 = Tx, 8 = área mal delimitada, 9 = lesão cística)

Tamanho do tumor no maior diâmetro (mm) - estadiamento

Estadiamento N clínico (0 = N0, 1 = N1/2)

Borderline anatômico (0 = não, 1 = sim, 9 = presumivelmente não)

Envolvimento do tronco celíaco (0 = não, 1 = sim)

Envolvimento da artéria hepática (0 = não, 1 = sim)

Envolvimento da artéria mesentérica superior (0 = não, 1 = sim)

Envolvimento da veia mesentérica superior (0 = não, 1 = sim)

Envolvimento da veia porta (0 = não, 1 = sim)

Envolvimento de outros vasos (0 = não, 1 = sim)

Borderline biológico (0 = não, 1 = sim)

CA 19-9 > 500 (0 = não, 1 = sim)

Linfonodos aumentados em tamanho em exame de imagem (0 = não, 1 = sim)

Lesões suspeitas para doença metastática (0 = não, 1 = sim)

CA 19-9 ao diagnóstico

PET-CT (0 = não, 1 = sim)

Eco-endoscopia (0 = não, 1 = sim)

Laparoscopia (0 = não, 1 = sim)

Citologia oncótica da laparoscopia (0 = não, 1 = sim)

Citologia oncótica da laparoscopia positiva (0 = não, 2 = suspeita)

Cirurgia do tumor primário (0 = não, 1 = sim)

Motivo da não realização da cirurgia (descrever)

Data da cirurgia (dd-mm-aaaa)

Tipo de cirurgia (1 = Duodenopancreatectomia, 2 = Gastroduodenopancreatectomia, 3 = pancreatectomia distal, 4 = pancreatectomia total)

Acesso (1 = laparotomia, 2 = laparoscopia, 3 = laparoscopia convertida para laparotomia)

Ressecção multivisceral (0 = não, 1 = sim)

Órgão da ressecção multivisceral (1 = baço, 2 = estômago [gastrectomia total], 3 = cólon, 4 = outros [especificar])

Margem (0 = R0, 1 = R1, 2 = R2)

Localização da margem positiva (descrever)

Tipo histológico (1 = ductal, 2 = acinar, 3 = indiferenciado com células gigantes multinucleadas semelhantes a osteoclasto, 4 = indiferenciado pleomórfico, 5 = mucinoso, 6 = adenocarcinoma não especificado, 7 = outros)

Invasão perineural (0 = não, 1 = sim)

Invasão vascular linfática (0 = não, 1 = sim)

Invasão vascular sanguínea (0 = não, 1 = sim)

Grau histológico (1 = G1, 2 = G2, 3 = G3, 4 = G4)

Estadiamento T patológico (1 = T1, 2 = T2, 3 = T3, 4 = T4)

Tamanho do tumor no maior diâmetro (mm) - peça

Estadiamento N patológico (0 = N0, 1 = N1, 2 = N2)

Número total de linfonodos retirados

Número total de linfonodos positivos

Extravazamento capsular de linfonodos (0 = não, 1 = LND+ sem EEC, 2 = LND+ com EEC)

Percentual de células viáveis na peça cirúrgica

Necessidade de reconstrução vascular (0 = não, 1 = sim)

Tipo de reconstrução vascular (1 = venosa tipo 1, 2 = venosa tipo 2, 3 venosa tipo 3, 4 = venosa tipo 4, 5 = arterial, 6 = venosa + arterial)

Mortalidade pós-operatória em 30 dias (0 = não, 1 = sim)

Mortalidade pós-operatória em 90 dias (0 = não, 1 = sim)

Complicações pós-operatórias (Clavien-Dindo)

Tratamento neoadjuvante 0 = não, 1 = sim)

Quimioterapia neoadjuvante (0 = não, 1 = sim)

Tipo de quimioterapia neoadjuvante (1 = FOLFIRINOX, 2 = FOLFOX, 3 = Combinação baseada em Gencitabina, 4 = Gencitabina monoterapia, 5 = outros, 6 = desconhecido)

Data de início da quimioterapia neoadjuvante (dd-mm-aaaa)

Data de término da quimioterapia neoadjuvante (dd-mm-aaaa)

Número de ciclos de quimioterapia neoadjuvante

CA 19-9 ao final do tratamento neoadjuvante (nadir)

Quimioterapia adjuvante (0 = não, 1 = sim)

Tipo de quimioterapia adjuvante (1 = Fluoropirimidina, 2 = Gencitabina, 3 = Gencitabina + Capecitabina, 4 = FOLFOX, 5 = outros, 6 = FOLFIRINOX, 9 = desconhecido)

Data de início de quimioterapia adjuvante (dd-mm-aaaa)

Data de término de quimioterapia adjuvante (dd-mm-aaaa)

Número de ciclos de quimioterapia adjuvante

Radioterapia (0 = não, 1 = sim)

Momento da radioterapia (1 = neoadjuvante, 2 = adjuvante)

Dose da radioterapia (Gy)

Agente radiosensibilizante (0 = não, 1 = 5-FU, 2 = Capecitabina, 3 = Gencitabina, 4 = outros)

Modalidade de radioterapia (1 = 3DCRT, 2 = IMRT)

Resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante (1 = resposta completa, 2 = resposta parcial, 3 = doença estável, 4 = progressão de doença, 9 = não avaliado)

Segundo tumor primário de pâncreas (0 = não, 1 = sim)

Recidiva (0 = não, 1 = sim)

Data da recidiva (dd-mm-aaaa)

Padrão de recidiva (0 = não, 1 = locorregional, 2 = sistêmico, 3 = locorregional e sistêmico)

Recidiva local (0 = não, 1 = sim)

Data da recidiva local (dd-mm-aaaa)

Recidiva hepática (0 = não, 1 = sim)

Recidiva pulmonar (0 = não, 1 = sim)

Recidiva peritoneal (0 = não, 1 = sim)

Recidiva linfonodal (0 = não, 1 = sim)

Recidiva óssea (0 = não, 1 = sim)

Outros sítios de recidiva (0 = não, 1 = sim)

Progressão de doença (0 = não, 1 = sim)

Data da progressão (dd-mm-aaaa)

Evento de sobrevida livre de doença (0 = não, 1 = sim)

Data do evento de sobrevida livre de doença (dd-mm-aaaa)

Óbito (0 = não, 1 = sim)

Morte câncer-específica (0 = não, 1 = sim, 9 = não morreu)

Data do óbito ou último seguimento (dd-mm-aaaa)

Perda de seguimento (0 = não, 1 = sim)

Operacionalização de variáveis (Versão 1.3)

Projeto de mestrado: Análise retrospectiva dos desfechos de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas potencialmente ressecável atendidos no A.C.Camargo Cancer Centre entre 2008 e 2018.

RGH

Conforme registro cadastral do hospital.

Iniciais

Conforme registro cadastral do hospital.

Data de nascimento

Conforme registro cadastral do hospital.

Sexo

Conforme registro cadastral do hospital.

Estado civil

Conforme registro cadastral do hospital ou fichas de atendimento.

ECOG

Conforme escala de status de performance (OKEN et al. 1982) . Para aqueles pacientes sem descrição de ECOG ao diagnóstico no prontuário, será dada uma pontuação conforme a descrição da situação clínica do paciente extraída a partir do prontuário.

ASA ao diagnóstico

Conforme ficha de avaliação pré-anestésica ao diagnóstico.

Comorbidades

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica.

Comorbidades (listar comorbidades)

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica.

Diabetes Mellitus

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica. Diagnóstico prévio ou realizado concomitantemente ao tumor.

Tabagismo

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica. Para efeito, pacientes que pararam de fumar antes do início do atendimento no hospital serão considerados ex-tabagistas (YUAN et al. 2017).

Borderline clínico

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica, de acordo com a presença de pelo menos um dos fatores abaixo (adaptado de (TZENG et al. 2014)) :

- Idade ≥ 70 anos
- ECOG 2-3
- Perda de peso $> 10\%$
- Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Infarto do miocárdio recente (dentro de 6 meses)
- História de acidente cerebral vascular
- Ascite ou varizes de esôfago
- Sepses ao diagnóstico (ex: colangite)

Razão para borderline clínico

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica (vide 12).

Sintomas ao diagnóstico

Conforme fichas de atendimento.

Motivo que levou ao diagnóstico.

Conforme fichas de atendimento.

Dor abdominal

Conforme fichas de atendimento.

Percentual de perda de peso

Perda de peso percentual estimada nos últimos meses conforme fichas de atendimento.

Perda de peso

Perda de peso (qualquer) nos últimos meses conforme fichas de atendimento.

Perda de peso $\geq 10\%$

Perda de peso ($\geq 10\%$) nos últimos meses conforme fichas de atendimento.

Icterícia

Conforme fichas de atendimento.

Diarreia

Conforme fichas de atendimento.

Peso ao diagnóstico

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica.

Altura

Conforme fichas de atendimento ou avaliação pré-anestésica.

Data do diagnóstico

Data da primeira biópsia positiva para malignidade (biópsia cirúrgica ou guiada por exame de imagem ou exame endoscópico). Em situações onde o tratamento for iniciado sem biópsia confirmando neoplasia, a data da consulta onde foi determinado o início de quimioterapia será considerada como data de diagnóstico da doença.

Biópsia positiva antes do tratamento

Conforme fichas de atendimento ou relatórios anatomopatológicos.

Método diagnóstico

Conforme fichas de atendimento ou relatórios anatomopatológicos.

Sítio da lesão primária

Conforme laudos de exames de imagem.

Estadiamento T clínico (1 = T1, 2 = T2, 3 = T3, 4 = T4, 0 = Tx, 8 = área mal delimitada, 9 = lesão cística)

Conforme laudos de exames de imagem - estadiamento AJCC 8ª edição para tumores pancreáticos.

Tamanho do tumor no maior diâmetro (mm) - estadiamento

Conforme laudos de exames de imagem.

Estadiamento N clínico

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem. Foram considerados linfonodos aumentados aqueles suspeitos pelos exames de imagem (AL-HAWARY et al. 2014) . São considerados linfonodos suspeitos:

- *linfonodos com menor eixo ≥ 1 cm*
- *linfonodos com centro necrótico*
- *linfonodos heterogêneos*
- *linfonodos com morfologia redonda anormal*

Adicionalmente, linfonodos considerados suspeitos pelo aspecto na Eco-endoscopia também foram considerados suspeitos.

Borderline anatômico

Conforme laudos de exames de imagem.

Envolvimento do tronco celíaco

Conforme laudos de exames de imagem.

Envolvimento da artéria hepática

Conforme laudos de exames de imagem.

Envolvimento da artéria mesentérica superior

Conforme laudos de exames de imagem.

Envolvimento da veia mesentérica superior

Conforme laudos de exames de imagem.

Envolvimento da veia porta

Conforme laudos de exames de imagem.

Envolvimento de outros vasos

Conforme laudos de exames de imagem.

Borderline biológico

Conforme a presença de pelo menos um dos fatores abaixo (adaptação de TZENG et al. 2012):

- *CA 19-9 > 500*

- Linfonodos positivos para malignidade pelo exame de imagem
- Lesões suspeita para acometimento metastático (conforme laudo de exames de imagem ou impressão durante a consulta)

CA 19-9 > 500

Conforme fichas de atendimento ou relatórios de exames laboratoriais.

Linfonodos aumentados em tamanho em exame de imagem

Vide 30.

Lesões suspeitas para doença metastática

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem.

CA 19-9 ao diagnóstico

Conforme fichas de atendimento ou relatórios de exames laboratoriais.

PET-CT

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem.

Eco-endoscopia

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem.

Laparoscopia

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Citologia oncótica da laparoscopia

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento e/ou relatório anatomopatológico.

Citologia oncótica da laparoscopia positiva

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento e/ou relatório anatomopatológico.

Cirurgia do tumor primário

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Motivo para não realização da cirurgia

Conforme fichas de atendimento.

Data da cirurgia

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Tipo de cirurgia

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Acesso

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Ressecção multivisceral

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Órgão da ressecção multivisceral

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Margem

Conforme relatório anatomopatológico.

Localização da margem positiva

Conforme relatório anatomopatológico.

Tipo histológico

Conforme relatório anatomopatológico.

Invasão perineural

Conforme relatório anatomopatológico.

Invasão vascular linfática

Conforme relatório anatomopatológico.

Invasão vascular sanguínea

Conforme relatório anatomopatológico.

Grau histológico

Conforme relatório anatomopatológico.

Estadiamento T patológico

Conforme relatório anatomopatológico (AJCC 8ª edição).

Tamanho do tumor no maior diâmetro (mm) - peça

Conforme relatório anatomopatológico.

Estadiamento N patológico

Conforme relatório anatomopatológico (AJCC 8ª edição).

Número total de linfonodos retirados

Conforme relatório anatomopatológico.

Número total de linfonodos positivos

Conforme relatório anatomopatológico.

Extravazamento capsular de linfonodos

Conforme relatório anatomopatológico.

Percentual de células viáveis na peça cirúrgica

Conforme relatório anatomopatológico.

Necessidade de reconstrução vascular

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Tipo de reconstrução vascular

Conforme descrição cirúrgica e/ou fichas de atendimento.

Mortalidade pós-operatória em 30 dias

Conforme fichas de atendimento.

Mortalidade pós-operatória em 90 dias

Conforme fichas de atendimento.

Complicações pós-operatórias (Clavien-Dindo)

Conforme fichas de atendimento – classificação de complicações pós-operatórias de Clavien-Dindo (DINDO, DEMARTINES e CLAVIEN. 2004) . A ser descrita a complicação mais grave.

Tratamento neoadjuvante

Conforme fichas de atendimento.

Quimioterapia neoadjuvante

Conforme fichas de atendimento.

Tipo de quimioterapia neoadjuvante

Conforme fichas de atendimento. Em caso de escalonamento ou descalonamento de tratamento no meio da quimioterapia neoadjuvante, será considerado o esquema mais ativo utilizado.

Data de início da quimioterapia neoadjuvante

Conforme fichas de atendimento – data do D1 do primeiro ciclo de quimioterapia neoadjuvante.

Data de término da quimioterapia neoadjuvante

Conforme fichas de atendimento – data do último dia do último ciclo de quimioterapia neoadjuvante.

Número de ciclos de quimioterapia neoadjuvante

Conforme fichas de atendimento. Caso um ciclo seja feito de maneira incompleta, este contará como um ciclo inteiro.

CA 19-9 ao final do tratamento neoadjuvante (nadir)

Conforme fichas de atendimento ou relatórios de exames laboratoriais.

Quimioterapia adjuvante

Conforme fichas de atendimento.

Tipo de quimioterapia adjuvante

Conforme fichas de atendimento. Em caso de escalonamento ou descalonamento de tratamento no meio da quimioterapia neoadjuvante, será considerado o esquema mais ativo utilizado.

Data de início de quimioterapia adjuvante

Conforme fichas de atendimento – data do D1 do primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante.

Data de término de quimioterapia adjuvante

Conforme fichas de atendimento – data do último dia do último ciclo de quimioterapia adjuvante.

Número de ciclos de quimioterapia adjuvante

Conforme fichas de atendimento. Caso um ciclo seja feito de maneira incompleta, este contará como um ciclo inteiro.

Radioterapia

Conforme fichas de atendimento.

Momento da radioterapia

Conforme fichas de atendimento.

Dose da radioterapia

Conforme fichas de atendimento.

Agente radiosensibilizante

Conforme fichas de atendimento.

Modalidade de radioterapia

Conforme fichas de atendimento do Departamento de Radioterapia.

Resposta radiológica ao tratamento neoadjuvante

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST avaliando-se apenas o tumor primário (EISENHAUER et al. 2008).

Segundo tumor primário de pâncreas

Conforme fichas de atendimento e relatório anatomopatológico.

Recidiva

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Data da recidiva

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Padrão de recidiva

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Recidiva local

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Data da recidiva local

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Recidiva hepática

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Recidiva pulmonar

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Recidiva peritoneal

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Recidiva linfonodal

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Recidiva óssea

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Outros sítios de recidiva

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Progressão de doença

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Data da progressão

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Evento de sobrevida livre de doença

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Data do evento de sobrevida livre de doença

Conforme fichas de atendimento ou laudos de exames de imagem – utilizando-se critério de RECIST (EISENHAUER et al. 2008).

Óbito

Conforme fichas de atendimento.

Morte câncer-específica

Conforme avaliação da comissão de óbito.

Data do óbito ou último seguimento

Conforme fichas de atendimento.

Perda de seguimento

Conforme fichas de atendimento.

Observações.

Quando o dia em uma data esteve ausente, utilizou-se o dia 15 como dia de referencia para aquela data;

Quando houve progressão de doença sem documentação por exame de imagem, a data da progressão foi dada pela data da consulta em que houve impressão de progressão ou da data da internação hospitalar (progressão de doença clínica);

Quando houve acometimento linfonodal e não houver descrição de presença ou não de extravasamento capsular, será considerada a ausência da mesma;

Pacientes com descrição de dor serão considerados ECOG 1, aqueles com desconforto, na ausência de outros fatores, serão considerados ECOG 0;

Quando no laudo do exame radiológico não foi especificado o grau de acometimento do vaso, quando houve descrição de contato, o tumor foi considerado *borderline*; caso a descrição fosse de envolvimento, tumor seria considerado localmente avançado.

Referências (ficha de coleta e operacionalização de dados)

Al-Hawary M, Francis I, Chari S, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Radiology Reporting Template : **Radiology** 2014; 270:248–260.

Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. **Ann Surg** 2004; 240:205–213.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur. J. Cancer** 2008; 45:228–247.

Oken M, Creech R, Tourney D, et al. ECOG Performance Status. **Am. J Clin Oncol** 1982; 5:649–655.

Tzeng C-WD, Fleming JB, Lee JE, et al. Defined Clinical Classifications Are Associated with Outcome of Patients with Anatomically Resectable Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Neoadjuvant Therapy. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:2045–2053.

Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer Survival. **J Clin Oncol** 2017; JCO.2016.71.202.