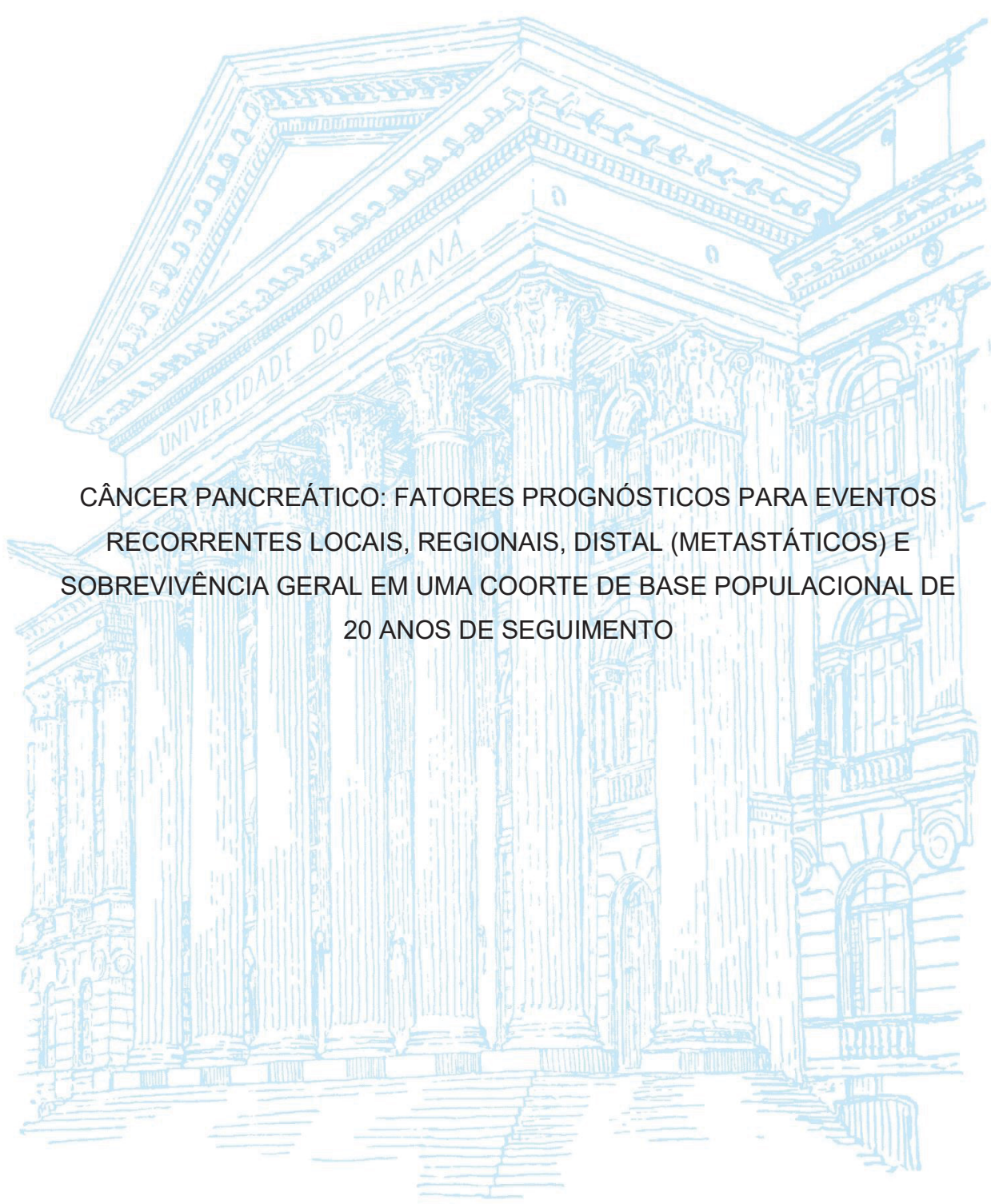


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GEISON RODRIGO TIBÉRA



CÂNCER PANCREÁTICO: FATORES PROGNÓSTICOS PARA EVENTOS  
RECORRENTES LOCAIS, REGIONAIS, DISTAL (METASTÁTICOS) E  
SOBREVIVÊNCIA GERAL EM UMA COORTE DE BASE POPULACIONAL DE  
20 ANOS DE SEGUIMENTO

CURITIBA

2021

GEISON RODRIGO TIBÉRA

CÂNCER PANCREÁTICO: FATORES PROGNÓSTICOS PARA EVENTOS  
RECORRENTES LOCAIS, REGIONAIS, DISTAL (METASTÁTICOS) E  
SOBREVIVÊNCIA GERAL EM UMA COORTE DE BASE POPULACIONAL DE  
20 ANOS DE SEGUIMENTO

Dissertação apresentada como requisito parcial  
à obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação  
em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências  
da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Helena Hiemisch  
Lobo Borba

CURITIBA

2021

## FICHA CATALOGRÁFICA.

Tibéra, Geison Rodrigo

Câncer pancreático [recurso eletrônico]: fatores prognósticos para eventos recorrentes locais, regionais, distal (metastáticos) e sobrevivência geral em uma coorte de base populacional de 20 anos de seguimento / Geison Rodrigo Tibéra – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. Câncer pancreático. 2. Fatores prognósticos. 3. Mortalidade. I. Souza, Astrid Wiens. II. Borba, Helena Hiemisch Lobo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.99437



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÉUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GEISON RODRIGO TIBERA** intitulada: **Câncer pancreático: fatores prognósticos para eventos recorrentes locais, regionais, distal (metastáticos) e sobrevivência geral em uma coorte de base populacional de 20 anos de seguimento**, sob orientação da Profa. Dra. ASTRID WIENS SOUZA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Maio de 2021.

Assinatura Eletrônica

27/05/2021 10:45:21.0

ASTRID WIENS SOUZA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

27/05/2021 10:03:39.0

ROSA CAMILA LUCCHETTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE EST.PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO/ARARAQUARA)

Assinatura Eletrônica

27/05/2021 10:21:17.0

YANNA DANTAS RATTMANN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

---

Avenida Prefeito Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil  
CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4098 - E-mail: cfufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 93978

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 93978

Dedico esse trabalho à minha mãe, Dorotea Tibéra (*in memoriam*), que tanto lutou por mim, por minha educação e minha felicidade.

Eu te amo. Muito!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois, Ele me deu forças para continuar a viver e só por Ele eu estou aqui.

Em segundo, aonde quer que você esteja, mãe, muito obrigado por me mandar forças nos momentos que eu mais precisei. Você estará para sempre em minhas memórias, em meu coração, em cada lágrima que cair dos meus olhos, em cada sorriso que sair de meu rosto e em cada vitória que eu conquistar em minha vida.

Um grande muito obrigado aos meus colegas de vida e de profissão: Aline, Amanda, Carine, Danna, Fernanda e Manoella. Meu agradecimento por sempre estarem presentes, mesmo que às vezes de longe. Vocês fazem a vida valer a pena.

Aos meus familiares e parentes. Muito obrigado pelo carinho, orações, e por diariamente me lembrarem de onde vim e para onde quero ir.

Meus agradecimentos a todos meus colegas do GEATS, em especial aos do convívio diário: Alexandre, Aline, Ariane, Bianca, Layssa, Natalia e Renata. Vocês diariamente me motivaram a ser um pesquisador melhor, com mais critério e com a mente mais aberta. Obrigado pelas discussões, pelos cafés, pelos almoços, sorrisos e por sempre estarem ao meu lado.

Querida professora Yanna Dantas Rattmann, muito obrigado por desde sempre me incentivar a alçar voos maiores, por me aconselhar e por sempre ter tempo de tomar um chá para colocarmos as conversas em dia.

Professora, e coorientadora, Helena. Muito obrigado por estar sempre se importando comigo e com nosso projeto, você fez muita diferença para mim como coorientado e também como profissional, suas correções sempre foram de muita valia.

À minha orientadora todos os louros por ser meu centro de paz espiritual, por sempre estar ao meu lado me apoiando e cuidando, e quando necessário me cobrando para que o projeto viesse à realidade. Você, professora, vai ficar para sempre marcada no meu coração, pelo carinho,

cuidado e zelo a mim ofertados de forma gratuita. Obrigado por entender que por trás do aluno/pesquisador existe um ser humano.

Ao meu amor, Diego, que sempre esteve ao meu lado desde a decisão de ingressar no mestrado e até aqui, sempre cuidando de cada mínimo detalhe ao meu entorno, se importando diariamente comigo e com meu bem-estar. Eu te amo, mais do que poderia expressar.

*“I was here, I lived, I loved, I was here  
I did, I've done, everything that I wanted  
And it was more than I thought it would be  
I will leave my mark so everyone will know, I was here  
I just want them to know  
That I gave my all, did my best  
Brought someone some happiness  
Left this world a little better just because, I was here”  
(Diane Eve Warren / Beyoncé, 2011)*

*“Remember, no one can make you feel inferior without your consent”.  
(Eleanor Roosevelt, 1939)*



## RESUMO

O câncer pancreático está entre os cinco principais motivos de mortalidade por câncer no mundo. A tática terapêutica de combinar tratamentos geralmente é a opção mais utilizada, por causa da intensidade agressora do tumor. Nosso objetivo foi avaliar comparativamente os fatores prognósticos associados à recorrência local, regional, distal e sobrevida global em pacientes com câncer de pâncreas no estado de São Paulo, Brasil. Para o estudo foram considerados os pacientes com idade  $\geq 20$  anos com câncer pancreático, provenientes de todas as cidades do estado de São Paulo, Brasil, foram coletados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) por meio do Registro Hospitalar de Câncer (RHC). Os dados foram utilizados em um estudo de coorte retrospectivo para analisar a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de recorrência local, regional e distal (SLRL, SLRR e SLRD, respectivamente). As análises estatísticas foram realizadas através do método de Kaplan-Meier (KM), usando comparações estatísticas dos testes Log Rank, Breslow e Tarone-Ware para curvas KM e regressão Cox dependente do tempo. O software estatístico utilizado foi IBM SPSS *Statistics* versão 20. Os maiores aumentos de SG foram vistos em pacientes: do sexo feminino, com formação universitária, diagnosticados com métodos microscópicos, morfologia do carcinoma neuroendócrino e estágios iniciais da doença. SLRL, SLRR e SLRD diminuíram com o aumento da idade (20-29 anos: 3,16 anos; 3,18 anos; e 3,22 anos; e > 70: 0,71 anos; 0,71 anos; e 0,71 anos; respectivamente). Entre as variáveis de bom prognóstico para a SG, SLRL, SLRR e SLRD no tratamento de pacientes com câncer de pâncreas destacam-se a cirurgia nos estágios iniciais da doença, para os estágios mais avançados, entretanto os maiores ganhos de SG, SLRL, SLRR e SLRD são da cirurgia com suas combinações com quimioterapia, radioterapia e outras combinações de tratamento.

**Palavras-chave:** câncer pancreático; fatores prognósticos; mortalidade; Kaplan-Meier

## ABSTRACT

Pancreatic cancer is among the top five causes of cancer mortality in the world. The therapeutic tactic of combining treatments is usually the most used option, due to the aggressive intensity of the tumor. Our aim was to comparatively evaluate the prognostic factors associated with local, regional, distal recurrence and overall survival in patients with pancreatic cancer in the state of São Paulo, Brazil. To the study, therefore, only patients aged  $\geq 20$  years with pancreatic cancer, from all cities in the state of São Paulo, Brazil, were collected from the Oncocentro Foundation of São Paulo (FOSP) through the Hospital Cancer Registry (RHC). Data were used in a retrospective cohort study to analyze overall survival (OS), local, regional and distal recurrence-free survival (SLRL, SLRR and SLRD, respectively). Statistical analyzes were performed using the Kaplan-Meier (KM) method, using statistical comparisons of the Log Rank, Breslow and Tarone-Ware tests for KM curves and time-dependent Cox regression. The statistical software used was IBM SPSS Statistics version 20. The greatest increases in OS were seen in patients: female, university educated, diagnosed with microscopic methods, neuroendocrine carcinoma morphology and early stages of the disease. SLRL, SLRR and SLRD decreased with increasing age (20-29 years: 3.16 years; 3.18 years; and 3.22 years; and  $> 70$ : 0.71 years; 0.71 years; and 0.71 years old; respectively). Among the variables of good prognosis for SG, SLRL, SLRR and SLRD in the treatment of patients with pancreatic cancer, surgery in the early stages of the disease stands out, for the more advanced stages however the greatest gains in SG, SLRL, SLRR and SLRD are from surgery with its combinations with chemotherapy, radiation therapy and other treatment combinations.

Key-words: pancreatic cancer; prognostic factors; mortality; Kaplan-Meier

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ESTRUTURA BÁSICA DO PÂNCREAS: CABEÇA, CORPO E CAUDA .....	24
FIGURA 2: ESTRUTURAS CELULARES DO PÂNCREAS, ÁCINOS E ILHOTAS DE LANGERHANS .....	25
FIGURA 3: CONCEITO DE CENSURA.....	39
FIGURA 4: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019 .....	53
FIGURA 5: CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL EM RELAÇÃO À FAIXA ETÁRIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019, .....	56
FIGURA 6: CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL EM RELAÇÃO AO NÍVEL DE ESCOLARIDADE DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	57
FIGURA 7 CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL EM RELAÇÃO AO SEXO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	58
FIGURA 8 CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL EM RELAÇÃO À BASE DIAGNÓSTICA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	59
FIGURA 9 CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL EM RELAÇÃO À MORFOLOGIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	60
FIGURA 10: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO I ASSOCIADOS COM SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.....	62

FIGURA 11: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO II ASSOCIADOS COM SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.....	63
FIGURA 12: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO III ASSOCIADOS COM SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.....	64
FIGURA 13: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO IV ASSOCIADOS COM SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.....	65
FIGURA 14: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE CASOS SEM INFORMAÇÃO DE ESTÁGIO ASSOCIADOS COM SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019 .....	66

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: TIPOS DE ESTUDOS UTILIZADOS EM ANÁLISES DE SOBREVIVÊNCIA.....	38
---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: NÚMERO TOTAL DE ÓBITOS POR CÂNCER EM PESSOAS DO SEXO MASCULINO, NO ANO DE 2018, NO BRASIL.....	27
GRÁFICO 2: NÚMERO TOTAL DE ÓBITOS POR CÂNCER EM PESSOAS DO SEXO FEMININO, NO ANO DE 2018, NO BRASIL.....	28
GRÁFICO 3: DADOS DO NÚMERO TOTAL DE CASOS DE CÂNCER GERAL E CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO DE JANEIRO DE 2000 A MARÇO DE 2020 .....	45

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: DADOS COLETADOS DOS 10.279 PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.....	52
TABELA 2: FREQUÊNCIA DE RECORRÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019 .....	53
TABELA 3: DADOS DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL SEGUNDO CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.....	55
TABELA 4: DADOS DE SOBREVIVÊNCIA PARA TRATAMENTOS EM DIFERENTES ESTÁGIOS EM CASOS DE CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	61
TABELA 5: FREQUÊNCIA DE RECORRÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	67
TABELA 6: DADOS DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECIDIVA (LOCAL, REGIONAL E DISTAL), DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	69
TABELA 7: RESULTADOS DO HAZARD RATIO (HR) DA REGRESSÃO UNIVARIADA DO MODELO COVARIÁVEL DE COX TEMPO DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA GLOBAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECORRÊNCIA LOCAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECORRÊNCIA REGIONAL E SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECORRÊNCIA DISTAL EM PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO, ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. ....	73
TABELA 8: RESULTADOS DO HAZARD RATIO (HR) DA REGRESSÃO MULTIVARIADA DO MODELO DE COX COVARIÁVEL TEMPO	

DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIDA GLOBAL, SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA LOCAL, SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA REGIONAL E SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA DISTAL DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS EM PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019..... 77



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	– Comitê Americano Conjunto de Câncer (AJCC, do inglês <i>American Joint Committee on Cancer</i> ).
BRCA1	– BRCA1 (do inglês <i>breast cancer 1</i> )
BRCA2	– BRCA2 (do inglês <i>breast cancer 2</i> )
CA 19-9	– Antígeno de carboidrato (CA 19-9, do inglês <i>carbohydrate antigen 19-9</i> ).
CDKN2A	– Inibidor de ciclina dependente de quinase (CDKN2A, do inglês <i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i> )
CT	– Tomografia Computadorizada (CT, do inglês <i>computed tomography</i> ).
DNA	– Ácido Desoxirribonucleico (DNA, do inglês <i>Deoxyribonucleic Acid</i> ).
DWI	– Imagem ponderada por difusão (DWI, do inglês <i>diffusion-weighted imaging</i> ).
ERCP	– Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (ERCP, do inglês <i>endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i> ).
EUS	– Ultrassom Endoscópico (EUS, do inglês <i>Endoscopic Ultrasound</i> ).
FOLFIRINOX	– [Ácido] Folínico, Fluorouracila, Irinotecano e Oxaliplatina (do inglês, <i>Folinic Acid [leucovorin], Fluorouracil, Irinotecan and Oxaliplatin</i> ).
FOSP	– Fundação Oncocentro de São Paulo.
HR	– Hazard Ratio.
IAPP	– Peptídeo Amiloide das Ilhotas (IAPP, do inglês <i>islet amyloid peptide</i> ).
INCA	– Instituto Nacional do Câncer.
IPMN	– Neoplasia Mucínica Papilar Intraductal Incipiente (IPMN, do inglês <i>incipient intraductal papillary mucinous neoplasm</i> ).
ITPNs	– Neoplasias Papilares Intratubulares (ITPNs, do inglês <i>intraductal papillary neoplasm</i> ).
KRAS	– do inglês <i>Kirsten RAt Sarcoma</i>
MDCT	– Tomografia computadorizada multicorte (MDCT, do inglês <i>multidetector-row computed tomographic</i> ).
MLH1	– do inglês <i>MutL homolog 1</i>
MNC	– Neoplasia Cística Mucínica (MNC, do inglês <i>mucinous cystic neoplasm</i> ).
MRI	– Imagem de ressonância magnética (MRI, do inglês <i>magnetic resonance imaging</i> ).
MS	– Ministério da Saúde.
n-CLE	– Endomicroscopia Confocal por Punção Ecoguiada (n-CLE, do inglês <i>Needle-Based Confocal Endoscopy-Microscopy</i> ).
RAO	– Rede de Atenção Oncológica.

p16	– proteína 16 (p16, do inglês <i>protein 16</i> )
PanIN	– Lesões Mucinosas Papilares Intraductais (PanIN, do inglês <i>intra ductal papillary mucinous lesions</i> ).
PDAC	– Adenocarcinoma Ductal Pancreático (PDAC, do inglês <i>pancreatic ductal adenocarcinoma</i> ). Tomografia por emissão de positrons/tomografia
PET/CT	– computadorizada (PET/CT, do inglês <i>positron emission tomography/computed tomography</i> ).
PP	– Polipeptídeo Pancreático.
PRSS1	– serina protease 1 (PRSS1, do inglês <i>Serine Protease 1</i> )
RHC	– Registro Hospitalar de Câncer.
RWD	– Dados de Vida Real (RWD, do inglês <i>Real World Data</i> ).
SG	– Sobrevida Global.
SLD	– Sobrevida Livre De Doença.
SLRD	– Sobrevida Livre de Recorrência Distal.
SLRL	– Sobrevida Livre de Recorrência Local.
SLRR	– Sobrevida Livre de Recorrência Regional.
SP	– São Paulo.
STK11	– Serina protease 1 (STK11, do inglês <i>Serine/threonine kinase 11</i> ).
STROBE	– Do inglês, <i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i> .
SUS	– Sistema Único de Saúde.
US	– Ultrassom (US do inglês, <i>ultrasound</i> ).
VHL	– Síndrome Von Hippel-Lindau.
WHO	– Organização Mundial de Saúde (WHO, do inglês <i>World Health Organization</i> ).

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
1.1	JUSTIFICATIVA.....	22
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>23</b>
2.1	CÂNCER.....	23
2.2	PÂNCREAS.....	23
2.3	CÂNCER DE PÂNCREAS.....	26
2.3.1	Dados epidemiológicos.....	26
2.3.2	Causas do câncer de pâncreas.....	28
2.3.3	Morfologia.....	29
2.3.4	Estadiamento da patologia.....	31
2.3.5	Sintomas.....	31
2.3.6	Diagnóstico.....	32
2.3.7	Tratamento.....	34
2.4	ANÁLISE DE SOBREVIDA.....	35
2.4.1	Tipos de estudos utilizados na análise de sobrevida em oncologia	36
2.4.2	Análise clássica e análise de sobrevida.....	37
2.4.3	Testes de comparação entre curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier.....	39
2.4.4	Modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox.....	40
2.4.5	Modelo de regressão de Cox tempo-dependente.....	41
2.5	BANCOS DE DADOS.....	42
2.5.1	Bancos de dados primários.....	42
2.5.2	Bancos de dados secundários.....	42
2.6	DADOS DE VIDA REAL.....	43

2.7	FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO.....	43
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>46</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	46
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>47</b>
4.1	MATERIAL.....	47
4.1.1	Base de dados da FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO.....	47
4.1.2	População do estudo.....	47
4.2	MÉTODOS.....	48
4.2.1	Coleta de dados.....	48
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
5.1	FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS COM SOBREVIDA..	71
5.2	ANÁLISE MULTIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS COM SOBREVIDA.....	75
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>88</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>89</b>
	<b>APÊNDICE 1 – CHECKLIST STOBRE.....</b>	<b>102</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As mutações causadas às células por conta da multiplicação desordenada durante um processo tumoral é um dos grandes motivos pelo qual o câncer pode ser tão letal (PEREIRA *et al.*, 2012; NASCIMENTO *et al.*, 2020; ZANATTO *et al.*, 2020).

Com um total de 9,6 milhões de mortes em 2018, o câncer se destaca em segundo lugar entre as causas de morte no mundo, representando um custo estimado de mais de U\$1,16 trilhão (WHO, 2018).

Conforme a população mundial cresce e envelhece, o número de casos de câncer aumenta. O envelhecimento é um dos fatores relacionados à maioria dos casos de diagnóstico de câncer. Outro fator importante é o grau de desenvolvimento socioeconômico da população (BRAY *et al.*, 2018) e fatores relacionados ao estilo de vida. Um dos tipos de câncer de baixa incidência, porém, com alta taxa de mortalidade é o câncer de pâncreas. Estimativas brasileiras de 2017 mostram o câncer de pâncreas com prevalência de 2% entre todos os tipos de câncer e ao contabilizar as mortes por câncer, esse número aumenta para 4%, dando-lhe a oitava colocação em mortes por câncer na população geral. Esses números altos são explicados pela agressividade desse tipo de tumor, pela descoberta tardia e, geralmente, por ser descoberto em uma fase avançada, localmente ou já em metástase (SOLDAN, 2017; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018; CHEN *et al.*, 2020).

Um dos maiores fatores relacionados ao diagnóstico de câncer de pâncreas é o tabagismo, aumentando em até 20% o risco. Outros fatores para o aumento dos casos de câncer de pâncreas são: idade avançada, indivíduos do sexo masculino, pacientes com diabetes mellitus (DM), obesidade, indivíduos com tipo sanguíneo diferente do tipo O, exposição a químicos (solventes e níquel, por exemplo), indivíduos afrodescendentes, ingestão avantajada de gorduras ou rica em carne e pobre em vegetais. Casos de pancreatite na família e predisposição genética também são um fator importante no processo do aparecimento e crescimento do tumor. A infecção por *Helicobacter pylori* e doenças periodontais também são possibilidades de risco relacionado ao câncer de pâncreas (LOWENFELS; MAISONNEUVE, 2005; VINCENT *et al.*, 2011).

O câncer de pâncreas está geralmente associado a um mau prognóstico. Dados estadunidenses de 2018 mostram que de 55.400 pacientes acometidos com o tumor 79,9% vieram a óbito, sendo que a sobrevida global em 5 anos não passa de 8% (VELA *et al.*, 2019).

O padrão ouro para o tratamento de câncer de pâncreas consiste no uso da cirurgia de ressecção, radioterapia, quimioterapia e as combinações dessas, de acordo com o estágio clínico do paciente. As combinações de tratamentos são, geralmente, as opções mais usadas, pois a cirurgia sozinha aumenta a chance de recorrência da patologia, devido à agressividade do tumor (XIANG *et al.*, 2020).

No estado de São Paulo, Brasil, todos os hospitais qualificados para procedimentos de atendimento oncológico mantêm um Registro Hospitalar de Câncer (RHC). A Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) é responsável por todo o sistema de coleta e processamento dos dados do RHC, de todas as unidades de tratamento oncológico. O sistema RHC / FOSP foi criado em 2000, com coleta e coordenação de dados sociodemográficos, clínicos e de tratamento.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Apesar da baixa incidência o câncer de pâncreas é muitas vezes ignorado e seus sintomas são dificilmente auto detectáveis, acarretando no baixo conhecimento da patologia pela população em geral. Devido à escassez de estudos nacionais que investigam concomitantemente os fatores de risco associados à sobrevida global e a recorrência no câncer pancreático, esse trabalho de pesquisa foi pensado e produzido para alertar sobre a agressividade e letalidade do câncer pancreático avaliando comparativamente os fatores prognósticos associados à recorrência local, regional, distal e sobrevida global em pacientes acometidos pela patologia.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CÂNCER

O câncer é um grupo de patologias que tem um fator igual entre si: seu crescimento e multiplicação desenfreados. Por seu crescimento descontrolado ele pode ser muito agressivo aos tecidos, podendo sofrer metástase para tecidos locais, regionais ou distais. A origem das células tumorais determinará sua denominações, por exemplo, quando provém de tecidos epiteliais (pele ou mucosas) recebem a denominação de carcinoma; ou ainda, quando começam em tecidos conjuntivos (osso, músculo ou cartilagem) são denominados sarcomas. Os cânceres também podem ser distintos em relação a sua taxa de multiplicação das células e capacidade de invasão dessas aos tecidos: locais, regionais ou distais (INCA, 2020).

Ao entrar em contato com o núcleo celular, em um processo chamado de carcinogênese, agentes cancerígenos (por exemplo: o fumo) começam a modificar alguns genes do Ácido Desoxirribonucleico (DNA, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*) da célula. Posteriormente as células modificadas sofrem ação de agentes oncopromotores (por exemplo: fumo), forçando mutações no material genético da célula. Quando há a exposição prolongada da célula ao agente cancerígeno promotor, a célula mutada começa a se multiplicar sem controle, iniciando o processo de tumorização do local (ADRIANO; ANTUNES, 2019).

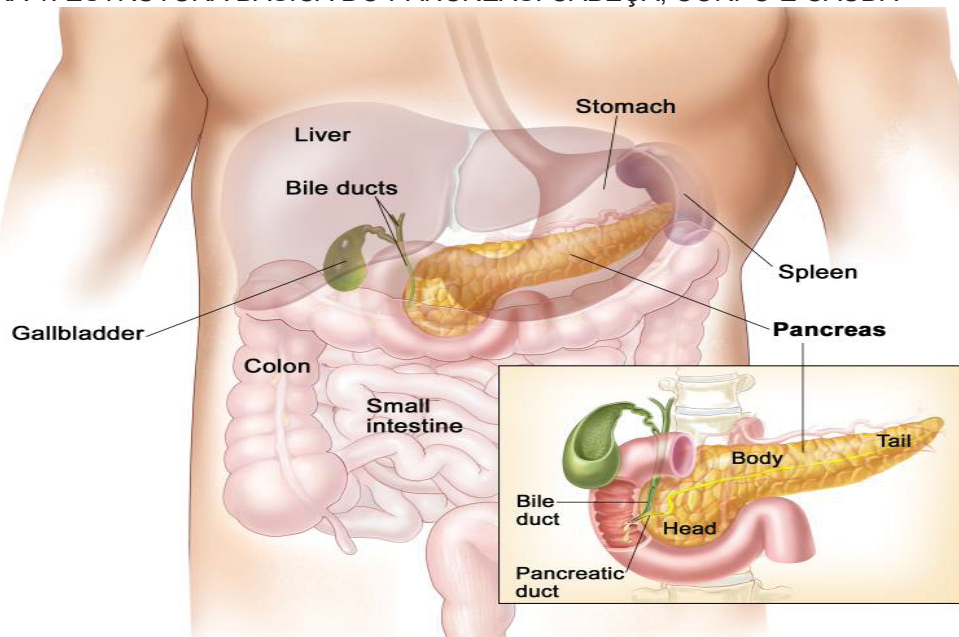
O câncer, de forma geral, é definido usualmente em estágios I, II, III ou IV; sendo, I e II a patologia descoberta em seu estágio inicial; III o estágio mais avançado do tumor, de forma localizada; e IV a sua forma mais avançada e produzindo metástase (COSTA *et al.*, 2020).

### 2.2 PÂNCREAS

Anatomicamente o pâncreas é unilateral, singular e fica à esquerda no corpo humano. Sua divisão é feita em: cabeça (proximal), corpo e cauda (distal) (figura 1). No trato gastrointestinal, ele fica próximo ao estômago, baço e intestino delgado. Os nervos vago e esplâncnicos abdominopélvicos que

atravessam o diafragma são responsáveis pelo funcionamento do pâncreas até as células acinares e as ilhotas de Langerhans (ou ilhotas pancreáticas). O aporte sanguíneo é realizado através das artérias esplênicas (cauda e corpo) e pancreático duodenais superior e inferior (cabeça) e a veia porta hepática faz toda a drenagem venosa, o que leva o fígado a uma grande exposição aos hormônios pancreáticos (MONTENEGRO; CHAVES; FERNANDES, 2016).

FIGURA 1: ESTRUTURA BÁSICA DO PÂNCREAS: CABEÇA, CORPO E CAUDA



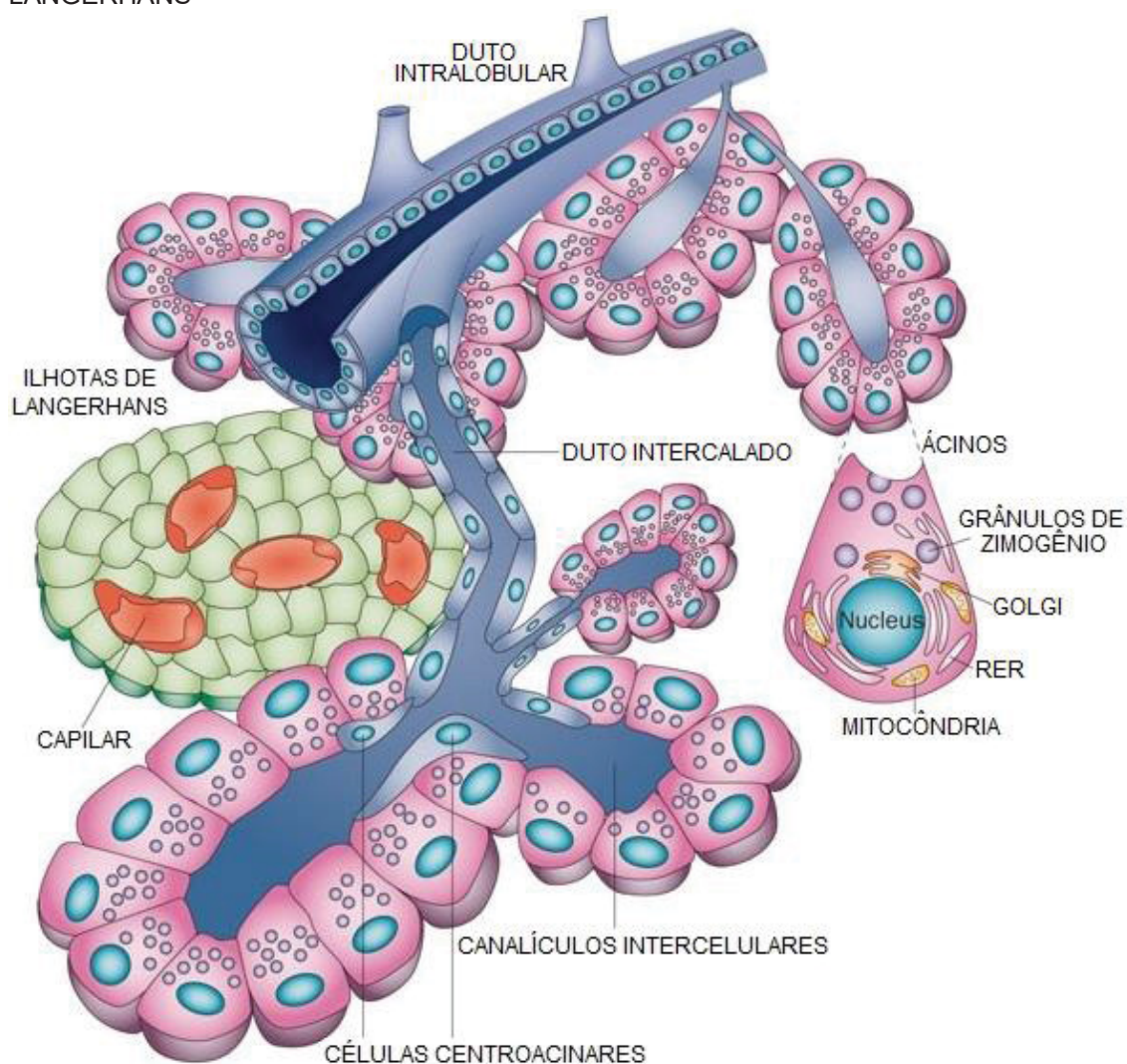
FONTE: adaptado de (Pancreatic Cancer Treatment (Adult) (PDQ(R)): Patient Version, 2002)  
 LEGENDA: Bile ducts (ductos biliares); Body (corpo – do pâncreas); Colon (cólon – do intestino grosso); Gallbladder (vesícula biliar); Head (cabeça – do pâncreas); Liver (fígado); Pancreas (pâncreas); Pancreatic duct (Ducto pancreático); Small intestine (intestino delgado); Spleen (baço); Stomach (estômago); and Tail (cauda – do pâncreas).

O pâncreas é formado por duas porções bem distintas, exócrina e endócrina, permeadas entre si. A parte endócrina, cerca de 2% do órgão, é formada por Ilhotas de Langerhans, dispersas de forma irregular pelo parênquima da porção exócrina do pâncreas sendo mais densa na parte caudal do órgão (figura 2). Elas possuem vários tipos de células:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  e células PP (ou células Y) e é o grande regulador dos hormônios envolvidos com o metabolismo: insulina, glucagon, somatostatina e polipeptídio pancreático (PP) e grelina, no organismo. Sua função auxilia diretamente as células no consumo de glicose, no jejum e no pós-prandial. A parte exócrina do pâncreas equivale a aproximadamente 95% do órgão. A estrutura predominante são as células acinares pancreáticas, que formam uma estrutura básica chamada ácinos, estes formam lóbulos e envolvem um lúmen central aberto para o sistema de



ductos. Os ácinos produzem enzimas digestivas que são secretadas através da membrana apical da célula acinar em pequenos ductos intercalados que estão diretamente conectados aos ductos intralobulares cada vez maiores que se juntam ao ducto pancreático principal. Ainda no pâncreas essas enzimas: amilases, proteases, lipases e nucleases, se encontram inativas e serão ativadas ao chegar no duodeno (MONTENEGRO *et al.*, 2016; VELLOSO *et al.*, 2017).

FIGURA 2: ESTRUTURAS CELULARES DO PÂNCREAS, ÁCINOS E ILHOTAS DE LANGERHANS



FONTE: ADAPTADO DE LOGSDON,JI (2013)

Ao longo dos ductos são também excretados mucina e fluidos ricos em bicarbonato que serão responsáveis pela finalização da digestão e pela neutralização do ácido do estômago que chega até a primeira porção do intestino. Esses ductos são direcionados ao ducto pancreático principal que se

unem pelo ducto biliar comum pouco antes da ampola de Vater, local onde todas as enzimas inativas, a mucina e o bicarbonato se juntam. As enzimas digestivas provenientes do fígado se juntam para adentrar o intestino. O bloqueio da ampola de Vater, por qualquer obstrução, por exemplo: tumor é responsável pelo aumento da pressão levando a uma pancreatite aguda (VELLOSO *et al.*, 2017).

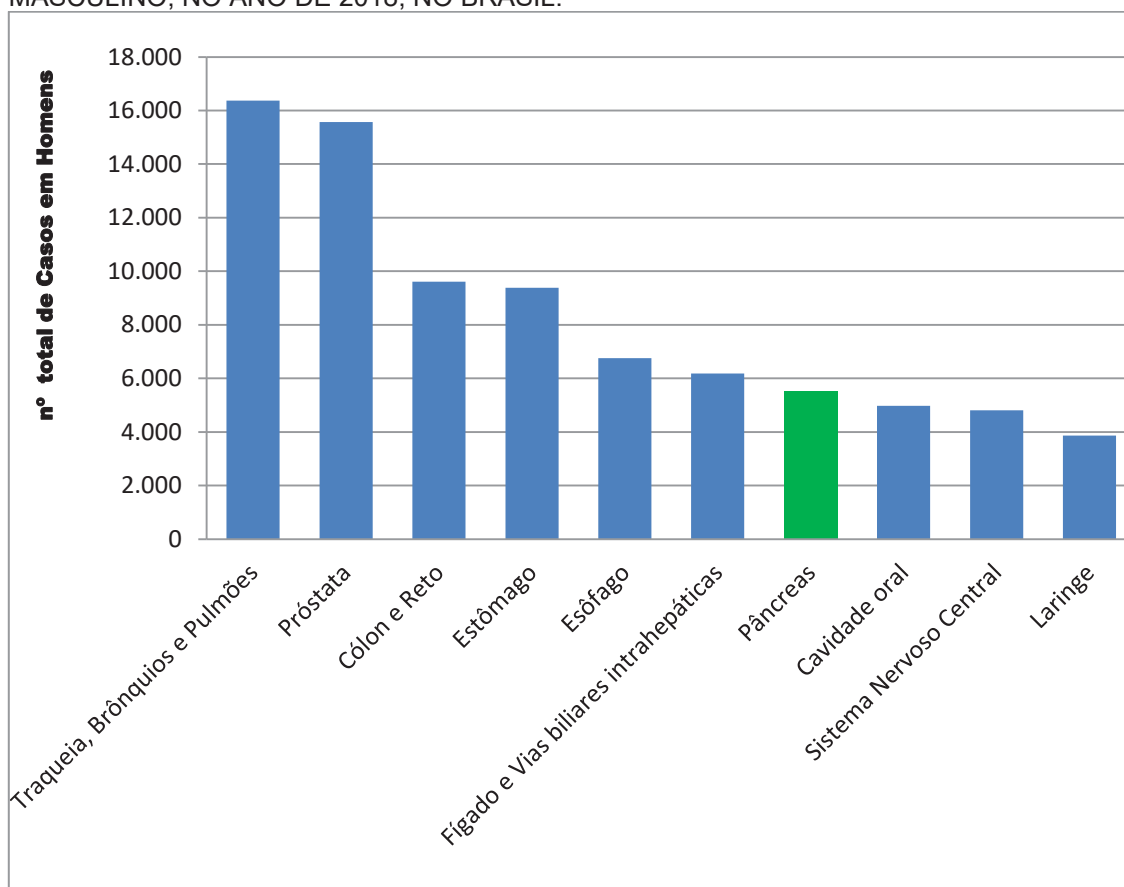
## 2.3 CÂNCER DE PÂNCREAS

Por estar em uma posição retro peritoneal no corpo e somada aos sintomas, geralmente, tardios, a progressão das doenças que acometem o pâncreas é muito silenciosa, sendo geralmente assintomática. Esses fatores dificultam o diagnóstico precoce fazendo com que as doenças nesse órgão evoluam de forma avassaladora, principalmente o câncer de pâncreas (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

### 2.3.1 Dados epidemiológicos

Dados nacionais do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2018, demonstram que o câncer de pâncreas figura entre os sete principais tipos de câncer que levam indivíduos do sexo masculino ao óbito (5.497 pacientes, sendo esse valor 4,7% do total de óbitos por câncer), em todo o Brasil, como mostra a gráfico 1.

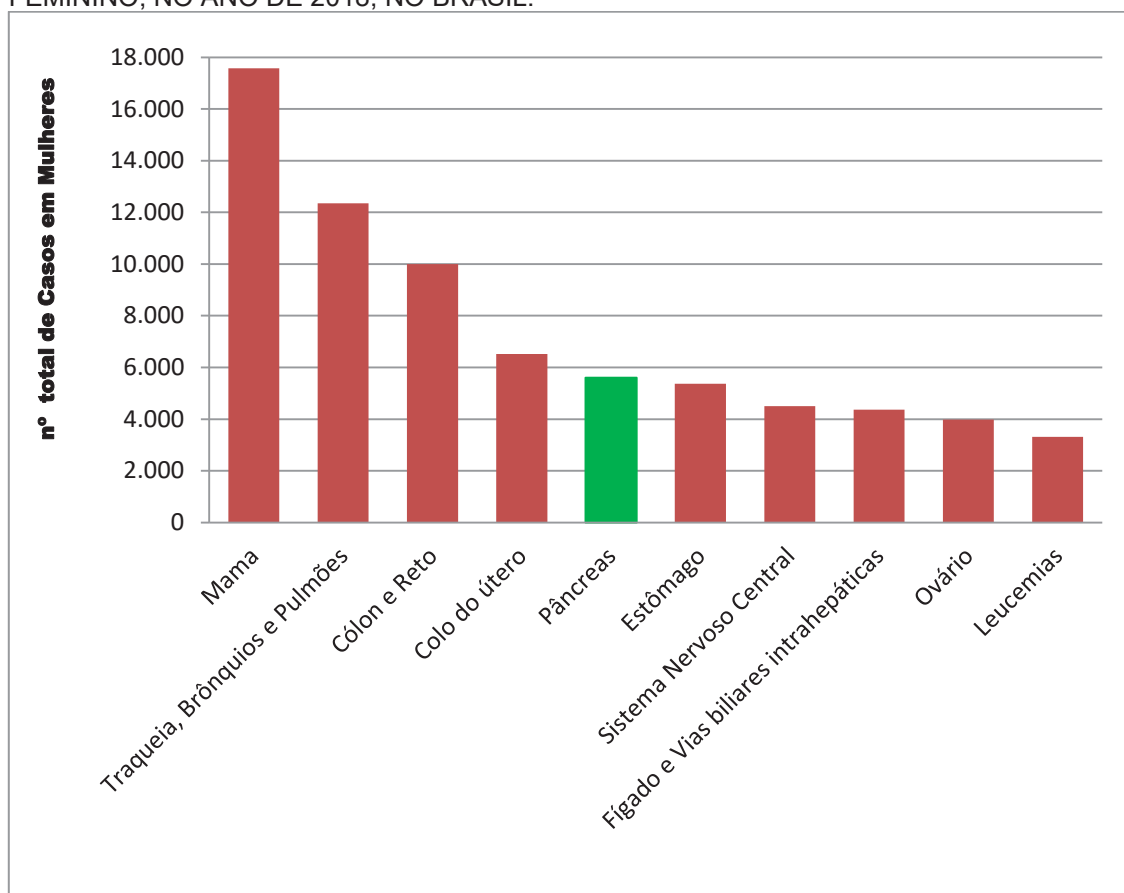
GRÁFICO 1: NÚMERO TOTAL DE ÓBITOS POR CÂNCER EM PESSOAS DO SEXO MASCULINO, NO ANO DE 2018, NO BRASIL.



FONTE: adaptado de INCA (2020).

Já para pacientes do sexo feminino o câncer de pâncreas se destaca entre os cinco primeiros tipos de câncer que levam ao óbito (5.601 pacientes, sendo igual a 5,2% do total de óbitos), em todo o Brasil, como mostra a gráfico 2.

GRÁFICO 2: NÚMERO TOTAL DE ÓBITOS POR CÂNCER EM PESSOAS DO SEXO FEMININO, NO ANO DE 2018, NO BRASIL.



FONTE: adaptado de INCA (2020).

### 2.3.2 Causas do câncer de pâncreas

Entre os cânceres, o de pâncreas está entre os mais perigosos (SILVA *et al.*, 2019). Dentre os fatores que aumentam a propensão ao câncer de pâncreas podem-se listar: idade avançada; sexo masculino; distúrbios relacionados ao peso; alguns casos hereditários de mutações genéticas também podem aumentar a chance de câncer de pâncreas, por exemplo as mutações ligadas ao gene BRCA1 (do inglês *breast cancer 1*) ou BRCA2 (do inglês *breast cancer 2*) – aumentam a chance de câncer de mama e ovários; no gene codificador da proteína 16 (p16, do inglês *protein 16*); o inibidor de ciclina dependente de quinase (CDKN2A, do inglês *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) que facilita o aparecimento do melanoma múltiplo atípico; a serina protease 1 (PRSS1, do inglês *Serine Protease 1*) – que causa a Pancreatite familiar; no gene MLH1 (do inglês *MutL homolog 1*) – que causam a síndrome de Lynch; no gene serina/treonina quinase 11 (STK11, do inglês

*Serine/threonine kinase 11*) – que aumenta a chance da Síndrome de Peutz-Jeghers; e no gene VHL (da síndrome *Von Hippel-Lindau*) – que aumenta a chance da Síndrome de Von Hippel-Lindau, que aumenta a chance de câncer de pâncreas e câncer da ampola de Vater; casos de diabetes; alcoolismo; casos de pancreatite crônica; e, principalmente, o tabagismo (BITTENCOURT *et al.*, 2017; CASTILLO, 2019) sendo a mutação no gene KRAS (do inglês *Kirsten Rat Sarcoma*) responsável pelos tumores de pior prognóstico (ZANATTO *et al.*, 2020).

### 2.3.3 Morfologia

#### 2.3.3.1 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma, um dos tumores mais comuns dentre os tumores de pâncreas, é uma neoplasia de tecido estritamente exócrino, derivado das células glandulares epiteliais secretoras. Esse tipo de tumor dá origem a glândulas produtoras de mucina invasiva culminando na reação desmoplásica estromal intensa, que é o crescimento do tecido fibroso no local, ele comumente ataca o tecido epitelial do ducto pancreático, por isso é usualmente conhecido como adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC, do inglês *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*). O PDAC evidencia muitas características histológicas no tecido pancreático, dentre elas: arranjo glandular aleatório; invasão dos tecidos perineural e linfovascular; lúmen glandular incompleto e necrose; neoplasia glandular adjacente aos vasos; e pleomorfismo nuclear (PEREIRA; *et al.*, 2020).

#### 2.3.3.2 Carcinoma ductal infiltrante

O carcinoma ductal infiltrante, derivado do tecido epitelial do ducto pancreático, é uma massa tumoral que bloqueia um ou mais ductos, podendo acometer tecidos locais ou regionais através da invasão dos espaços perineurais dos fascículos nervosos intrapancreáticos. O câncer de pâncreas é derivado de uma lesão não invasiva que pode resultar no carcinoma infiltrante, classificadas em três grupos: lesões mucinosas papilares intraductais (PanIN, do inglês *intra ductal papillary mucinous lesions*); e neoplasia mucinosa papilar

intraductal incipiente (IPMN, do inglês *incipient intraductal papillary mucinous neoplasm*); neoplasia cística mucinosa (MNC, do inglês *mucinous cystic neoplasm*); neoplasias papilares intratubulares (ITPNs, do inglês *intraductal papillary neoplasm*) (KAMISAWA *et al.*, 2016; RIVA *et al.*, 2018; PEREIRA; *et al.*, 2020).

#### 2.3.3.3 Carcinoma Neuroendócrino

O carcinoma neuroendócrino é uma classe de neoplasia neuroendócrina pouco diferenciada que pode variar desde um tumor benigno até um tumor de alta agressividade, esse fato dependerá da matriz de procedência do tumor, do seu tamanho, o grau de diferenciação e a taxa de proliferação (ARTALE *et al.*, 2005). O tratamento para esse tipo de tumor consiste na cirurgia de ressecção associada à quimioterapia, podendo ou não serem realizadas seções de radioterapia (KIM *et al.*, 2015).

#### 2.3.3.4 Carcinoma

O carcinoma é a terminologia geralmente usada para determinar alguns casos de câncer pancreático, sendo evidenciado por uma neoplasia pouco diferenciada de alto grau, sendo diferentes das neoplasias neuroendócrinas bem diferenciadas com metástase. Esse tipo de tumor geralmente acomete pacientes masculinos acima de 40 anos, sendo de cinco a dez por cento dos casos de origem genética (BASSAN *et al.*, 2017; GUMZ; SEIDLER, 2018).

#### 2.3.3.5 Neoplasia Maligna

Ao contrário do tumor benigno, o tumor maligno é formado por células diferentes do tecido de origem (células anáplasicas), que contam com o formato atípico e pouco diferenciadas. Sua expansão no tecido é rápida, com inúmeras multiplicações celulares anormais com uma massa tumoral pouco delimitada e com uma grande capacidade de invasão local, inclusive em tecidos vicinais, ocorrendo metástase na maioria dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Dentre as maiores fatalidades do câncer de pâncreas está a neoplasia maligna pancreática. Sua sobrevivência em cinco anos é muito baixa em relação aos outros cânceres. Um dos tratamentos viáveis para a patologia é cirurgia de ressecção, entretanto, dependendo do estadiamento do paciente, o tumor é irressuscitável. Por isso a neoplasia maligna de pâncreas é preocupante para os serviços de saúde, por sua alta letalidade e taxa de metástase tumoral nos pacientes (REBAZA VASQUEZ, 2016; GOMES *et al.*, 2020)

#### 2.3.4 Estadiamento da patologia

Para o estadiamento do câncer de pâncreas usam-se as definições do comitê americano conjunto de câncer (AJCC, do inglês *American Joint Committee on Cancer*) 7ª edição. Sendo o tumor (T) primário no pâncreas as terminologias serão: Tis, Carcinoma no local; T1, para um tumor limitado a < 2cm; T2, com o tumor limitado a > 2cm; T3, quando o tumor se estende além do órgão, sem invadir o tronco celíaco ou artéria mesentérica superior; e T4, para o tumor que se estende além do pâncreas, acometendo o tronco celíaco ou artéria mesentérica superior. Em relação aos linfonodos, há duas abreviaturas: N0, quando não há linfonodos regionais metastáticos; e N1, quando existe linfonodos regionais metastáticos. Para metástase: M0, quando não há evidência de metástase distal; e M1, ao evidenciar a presença de metástase distal (GIRARDI *et al.*, 2019).

#### 2.3.5 Sintomas

Os sintomas são muito variados, sendo a maioria ligada aos efeitos provocados no sistema gastrointestinal. Dentre os principais sintomas pode-se listar: colúria (urina escura); fezes de cor clara ou oleosa; coceira na pele; perda de peso e falta de apetite; náuseas e vômitos; aumento da vesícula biliar ou aumento do fígado; coágulos sanguíneos; e diabetes (AMERICAN CANCER SOCIETY (A) 2019).

A colúria e a icterícia (coloração amarelada da pele e/ou olhos) são provenientes da obstrução biliar extra-hepática (FUJIMURA, 1965). O câncer na região da cabeça do pâncreas causa o bloqueio físico das vias biliares extra-hepáticas, isso acarreta em hiperbilirrubinemia conjugada (aumento da

concentração de bilirrubina conjugada na corrente sanguínea), essa bilirrubina conjugada no sangue ao se depositar na epiderme é o fator desencadeador de coceiras e muda a tonalidade da cor da pele, dando à pele um tom amarelado. Quando eliminada através do rim, escurece a urina, causando a colúria (VIEIRA *et al.*, 2017).

A obstrução também diminui o nível de bilirrubina que passa ao lúmen intestinal, que ao ser oxidada dá origem ao urobilinogênio fecal podendo também ser a causa do embranquecimento do bolo fecal, chegando até a uma acolia fecal; o impedimento também diminui a concentração de enzimas biliares e pancreáticas no intestino, dificultando a absorção e metabolismo dos lipídeos, tornando as fezes gordurosas; o impedimento também origina nos pacientes falta de apetite, náuseas, vômito e aumento da vesícula biliar ou do fígado. Quando o câncer pancreático ataca a parte caudal do órgão, especificamente as células b, nas ilhotas de Langerhans, responsáveis diretamente pela produção de insulina, dependendo da agressividade do câncer, essa pode ser destruída levando a um quadro de diabetes tipo I; outra possibilidade é durante o aumento da secreção do fator hormonal peptídeo amiloide das ilhotas (IAPP, do inglês *islet amyloid peptide*) responsável pela redução da sensibilidade das células à insulina, levando o paciente com câncer ao quadro clínico de diabetes tipo 2 (MARTINELLI, 2004; LI, 2012).

### 2.3.6 Diagnóstico

#### 2.3.6.1 Diagnóstico Por Imagem

Os exames para diagnóstico ajudam a equipe clínica a procurar por possíveis tumores, estimar a área atingida e o quanto ele se espalhou pelo órgão. Além disso, auxilia na avaliação durante - ajudando a prever a eficácia -, e após o tratamento, sendo primordial para observar as recidivas no órgão (AMERICAN CANCER SOCIETY (A) 2019).

O diagnóstico do câncer de pâncreas pode ser feito através de vários exames, como: ultrassom transcutâneo (US do inglês, *ultrasound*); US abdominal; ultrassonografia endoscópica (EUS, do inglês *endoscopic ultrasonography*); colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (ERCP, do



inglês *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*); Colangiopancreatografia por imagem de ressonância magnética (MRI, do inglês *magnetic resonance imaging*); Colangiografia trans-hepática percutânea; e tomografia por emissão de positrons/tomografia computadorizada (PET/CT, do inglês *positron emission tomography/computed tomography*) (DE BRAUD; CASCINU; GATTA, 2004).

O diagnóstico por US apesar de ser usado, tem como fator determinante para o resultado a experiência do operador, a taxa de gordura abdominal do paciente e sua condição intestinal no momento do exame. A EUS demonstra na prática clínica uma sensibilidade superior para o câncer de pâncreas em relação à tomografia computadorizada multicorte (MDCT, do inglês *multidetector-row computed tomographic*). A principal vantagem da ERCP é de fornecer amostras para análise citopatológica do tecido, com a desvantagem de dificultar a detecção de casos onde a massa tumoral seja muito pequena. A MRI apresenta boa sensibilidade, mas sem boa especificidade, ao comparar com a MDCT; entretanto a imagem ponderada por difusão (DWI, do inglês *diffusion-weighted imaging*) - uma técnica de MRI que se baseia no movimento da água presente no tecido -, essa técnica diferencia de forma precisa os pontos de inflamação no tecido pancreático do crescimento de tumor nesse órgão. A CT associada a um contraste atualmente é o exame de imagem preferencial para o diagnóstico de suspeita de focos de câncer de pâncreas; também auxilia na delimitação da área para a cirurgia de ressecção do órgão; invasão neoplásica ou trombose nos vasos sanguíneos; aumento dos linfonodos; ocupação de tecidos vicinais; contribui na determinação de pontos de metástase no fígado ou mais distantes; e permite especificar o estadiamento da patologia. A técnica de PET não apresenta benefício para o diagnóstico do câncer de pâncreas, quando comparada aos outros, por apresentar falso negativo em casos de hiperglicemia e falso positivo em casos com a presença de processo inflamatório causado por pancreatite, entretanto a PET é excelente para a determinação da presença de tumor quando associada à CT e EUS (BALCI *et al.*, 2009; KAMISAWA *et al.*, 2016).

### 2.3.6.2 Diagnóstico bioquímico

O diagnóstico, prognóstico e acompanhamento do câncer de pâncreas no paciente podem ser feitos através da detecção dos níveis do biomarcador tumoral sérico antígeno de carboidrato (CA 19-9, do inglês *carbohydrate antigen 19-9*) - também chamado de antígeno de câncer 19-9 ou antígeno de Lewis sialilado -, pois, esse é associado ao crescimento tumoral das células afetadas (FERRONE *et al.*, 2006), inclusive a alta concentração de antígeno CA 19-9 é associada a casos de alta gravidade e baixa sobrevida (TSAI *et al.*, 2020).

Apesar da boa relação entre os níveis do CA 19-9 e o câncer pancreático, seu uso deve contar com muita precaução, pois uma porcentagem da população apresenta níveis de CA 19-9 sem portar a patologia de interesse (WU *et al.*, 2013). Os níveis de CA 19-9 são afetados por níveis séricos de bilirrubina, portanto, quando  $\leq 2$  mg/dL pode ser usado o valor real do biomarcador para o resultado e quando a concentração de bilirrubina é  $> 2$  mg/dL a contagem de CA 19-9 deve ser dividida pelo valor de bilirrubina (HUMPHRIS *et al.*, 2012).

### 2.3.7 Tratamento

Há várias opções de tratamento, cada um indicado para um estágio da doença e com diferentes possibilidades. Duas opções muito importantes na prática clínica são a cirurgia de ressecção do órgão afetado, usada em casos descobertos no início da patologia; e o tratamento quimioterápico com [Ácido] Folínico, Fluorouracila, Irinotecano e Oxaliplatina (FOLFIRINOX do inglês, *Folinic Acid [leucovorin], Fluorouracil, Irinotecan and Oxaliplatin*) para casos onde a patologia está avançada (AMERICAN CANCER SOCIETY (A) 2019).

A cirurgia de ressecção é uma importante ferramenta para o tratamento em pacientes com câncer de pâncreas em estágio inicial, sendo uma das únicas opções de cura. Para a realização da cirurgia ressecativa o paciente precisa ter um tumor menor ou igual a quatro centímetros, sendo que para cistos de origem mucinosa o tamanho reduz para menor ou igual a três centímetros. Mas, mais importante do que o tamanho, para avaliação do tumor,

é sua taxa de crescimento. Também, há de ser considerada a localização precisa do tumor, pois, ao afetar o aparato vascular, a decisão, pela realização da cirurgia de ressecção, passa a ser contraindicada (VICENTE; QUIJANO, 2017; NUNES *et al.*, 2020).

Entretanto, para os estágios mais avançados da doença o tratamento que resulta em uma maior taxa de ganho de sobrevida livre de doença (SLD) é o FOLFIRINOX. Esse esquema antineoplásico é composto por quatro substâncias: o ácido folínico, derivado da vitamina b e importante supressor dos efeitos secundários do segundo componente da fórmula; a fluorouracila, análogo da pirimidina que ao se juntar ao DNA inviabiliza a cadeia metabólica, bloqueando a síntese de DNA; o irinotecano, importante supressor da topoisomerase inibindo a resposta gênica à produção de DNA; e a oxaliplatina, substância antineoplásica que impede a replicação e/ou reparação de DNA (FARIS *et al.*, 2013).

## 2.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Na epidemiologia, os estudos que determinam o tempo passado para o aparecimento de um determinado evento de interesse são os estudos de sobrevida, podendo haver mais variáveis – além da variável tempo -, denominadas: independentes, preditoras ou covariáveis, sendo que a relação da variável dependente é o ponto principal e objetivo do estudo. Por isso, a análise quantitativa é necessária, pois os modelos estatísticos articulam a variável dependente à função matemática que influenciam as variáveis independentes. Existe também a possibilidade de verificação dos efeitos de fatores de risco ou dos fatores prognósticos (quantitativos ou qualitativos) que influenciam o tempo de sobrevida, de uma população ou de um indivíduo, podendo ser também calculada a taxa de sobrevida em um tempo específico do *follow-up* (do inglês, tempo de seguimento) (BUSTAMANTE-TEIXEIRA; FAERSTEIN; LATORRE, 2002).

A sobrevida para o câncer pancreático é muito baixa em todos os estágios, variando nos estágios mais avançados entre seis e 13 meses. Os maiores ganhos de sobrevida global foram constatados com o uso do tratamento quimioterápico FOLFIRINOX. No estudo de USÓN JUNIOR *et al.*

(2015) a média de sobrevida, em meses, diminui para os pacientes conforme aumenta o estágio da doença: estágio II (31,3); estágio III (25,7); e estágio IV (13,3).

Na pesquisa de ESPINDOLA *et al.* (2013) a média de sobrevida foi de 6 meses (IC 95% 4,33 meses - 7,66 meses). Comparativamente, a sobrevida em relação à idade também diminui muito conforme aumenta a idade dos pacientes, sendo que aos vinte e quatro meses desse estudo somente 9,2% dos pacientes permaneceram vivos enquanto o grupo com mais de 65 anos já havia falecido totalmente. A sobrevida global ao prazo de um ano foi de 12,6% e ao término de 2 anos 6,3%.

A quimioterapia é um importante tratamento no auxílio do ganho de sobrevida global em comparação aos pacientes que não receberam nenhum tratamento, sendo o risco de morte diminuído em até 36% nos pacientes que foram inseridos no protocolo quimioterápico (SULTANA *et al.*, 2007).

#### 2.4.1 Tipos de estudos utilizados na análise de sobrevida em oncologia

Para os estudos realizados na área de oncologia clínica, são utilizadas duas ferramentas epidemiológicas para análise de sobrevida: os ensaios clínicos (estudos intervencionais) e estudos de coorte (estudos observacionais), em ambos os tipos de estudo o desejo é pesquisar os fatores prognósticos ligados ao desfecho em estudo (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015)

Os ensaios clínicos são um tipo de estudo onde o pesquisador fará uma intervenção na farmacoterapia do paciente, por isso esses estudos são conhecidos como estudos intervencionais. Outra classificação que esse tipo de estudo recebe é por sua divisão de grupos, que podem ser randomizados ou não. Nos estudos randomizados todos os indivíduos podem ser elegidos, na mesma probabilidade, para o grupo que recebe a intervenção (NEDEL; SILVEIRA, 2016).

Os estudos de coorte são derivados em dois tipos: os estudos observacionais retrospectivos e os estudos observacionais prospectivos. Nesse

estudo os indivíduos são avaliados em algum período de tempo, através da exposição ou não ao objeto de estudo. Ao final do estudo os indivíduos são avaliados em relação ao efeito do objeto de estudo, e posteriormente avalia se o desfecho clínico associado a esse resultado (YOUNG, 1991; BUSTAMANTE-TEIXEIRA *et al.*, 2002).

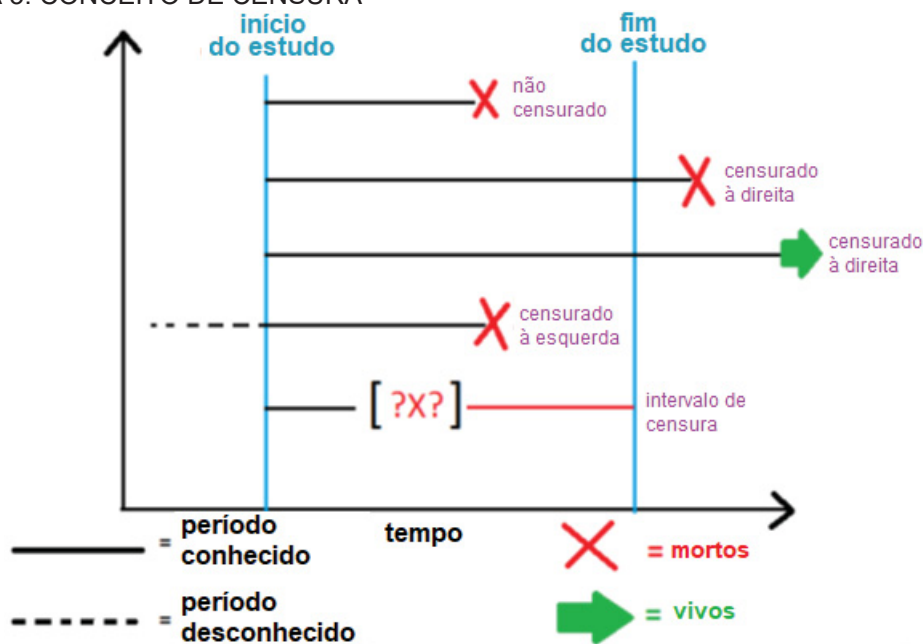
#### 2.4.2 Análise clássica e análise de sobrevida

Para a análise clássica a variável dependente será o evento de interesse do estudo e na análise de sobrevida a variável dependente é o tempo ocorrido para o evento de estudo, sendo essa a diferenciação fundamental entre a análise de sobrevida e a análise clássica. Em uma análise de sobrevida, assume-se que o evento de interesse é fixo e acontecerá a qualquer momento, e o dado esperado é a determinação do tempo para acontecer o evento. Através de métodos estatísticos específicos e diferentes que vão desde a forma singular para demonstrar os resultados, passando pelas medidas de associação até os testes estatísticos de comparação dos grupos. Essas peculiaridades são demonstradas pela diferença de variável dependente usada (CLARK *et al.*, 2003; BOTELHO, 2009; COX, 2018).

QUADRO 1: TIPOS DE ESTUDOS UTILIZADOS EM ANÁLISES DE SOBREVIDA

TIPO DE ESTUDO	DESCRIÇÃO
Sobrevida global	A sobrevida global (SG) é o tempo compreendido entre o diagnóstico da doença e a morte pela doença de estudo ou qualquer outra. Dentre todas as análises de sobrevida, a sobrevida global é a mais comum, pois, sua análise depende de dois únicos fatores, a data de descoberta da doença e a data de óbito do paciente (ORONSKY <i>et al.</i> , 2015; DINMOHAMED <i>et al.</i> , 2020).
Sobrevida específica	A sobrevida específica é o tempo de diagnóstico da doença até a morte pela doença do estudo, sendo que as mortes por outras causas serão censuradas (MACHADO <i>et al.</i> , 2010).
Sobrevida livre de doença	A sobrevida livre de doença, o tempo de cura até a recidiva da doença de estudo (EMA, 2013).
Sobrevida livre de progressão	A sobrevida livre de progressão é a data do primeiro tratamento até a data livre de progressão da doença, não havendo evolução da massa tumoral (MAROTTI, 2007).
Censura	A censura: vai ocorrer quando o evento de observação se der fora do tempo de <i>follow-up</i> entre o início e fim do estudo, como pode ser visto na figura 3 (MACHADO <i>et al.</i> , 2010).
Hazard Ratio	O Hazard Ratio (HR) é um artifício estatístico que dá uma maior qualidade de dado sobre a gravidade da doença, por levar em consideração o tempo (na unidade da observação, por exemplo, anos, meses, dias, etc.), cálculo demonstrado na equação 1 (MACHADO <i>et al.</i> , 2010).

FIGURA 3: CONCEITO DE CENSURA



FONTE: adaptado de EMURA,SHIU (2016)

$$\text{HAZARD RATIO} = \frac{\text{número de mortes}}{\text{tempo}} \quad (1)$$

#### 2.4.3 Testes de comparação entre curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier

O teste *Log-Rank* é usado para comparar estaticamente as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, entretanto, para longos períodos de acompanhamento, que se enquadra nos casos de pacientes com câncer, o teste *Log-Rank* perde qualidade de amostra, pelo fato de diminuir o número de pacientes ao decorrer do tempo de acompanhamento, sendo assim o poder estatístico diminui. Usar o teste *Log-Rank* em todo tempo do acompanhamento forçaria a análise ao erro do tipo 2, que é a falha que acontece quando a análise dos dados estatísticos não consegue descartar um prognóstico assumindo que não há diferença no tempo de sobrevida entre o grupo de indivíduos, no caso de uma hipótese de prognóstico falso. Por isso, os testes Breslow e *Tarone-Ware* são adicionados à análise de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, a fim de resolver a problemática relacionada à diminuição da amostra durante o período de acompanhamento, aumentando a robustez dos resultados e trazendo maior fidedignidade aos resultados. Sendo assim o teste *Log-Rank* é aplicado do início até a metade do acompanhamento por ser mais

sensível na comparação estatística nas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. O teste *Breslow* tem maior poder de comparação estatística no início enquanto que o teste *Tarone-Ware* tem maior poder de comparação estatística no final do acompanhamento da análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Quando os três testes apresentam diferenças significativas, pode se garantir que há diferença significativa de sobrevida em todo o período do acompanhamento (ROSS; MOHSENFAR; KOERNER, 1990; MIOT, 2017; COX, 2018).

#### 2.4.4 Modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox

O modelo para análise de sobrevida a fim de comparar grupos, comumente conhecido como modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, recebe esse nome por ter sido desenvolvido pelo estatístico britânico Sir David Roxbee Cox. O modelo demonstra utilidade na oncologia clínica para pesquisar os fatores prognósticos, pois avalia o efeito conjunto (multivariado) das covariáveis no período da análise de sobrevida do paciente quando acometido com a patologia. Para a análise do modelo de riscos proporcionais de Cox, o índice de prognóstico ou função de força de incidência é denominado pela função HR, sendo que essa calcula de forma instantânea o risco de incidência entre diferentes pacientes através da razão entre esses. A fórmula pode ser vista na equação 2 (COX, 2018).

$$HR_{(i)} = \exp . (\beta_1.X_{i1} + \beta_2.X_{i2} + \dots + \beta_k.X_{ik}) \quad (2)$$

O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox é utilizado para testar as diferenças nos tempos de sobrevida de dois ou mais grupos de interesse analisando o efeito das covariáveis dependentes do tempo, porém, algumas condições necessárias devem ser respeitadas para o uso do modelo: as amostras precisam ser independentes e os valores de HR proporcionais durante todo o tempo de acompanhamento. um dos meios mais fáceis de avaliar a proporcionalidade dos HR é a visualização e a análise das curvas da covariável no gráfico de Kaplan-Meier: para as curvas onde não há o cruzamento entre essas, os riscos demonstram proporcionalidade no modelo, então a regressão de riscos proporcionais de Cox pode ser usada para a



análise; caso as curvas se cruzem, não há proporcionalidade entre os HR, sendo assim o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox não pode ser usado, nesse caso deve ser utilizado a variação do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, a “regressão de Cox tempo-dependente” (COX, 2018).

#### 2.4.5 Modelo de regressão de Cox tempo-dependente

A covariável tempo-dependente tem por característica mudar os valores conforme ocorre o tempo do seguimento, por exemplo: o decaimento da dose de um medicamento em um dado período de tempo. Para as doenças crônicas, que tem períodos longos de acompanhamento, as covariáveis tempo-dependentes tem uma grande importância. Por apresentar riscos não proporcionais as covariáveis tempo-dependentes não devem ser usadas no modelo de regressão de Cox-tempo riscos-proporcionais, devendo ser atreladas à função de tempo em uma regressão de Cox tempo-dependente, o que nesse caso soluciona a necessidade específica das covariáveis. Os valores de HR corretos são obtidos através do modelo de Cox de riscos proporcionais que são as equações que incorporam o tempo ou seu logaritmo (decimal ou natural) em uma função linear da covariável no modelo de Cox convencional. A equação 3 mostra as duas formas possíveis das funções de regressão de Cox tempo-dependente (COX; OAKES, 1984; HARRIS; ALBERT, 1990; ANDERSEN *et al.*, 1993; LEE; WANG, 2003; MILLER, 2011).

$$\begin{aligned}
 h(t/X_1) &= h(t) \cdot \exp [(\alpha_1 + \alpha_2 t)X_1] \\
 &\text{ou} \\
 h(t/X_1) &= h(t) \cdot \exp [(\alpha_1 + \alpha_2 \cdot t \cdot \ln(t))X_1]
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

Em uma situação que os riscos são proporcionais os resultados de regressão de Cox riscos-proporcionais coincidem com os resultados da regressão de Cox tempo-dependente. A regressão de Cox tempo-dependente também tem grande importância para outras utilizações, por exemplo, para eventos de estudo muito recorrentes que é o caso de alguns tipos de cânceres e quando há competição entre a covariável de estudo com outra covariável que

de alguma maneira explica o evento de interesse, de forma competitiva (COX, 2018).

## 2.5 BANCOS DE DADOS

### 2.5.1 Bancos de dados primários

Os bancos de dados podem ser divididos em bancos primários ou secundários. Os bancos de dados primários são aqueles que resultam de fontes primárias sendo que suas informações evidenciam de forma direta o evento em questão. As vantagens dos bancos de dados primários são: os dados coletados são planejados para a produção dos indicadores em questão, portanto, os dados se tornam mais precisos na coleta e qualidade de amostra, sendo as variáveis mais bem definidas e focando na população específica para o estudo; uma vez que a amostra é feita para produzir o indicador do estudo, dividir a população em subgrupos é uma possibilidade para a análise das variáveis; e o efeito de comparação aumenta, pois tempo, espaço e grupo de estudo são pré-definidos. Entre as desvantagens, podemos citar o elevado gasto de recursos monetários e tempo despendido para a coleta dos dados, maximizando a dificuldade para obtenção dos dados (OPAS, 2018).

### 2.5.2 Bancos de dados secundários

Os bancos de dados secundários são aqueles criados com dados secundários, ou seja, as informações são colhidas para alimentar uma necessidade específica, mas, que também podem gerar outros indicadores populacionais, por exemplo.: dados provenientes de censos. Entre as vantagens do uso de bancos de dados secundários, podem ser citadas: o baixo custo, uma vez que a fase da coleta já foi realizada; e grande volume de obtenção de indicadores de saúde, pois, os dados disponibilizados já foram selecionados, filtrados e organizados. Em contrapartida, as desvantagens surgem por não serem coletados para a finalidade do estudo, sendo assim, há o aumento do trabalho para a apresentação dos indicadores de interesse, por causa da extração, definição e interpretação dos dados; pode haver ausência de possíveis variáveis e/ou informações que podem acarretar no aumento da

dificuldade de estratificar os indicadores em subgrupos da população do estudo. Também as mudanças de parâmetros feitas nos dados no decorrer da coleta e, posteriormente, na organização dos dados podem interferir nas análises do estudo (OPAS, 2018).

## 2.6 DADOS DE VIDA REAL

Bancos de dados são fontes de informação de grande valia para atualização da informação científica, principalmente quando baseados em dados de vida real (RWD, do inglês *Real World Data*). Na prática clínica os RWD são um artifício que vem sendo explorados e crescendo muito, pois, eles mostram, com qualidade de amostra, a ação de um medicamento, permitem a avaliação técnica de um desfecho, dão a capacidade de demonstrar a relação da prática clínica e um desfecho, permitem discorrer sobre o caminho natural da doença, ajudam na pesquisa clínica, a monitorar a segurança pós-mercado de um medicamento e eventos adversos e tomar decisões regulatórias, quando necessário, apoiar a tomada de decisão na prática clínica e desenvolver diretrizes e ferramentas de apoio à decisão para uso na prática clínica, entre outros. (MAKADY *et al.*, 2017).

## 2.7 FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO

Através da Portaria SAS/MS nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 e portarias anteriores nº 3535 (1998) e nº 741 (2005), todos os hospitais participantes da Rede de Atenção Oncológica (RAO) são obrigados a manter um Registro Hospitalar de Câncer (a partir do ano de 2.000), sendo a FOSP responsável por todos os processos de tratamento desses dados sociodemográficos, clínicos e de tratamento em todo o estado de São Paulo (Resolução SS 15, de 28/01/2000) (FOSP, 2020).

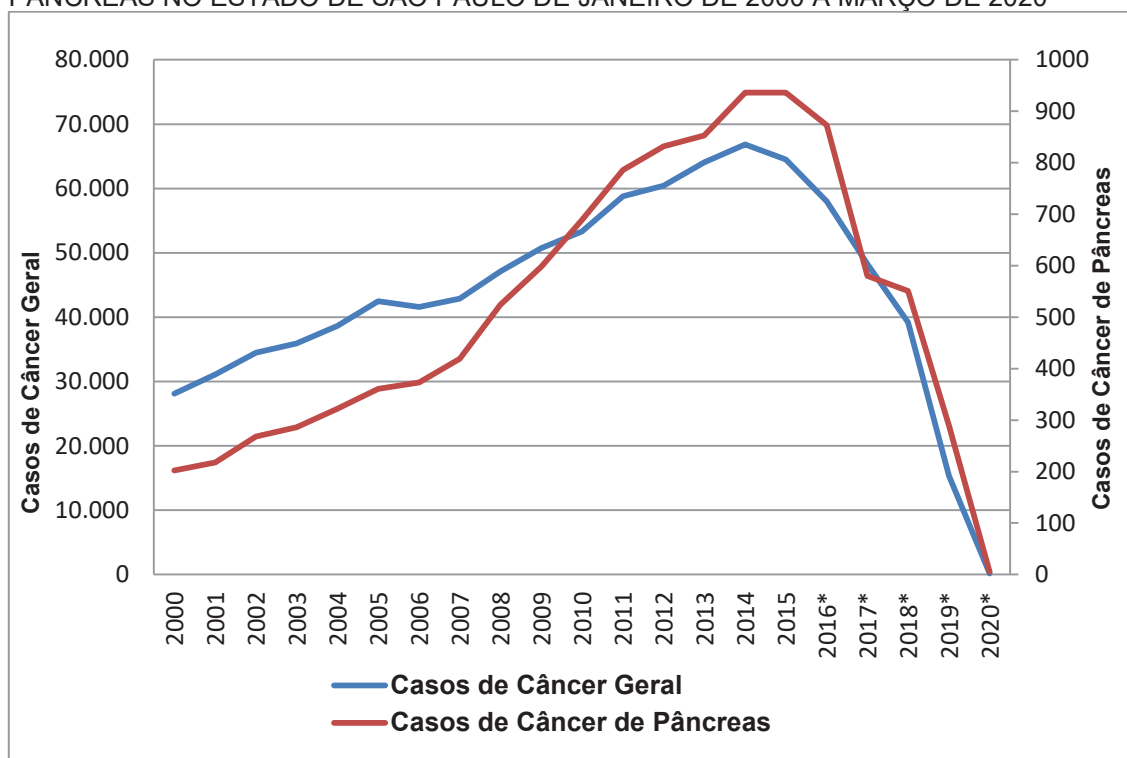
A base de dados da FOSP é alimentada por setenta e sete estabelecimentos de saúde do estado inteiro, sendo desses setenta e dois são RAO SUS (Sistema Único de Saúde) - SP (São Paulo) e cinco são de hospitais particulares ou filantrópicos. Na base de dados são incluídas informações demográficas, clínicas e patológicas que permitem retratar os casos do

pacientes afetados com câncer e os métodos usados para diagnóstico e tratamentos da patologia, ainda suprimindo a base de dados com a evolução e acompanhamento do paciente posterior ao tratamento oncológico (FOSP, 2020).

Os dados analíticos, do total de casos de pacientes com diagnóstico de câncer e câncer de pâncreas no estado de São Paulo, apresentaram uma diminuição no período de 2016 a 2020 como mostra a gráfico 3, que não refletem uma redução do número total de casos de câncer e de câncer de pâncreas. Para a construção da base de dados precisa-se de conhecimento sobre o tumor, tipo de terapia utilizada e como o paciente reage ao tratamento, com isso, a coleta de dados é demorada e dificultada. Por esta razão, a inserção de dados é feita depois de, no mínimo, 6 meses, pois dessa forma os dados são apresentados de forma completa (FOSP, 2020).

O gráfico 3 também auxilia a visualização do aumento de proporcionalidade dos casos de câncer de pâncreas em relação aos casos totais. Em 2010, em comparação, os casos acumulados de câncer de pâncreas sobrepujaram proporcionalmente os casos de câncer total.

GRÁFICO 3: DADOS DO NÚMERO TOTAL DE CASOS DE CÂNCER GERAL E CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO DE JANEIRO DE 2000 A MARÇO DE 2020



FONTE: adaptado de FOSP (2020).

\* Referente aos anos com a base de dados incompleta

A base de dados da FOSP, de janeiro de 2.000 até março de 2.020, recebeu dados de RHC de 922.103 pacientes. Desse total 63% receberam o diagnóstico na instituição onde foram buscar auxílio, que constituem os dados analíticos.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar a sobrevida e fatores prognósticos em pacientes diagnosticados com câncer de pâncreas no estado de São Paulo.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever das características sociodemográficas de pacientes com câncer de pâncreas do estado de São Paulo;
- Estimar a sobrevida global e a sobrevida livre de recidiva local, regional ou distal relacionada ao câncer de pâncreas em pacientes do estado de São Paulo;
- Pesquisar os fatores prognósticos associados à sobrevida específica do câncer de pâncreas em pacientes do estado de São Paulo;

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com câncer de pâncreas em tratamento nas cidades do estado de São Paulo, Brasil. O estudo foi conduzido usando dados FOSP, alimentados por RHC.

#### 4.1.1 Base de dados da FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO

A base de dados é composta por todos os casos de câncer do estado de São Paulo e para o refinamento da informação, para abranger a população de estudo, foram excluídos todos os outros casos de pacientes com câncer que não fosse de pâncreas, resultando na amostra.

#### 4.1.2 População do estudo

Os resultados do estudo foram obtidos considerando os pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão listados a seguir.

##### 4.1.2.1 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com idade entre 0 – 9 anos e 10 – 19 anos, sendo assim, o número de casos de pacientes com idade < 20 anos foi desconsiderado, por se tratar de um valor ínfimo.

##### 4.1.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de câncer pancreático com idade superior ou igual a 20 anos, sendo assim só foram considerados os pacientes com idade  $\geq 20$  anos com câncer pancreático, provenientes de todas as cidades do estado de São Paulo, Brasil, foram coletados da Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) por meio do Registro Hospitalar de Câncer (RHC).

Pacientes censurados durante o período de seguimento foram excluídos, pois, o evento do estudo ocorreu entre o início e o fim da observação.

## 4.2 MÉTODOS

### 4.2.1 Coleta de dados

Os dados foram coletados da base de dados da FOSP, uma base de dados secundária, que é formada pelo agrupamento de todos os casos de câncer que foram iniciados e/ou continuados o tratamento, em todas as cidades do estado de São Paulo, no período de janeiro de 2.000 até março de 2.020. Para a avaliação precisa da população de estudo, pacientes com idade inferior a 20 anos e com cânceres de outros tipos, que não o de pâncreas, foram excluídos no programa estatístico para resultar na população específica para o estudo.

Para a realização das análises de sobrevida global e sobrevida livre de recidivas local, regional e distal, foram extraídos dados referentes às características sociodemográficas (faixa etária, sexo e escolaridade); tipo de diagnóstico, categorizado em diagnóstico microscópico, recursos auxiliares não microscópicos, exame clínico e outros.

A morfologia do tumor de acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O, 3ª revisão, CID-O-3) foi categorizada como carcinoma neuroendócrino (CID = 82463), adenocarcinoma (CID = 81403), carcinoma ductal infiltrativo (CID = 85003) e outras formas raras.

Os estágios clínicos foram classificados de acordo com o AJCC em: estágios zero, I, II, III e IV; a estratégia terapêutica; resultados de sobrevida global (morte ou sobrevida), resultados de sobrevida livre de recorrência (presença de recorrência [local, regional e distal] ou ausência de recorrência [local, regional e distal]) e perda de seguimento que foram usados para investigar fatores prognósticos associados à sobrevida global e à sobrevida livre de recorrência local, regional e distal.



As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências relativas e absolutas, enquanto as variáveis quantitativas que não seguiram a distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnova foram apresentadas como medianas e intervalos interquartílicos (IQR) e aquelas que seguiram a distribuição normal foram apresentadas como média e desvio-padrão.

Para a análise da sobrevida global, o evento de interesse utilizado foi a duração da terapia do câncer até a morte por câncer pancreático ou outras causas. O tempo e a sobrevida global (calculada em dias) foram estimados a partir da data do diagnóstico até a data da morte (ou censura). Os seguintes foram considerados dados censurados: pacientes curados, pacientes que sobreviveram até o final do estudo, pacientes com perda de contato durante o seguimento e pacientes que abandonaram o tratamento.

Para a análise da sobrevida global, sobrevida livre de recorrência local, regional e distal foram utilizadas variáveis independentes (covariáveis): idade, sexo, escolaridade, tipo de diagnóstico, morfologia do tumor (CID-O), estágio clínico (AJCC), tipos de tratamentos utilizados, recorrência local, recorrência regional e recorrência distal. A variável dependente foi o tempo até a morte ou o tempo até a recorrência local, regional e distal.

Para a análise da sobrevida livre de recorrência (local, regional e distal), o evento de interesse foi o tempo de terapia do câncer até a recidiva (local, regional e distal). O tempo de sobrevida livre de recidivas locais, regionais e distais (também computado em dias) foi estimado desde a data do início do tratamento até a data da ocorrência das recidivas (ou censura). Foram considerados censurados os pacientes que não apresentaram nenhum tipo de recidiva até o final do estudo, pacientes que abandonaram o tratamento e perdas de seguimento.

A sobrevida global e a sobrevida livre de recorrência local, regional e distal foram estimadas usando o método do produto de Kaplan-Meier, que se baseia na probabilidade cumulativa condicional de sobrevida ao longo de todo o período de acompanhamento. Os testes Log Rank, Breslow e Tarone-Ware foram utilizados para comparação estatística das curvas de Kaplan-Meier no

início, no meio e no final do seguimento, respectivamente, como explicado no item “2.4.3 Testes de Comparação Entre Curvas de Sobrevivência de Kaplan-Meier” os testes tem diferença de poder estatístico entre si, resultado do decaimento do numero total da amostra, por isso o uso concomitante dos 3 testes estatísticos (KAPLAN; MEIER, 1958).

A investigação dos fatores prognósticos associados à sobrevida global e à sobrevida livre de recorrência local, regional e distal foi realizada pelo método de regressão de Cox dependente do tempo (univariada e multivariada). Hazard Ratio (HR) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC) foi usado para quantificar o tamanho do efeito dos fatores prognósticos. A regressão dependente do tempo de Cox foi utilizada devido à ausência de riscos de proporcionalidade das covariáveis (cruzamento das curvas de Kaplan-Meier). Todas as análises foram controladas para os 20 anos.

No programa só terá o dado computado o paciente que sofrer o evento de interesse durante o tempo de *follow-up*, sendo que antes ou depois das datas estipuladas os dados serão censurados. O desfecho do estudo é avaliar o tempo percorrido até a morte desse paciente.

A dissertação foi escrita usando o *checklist* STROBE (do inglês, *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*). Esse *checklist* orienta a descrição adequada dos estudos observacionais, avaliando de forma precisa o conteúdo descritivo dos dados da pesquisa e sua disposição (VON ELM *et al.*, 2008). O checklist preenchido se encontra no apêndice 1.

Todos os dados foram analisados por meio do programa estatístico IBM SPSS Statistics versão 20 (IBM Co., Armonk, NY, EUA). Resultados com  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## 5 RESULTADOS

A amostra resultou em um total de 10.279 pacientes. A idade média dos pacientes foi 54 anos (IQR 63 - 71 anos). A distribuição entre os sexos foi aproximadamente igual, indivíduos do sexo masculino 51,8% (n = 5.320) e feminino 48,2% (n = 4.959). Para a escolaridade, o ensino fundamental incompleto foi o predominante com 29,9% (n = 3.073), seguido do ensino fundamental completo com 14,4% (n = 1.480).

Nas bases diagnósticas, observou-se que as maiores taxas de confirmação de diagnóstico aconteceram por métodos microscópicos com 86,1% (n = 8.851), seguidas dos exames não microscópicos com 13,3% (n = 1.362). Poucos pacientes, sendo apenas 0,5% (n = 48), foram diagnosticados por exame clínico. O adenocarcinoma foi à morfologia mais frequente com 52,2% (n = 5.369), seguido por neoplasia maligna com 14,0% (n = 1.444). Em relação ao estágio clínico, o maior percentual de pacientes 46,9% (n = 4.817) foi diagnosticado em estágio avançado (estágio IV), seguido do estágio II com 12,1% (n = 1.246).

Quimioterapia e cirurgia foram as estratégias terapêuticas mais utilizadas, com 28,0% (n = 2.874) e 17,6% (n = 1.805), respectivamente. As associações de tratamentos foram pouco utilizadas na prática clínica cirurgia + quimioterapia com 11,6% (n = 1.190), radioterapia + quimioterapia com 3,1% (n = 318), cirurgia + radioterapia + quimioterapia com 2,8% (n = 289) e outras combinações de tratamentos com 5,9% (n = 606). Aproximadamente um terço (n = 3.070) dos pacientes não realizou tratamento. A tabela 1 mostra o detalhamento das características sociodemográficas, clínicas e terapêuticas.

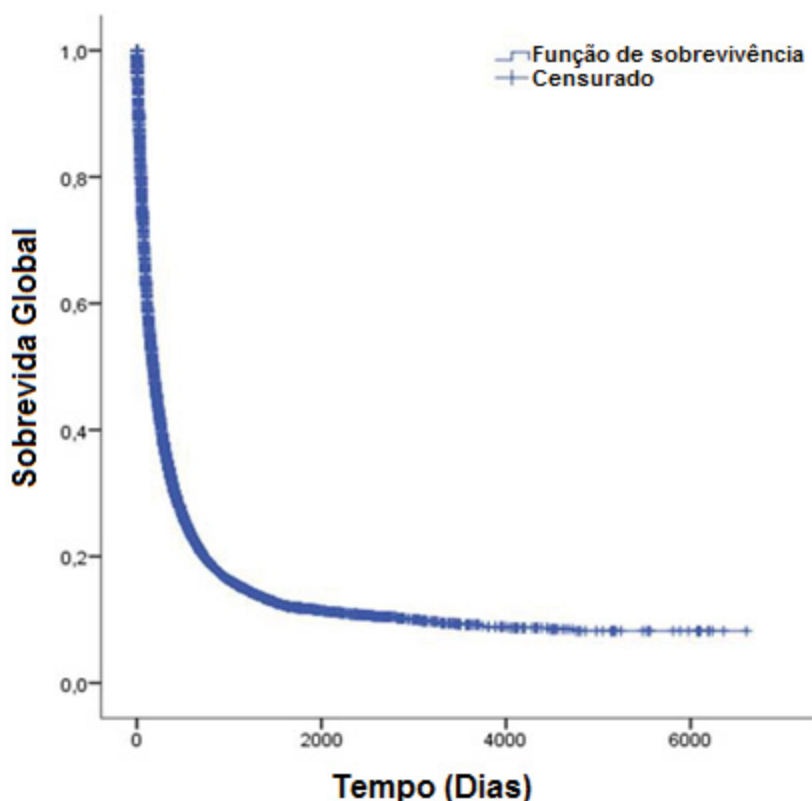
TABELA 1: DADOS COLETADOS DOS 10.279 PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019

	n (%)
<b>SEXO</b>	
Masculino	5.320 (51,8)
Feminino	4.959 (48,2)
<b>FAIXA ETÁRIA</b>	
20-29 anos	116 (1,1)
30-39 anos	332 (3,2)
40-49 anos	1.030 (10,0)
50-59 anos	2.465 (24,0)
60-69 anos	3.213 (31,3)
>70 anos	3.123 (30,4)
<b>NÍVEL DE ESCOLARIDADE</b>	
Analfabeto	525 (5,1)
Ensino Fundamental Incompleta	3073 (29,9)
Ensino Fundamental Completo	1480 (14,4)
Ensino Médio	1284 (12,5)
Ensino Superior	1139 (11,1)
Não informado	2778 (27,0)
<b>MORFOLOGIA</b>	
Adenocarcinoma	5.369 (52,2)
Outras	1.506 (14,7)
Neoplasia Maligna	1.444 (14,0)
Carcinoma ductal infiltrante	947 (9,2)
Carcinoma Neuroendócrino	574 (5,6)
Carcinoma	439 (4,3)
<b>BASE DIAGNÓSTICA</b>	
Confirmação Microscópica	8851 (86,1)
Recursos Auxiliares Não Microscópicos	1362 (13,3)
Exame Clínico	48 (0,5)
Não informado	18 (0,1)
<b>ESTÁGIO CLÍNICO</b>	
Estágio 0	42 (0,3)
Estágio I	707 (6,9)
Estágio II	1.246 (12,1)
Estágio III	1.137 (11,1)
Estágio IV	4.817 (46,9)
Não informado	2.330 (22,7)
<b>TRATAMENTO</b>	
Nenhum tratamento realizado	3.070 (29,9)
Quimioterapia	2.874 (28,0)
Cirurgia	1.805 (17,6)
Cirurgia + Quimioterapia	1.190 (11,6)
Outras Combinações de Tratamentos	606 (5,9)
Radioterapia + Quimioterapia	318 (3,1)
Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	289 (2,8)
Radioterapia	127 (1,1)

n = 10.279.

Por meio do método de Kaplan-Meier (KM), foi possível estimar a sobrevida global em 20 anos de seguimento, que correspondeu a 2,4 anos. A Figura 4 mostra a curva de Kaplan-Meier para a sobrevida geral de pacientes com câncer de pâncreas.

FIGURA 4: CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019



Entre os pacientes que apresentaram recidiva, 10.035 (97,6%) apresentaram recidiva local, 10.052 (97,8%) recidiva regional e 10.015 (97,4%) recidiva distal. Isso mostra que quase todos os pacientes apresentaram os 3 tipos de recidivas, conforme mostra a tabela 2.

TABELA 2: FREQUÊNCIA DE RECORRÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019

		Frequência	(%)
<b>Recorrência Local</b>	Sem recorrência	244	2,4
	Recorrência	10.035	97,6
<b>Recorrência Regional</b>	Sem recorrência	227	2,2
	Recorrência	10.052	97,8
<b>Recorrência Distal</b>	Sem recorrência	264	2,6
	Recorrência	10.015	97,4

Pacientes mais jovens, 20 - 29 anos, obtiveram maior sobrevivida (9,4 anos) do que pacientes mais velhos, idade > 70 anos, cuja sobrevivida foi de 1,3 anos. Essas diferenças de sobrevivida foram estatisticamente significativas em todo acompanhamento (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p < 0,001$ ; e Tarone,

$p < 0,001$ ). Em relação à escolaridade foi visto que pacientes analfabetos, obtiveram menor sobrevida (1,0 ano) do que pacientes com educação universitária, cuja sobrevida foi de 4,2 anos. Essas diferenças de sobrevida foram estatisticamente significativas em todo acompanhamento (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p < 0,001$ ; e Tarone,  $p < 0,001$ ). Para o sexo verificou-se que pacientes masculinos obtiveram sobrevida de 1,9 anos e pacientes femininos apresentaram maior sobrevida 2,9 anos. Essas diferenças de sobrevida foram estatisticamente significativas em todo acompanhamento (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p = 0,001$ ; e Tarone,  $p < 0,001$ ) (tabela 3).

O tipo diagnóstico também teve efeito significativo na sobrevida. Os pacientes que em seu diagnóstico tiveram confirmação microscópica obtiveram sobrevida de 2,7 anos, em contrapartida observou-se que os pacientes que não obtiveram essa confirmação apresentaram a menor sobrevida 0,8 anos. Essas diferenças de sobrevida foram estatisticamente significativas em todo acompanhamento (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p < 0,001$ ; e Tarone,  $p < 0,001$ ). Para a morfologia constatou-se que os pacientes com neoplasia maligna apresentaram o menor valor de sobrevida 0,6 anos, seguido pelo Adenocarcinoma e carcinoma que obtiveram valores de sobrevida de 1,3 anos e pacientes com carcinoma neuroendócrino apresentaram a maior sobrevida, com 9,0 anos. Essas diferenças de sobrevida foram estatisticamente significativas em todo acompanhamento (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p < 0,001$ ; e Tarone,  $p < 0,001$ ). No estágio clínico apurou-se que os pacientes apresentaram uma crescente sobrevida nos estágios clínicos 0 e I, 7,1 e 8,3 respectivamente, porém no estágio clínico III e IV a sobrevida cai de forma drástica para 1,9 anos e 1,1 anos de sobrevida, respectivamente. Essas diferenças de sobrevida foram estatisticamente significativas em todo acompanhamento (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p < 0,001$ ; e Tarone,  $p < 0,001$ ). A tabela 3 apresenta os detalhes da sobrevida global segundo as características sociodemográficas, clínicas e terapêuticas.

TABELA 3: DADOS DE SOBREVIDA GLOBAL SEGUNDO CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019

Covariável	Média de sobrevivida (dias)	Média de sobrevivida (anos)	Erro Padrão	IC de 95%	
				Limite Inferior	Limite superior
Sobrevida Global	887,689	2,4	25.789	2,3	2,6
<b>Faixa etária</b>				<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
20-29 anos	3.443,7	9,4	341.385	7,6	11,3
30-39 anos	2.390,2	6,5	188.443	5,5	7,6
40-49 anos	1.171,1	3,2	80.307	2,8	3,6
50-59 anos	934,2	2,5	47.920	2,3	2,8
60-69 anos	717,4	1,9	42.386	1,7	2,2
>70 anos	472,1	1,3	25.212	1,2	1,4
<b>Sexo</b>				<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Homem	703,2	1,9	31.342	1,8	2,1
Mulher	1.043,8	2,8	38.411	2,7	3,1
<b>Escolaridade</b>				<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Analfabeto	349,2	0,9	36.661	0,8	1,2
Ensino fundamental incompleto	539,2	1,5	31.660	1,3	1,6
Ensino fundamental completo	837,3	2,3	59.166	2,0	2,6
Ensino médio completo	1.102,3	3,0	74.367	2,6	3,4
Formação universitária	1.549,9	4,2	102.735	3,7	4,8
Não informado	948,2	2,6	53.859	2,3	2,9
<b>Tipo de diagnóstico</b>				<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Exame clínico	523,5	1,4	136.470	0,7	2,2
Recursos auxiliares não microscópicos	279,6	0,7	24.545	0,6	0,9
Confirmação microscópica	982,1	2,7	29.111	2,5	2,8
Não informado	327,6	0,9	58.104	0,6	1,2
<b>Morfologia</b>				<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Adenocarcinoma	491,2	1,3	23.219	1,2	1,5
Carcinoma ductal infiltrante	1.074,5	2,9	84.625	2,5	3,4
Carcinoma neuroendócrino	3.296,8	9,0	173.307	8,1	10,0
Carcinoma	491,2	1,3	65.751	1,0	1,7
Neoplasia maligna	240,1	0,6	24.857	0,5	0,8
Outros	1.748,8	4,8	85.709	4,3	5,3
<b>Estágio clínico</b>				<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Estágio 0	2.602,0	7,1	192.581	6,1	8,2
Estágio I	3.045,0	8,3	161.308	7,5	9,2
Estágio II	1.545,2	4,2	81.891	3,8	4,7
Estágio III	709,0	1,9	50.126	1,7	2,2
Estágio IV	407,2	1,1	20.613	1,0	1,2
Não informado	803,7	2,2	45.874	2,0	2,4

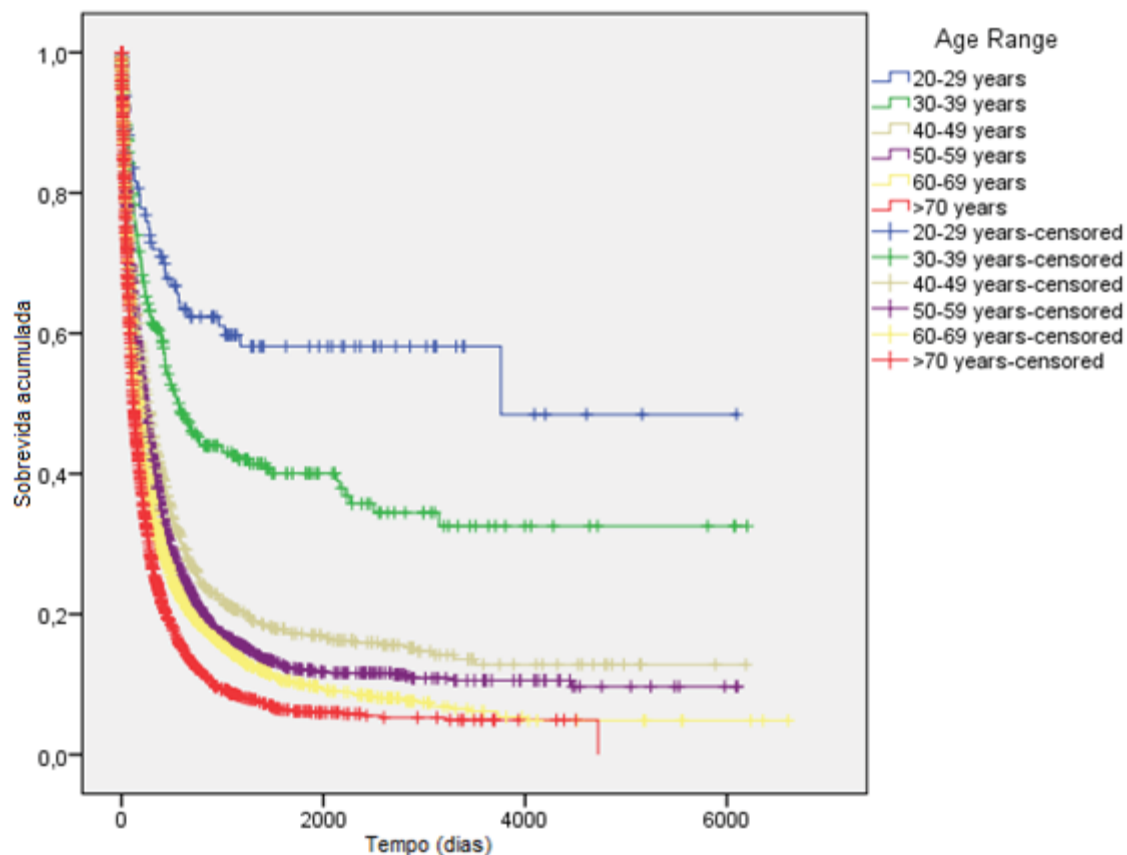
IC = 95%.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

Para a faixa etária a taxa de SG entre 20-29 anos foi de 3,443.7 dias (9.4 anos), entre 30-39 anos foi de 2,390.2 dias (6.5 anos), entre 40-49 anos 1,171.1 dias (3.2 anos), na faixa de 50-59 anos 934.2 dias (2.5 anos), 60-69

anos 717.4 dias (1.9 anos) e entre >70 anos 472.1 dias (1.3 anos). Essas diferenças de sobrevida também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). A figura 4 ilustra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com os resultados obtidos.

FIGURA 5: CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIDA GLOBAL EM RELAÇÃO À FAIXA ETÁRIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019,



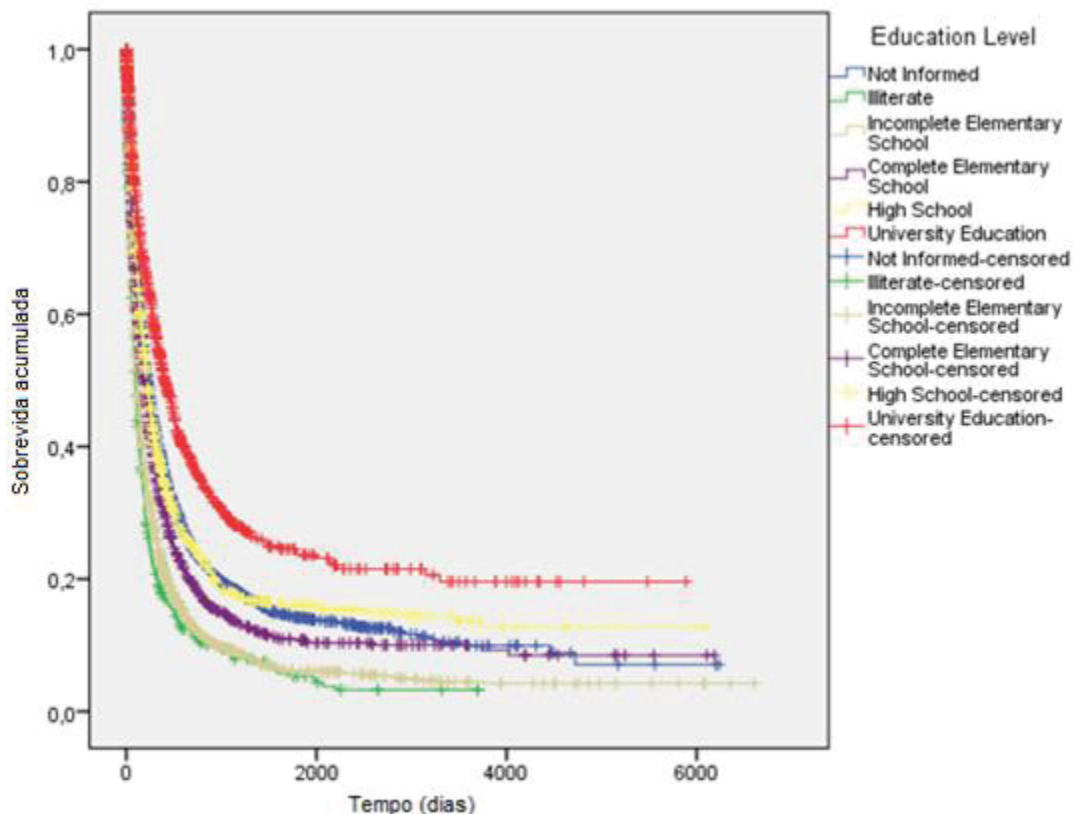
Legenda: age range = faixa etária; years = anos; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

No grau de escolaridade a SG foi de 349,2 dias (0,9 anos) para os pacientes analfabetos, para os com ensino fundamental incompleto 539.2 dias (1,5 anos), para os que tinham ensino fundamental completo 837,3 dias (2,3 anos), com ensino médio completo 1.102,3 dias (3,0 anos), com formação universitária 1.549,9 dias (4,2 anos) e os não informados 948,2 (2,6 anos). Essas diferenças de sobrevida também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). A figura 5 ilustra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com os resultados obtidos.



FIGURA 6: CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIDA GLOBAL EM RELAÇÃO AO NÍVEL DE ESCOLARIDADE DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

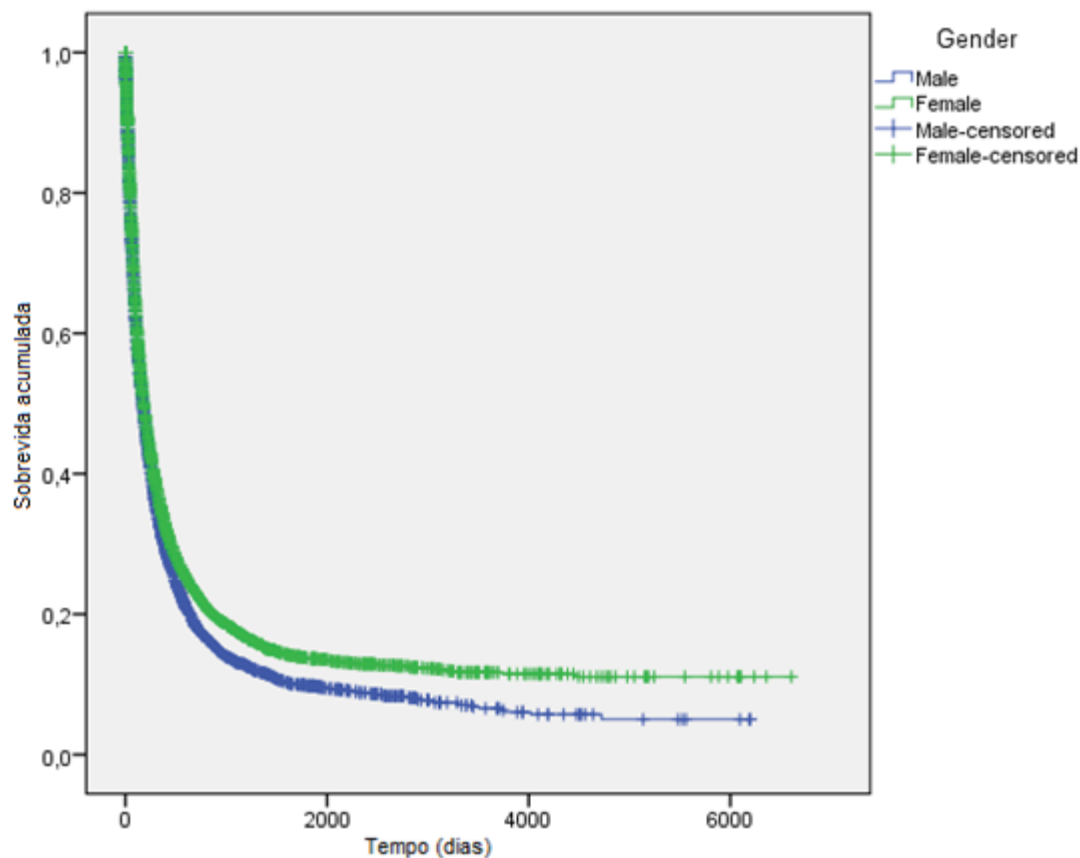


Legenda: education level = nível de escolaridade; not informed = não informado; illiterate = analfabeto; incomplete elementary school = ensino fundamental incompleto; complete elementary school = ensino fundamental completo; high school = ensino médio; university education = educação universitária; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

Em relação ao sexo a SG dos indivíduos, os pacientes do sexo masculino apresentaram SG de 703.2 dias (1.9 anos) e os pacientes do sexo feminino obtiveram 1,043.8 dias (2.9 anos). As diferenças de sobrevida também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). A figura 6 ilustra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com os resultados obtidos.

FIGURA 7 CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIDA GLOBAL EM RELAÇÃO AO SEXO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

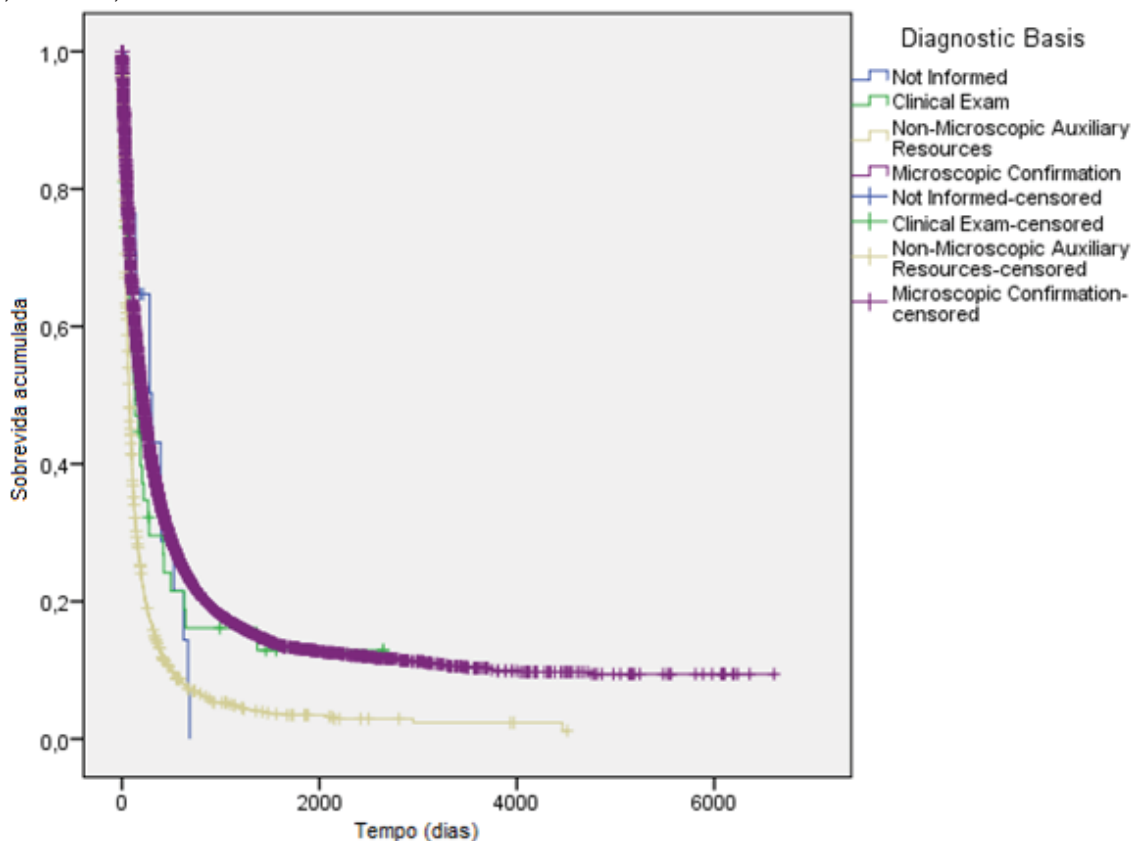


Legenda: gender = gênero, ou sexo; male = homem ou masculino; female = mulher ou feminino; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

Para a SG dos tipos de bases diagnósticas usadas nos indivíduos foi de exame clínico 523.5 dias (1.4 anos), para o diagnóstico feito com os recursos auxiliares não microscópicos 279.6 dias (0.8 anos), para aqueles que obtiveram confirmação microscópica 982.1 dias (2.7 anos), e para os não informados 327.6 dias (0.9 anos). As diferenças de sobrevivência também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). A figura 7 mostra as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier com os resultados obtidos.

FIGURA 8 CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIDA GLOBAL EM RELAÇÃO À BASE DIAGNÓSTICA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

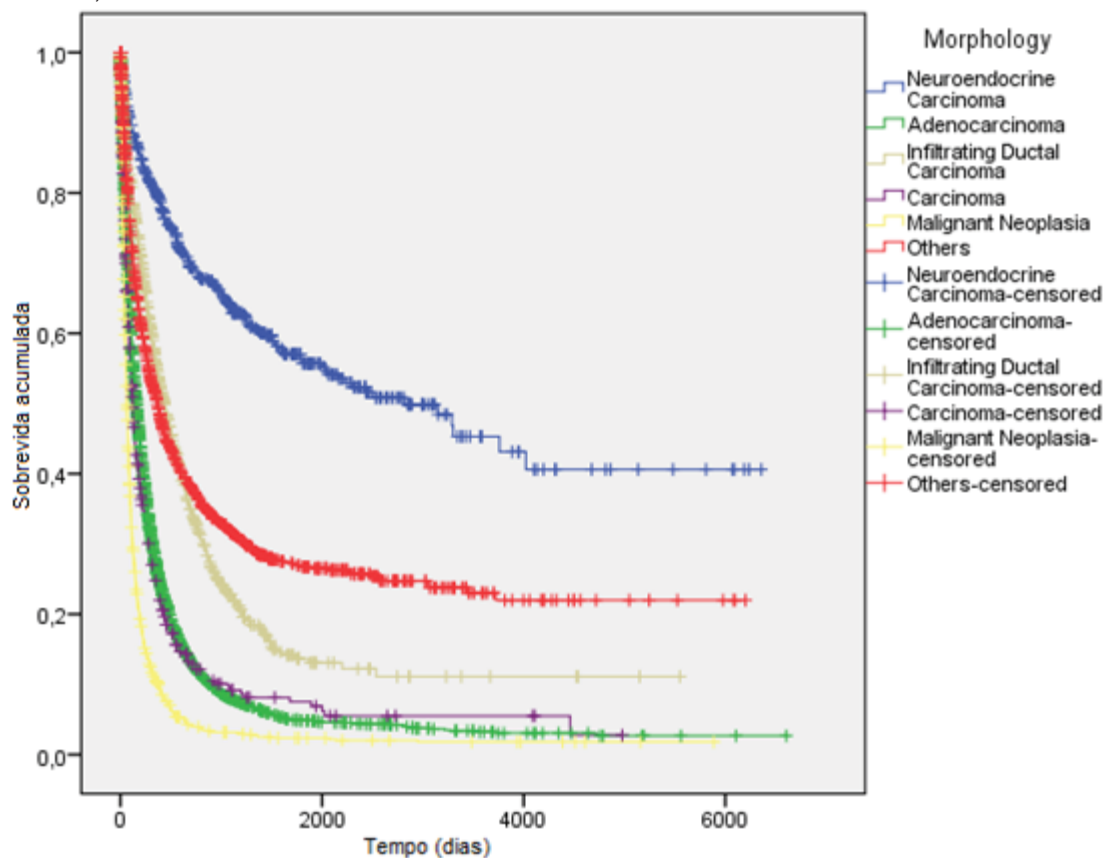


Legenda: diagnostic basis = base diagnóstica; not informed = não informado; clinical exam = exame clínico; non-microscopic auxiliary resources = recursos auxiliares não microscópicos; microscopic confirmation = confirmação microscópica; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

Nas morfologias a SG para os cânceres do tipo adenocarcinoma foi de 491.2 dias (1.3 anos), para o carcinoma ductal infiltrante foi de 1,074.5 dias (2.9 anos), para carcinoma neuroendócrino foi 3296.8 dias (9.0 anos), carcinoma 491.2 dias (1.3 anos), neoplasia maligna 240.1 dias (0.6 anos) e outros tumores 1,748.8 dias 4.79 anos). As diferenças de sobrevida também foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). A figura 8 mostra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier com os resultados obtidos.

FIGURA 9 CURVAS DE COMPARAÇÃO DE SOBREVIDA GLOBAL EM RELAÇÃO À MORFOLOGIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.



Legenda: morphology = morfologia; neuroendocrine carcinoma = carcinoma neuroendócrino; adenocarcinoma = adenocarcinoma; infiltrating ductal carcinoma = carcinoma ductal infiltrante; carcinoma = carcinoma; malignant neoplasia = neoplasia maligna; others = outros; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

A cirurgia foi o melhor tratamento nos estágios I e II, com sobrevivência de 11,7 e 5,7 anos, respectivamente. Nos estágios III e IV, a combinação dos tratamentos (cirurgia + quimioterapia + radioterapia) foi a mais promissora, com valores de sobrevivência de 3,1 e 2,0 anos, respectivamente. No estágio I, a quimioterapia, utilizada como único tratamento, teve o pior tempo de sobrevivência entre as estratégias de tratamento avaliadas (2,3 anos). Nos estágios II, III e IV, os piores tempos de sobrevivência foram para a radioterapia, utilizada como único tratamento, cujos tempos de sobrevivência foram (1,1; 0,8; e 0,6 anos, respectivamente). Essas diferenças na sobrevivência foram estatisticamente significativas em todos os acompanhamentos (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p < 0,001$ ; e Tarone,  $p < 0,001$ ), de acordo com a tabela 4.

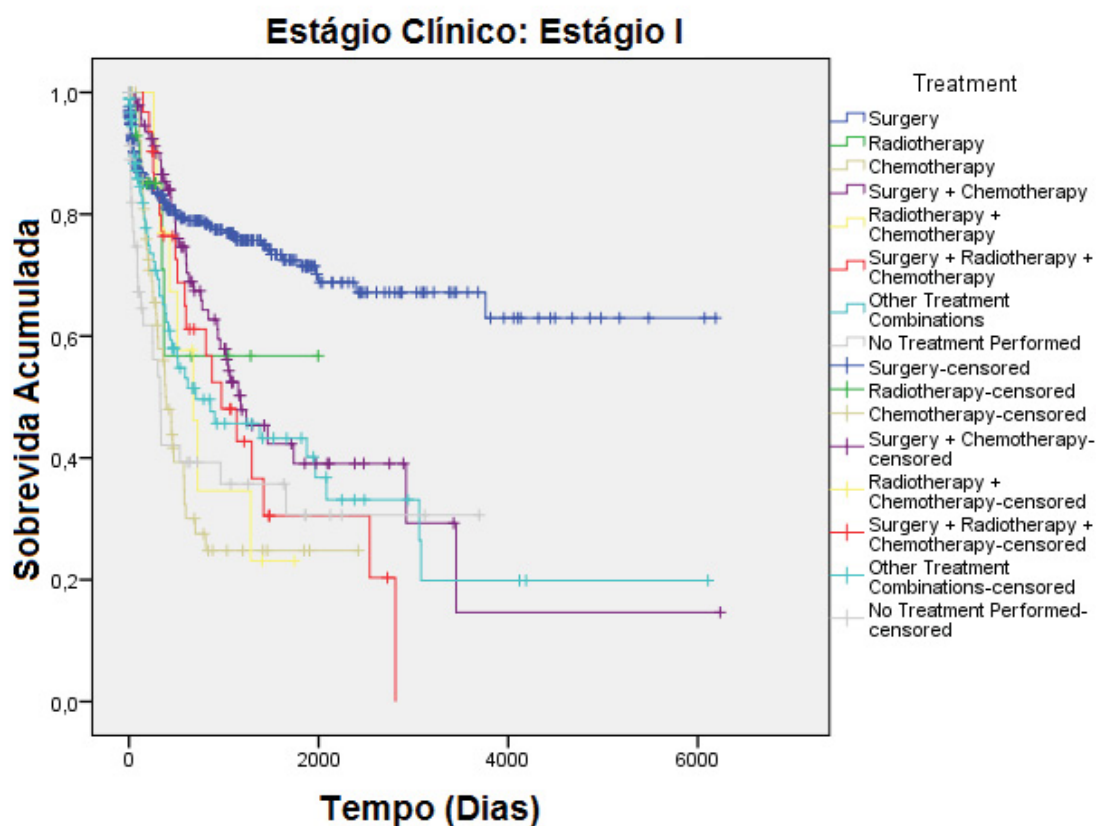
TABELA 4: DADOS DE SOBREVIDA PARA TRATAMENTOS EM DIFERENTES ESTÁGIOS EM CASOS DE CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

Estágio Clínico	Tratamento	Média de sobrevivida (dias)	Média de sobrevivida (anos)	Erro Padrão
Estágio I	Cirurgia	4.275,6	11,7	0,6
	Radioterapia	1.247,2	3,4	0,8
	Quimioterapia	847,9	2,3	0,4
	Cirurgia + Quimioterapia	2.157,2	5,9	1,1
	Radioterapia + Quimioterapia	870,3	2,4	0,5
	Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	1.316,3	3,6	0,6
	Outras combinações de tratamento	2.019,8	5,5	1,0
	Nenhum tratamento realizado	1.344,7	3,9	0,7
Estágio II	Cirurgia	2.100,4	5,7	0,4
	Radioterapia	415,0	1,1	0,2
	Quimioterapia	639,7	1,7	0,2
	Cirurgia + Quimioterapia	1.524,5	4,2	0,3
	Radioterapia + Quimioterapia	508,8	1,4	0,1
	Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	1.190,3	3,3	0,3
	Outras combinações de tratamento	1.062,7	2,1	0,5
	Nenhum tratamento realizado	256,3	0,70	0,1
Estágio III	Cirurgia	957,7	2,6	0,5
	Radioterapia	283,3	0,8	0,2
	Quimioterapia	528,3	1,4	0,2
	Cirurgia + Quimioterapia	997,6	2,7	0,4
	Radioterapia + Quimioterapia	698,1	1,9	0,2
	Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	1.142,0	3,1	0,5
	Outras combinações de tratamento	722,7	1,9	0,4
	Nenhum tratamento realizado	151,3	0,4	0,1
Estágio IV	Cirurgia	501,9	1,4	0,2
	Radioterapia	207,0	0,6	0,1
	Quimioterapia	397,7	1,1	0,0
	Cirurgia + Quimioterapia	538,5	1,5	0,1
	Radioterapia + Quimioterapia	466,4	1,3	0,2
	Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	759,5	2,1	0,4
	Outras combinações de tratamento	798,0	2,2	0,3
	Nenhum tratamento realizado	148,7	0,4	0,1
Não informado	Cirurgia	2.519,9	6,9	0,5
	Radioterapia	363,0	1,0	0,3
	Quimioterapia	515,8	1,4	0,1
	Cirurgia + Quimioterapia	1.750,3	4,8	0,9
	Radioterapia + Quimioterapia	674,5	1,8	0,4
	Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	854,3	2,3	0,6
	Outras combinações de tratamento	1.356,6	3,7	0,6
	Nenhum tratamento realizado	165,8	0,4	0,0

Legenda: nos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

Para o estágio I a cirurgia obteve uma ótima taxa de sobrevida com 4.275,6 dias (11.7 anos), a com radioterapia 1.247,2 dias (3.4 anos), a quimioterapia com 847,9 dias (2.3 anos), cirurgia + quimioterapia com 2.157.2 dias (5.9 anos), a radioterapia + quimioterapia com 870.3 dias (2.3 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia 1.316,3 dias (3.6 anos), outras combinações de tratamento 2.019,8 dias (5.5 anos) e nenhum tratamento realizado 1.344,7 dias (3.6 anos). As diferenças de sobrevida entre os tratamentos foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). Dados demonstrados na figura 9, através da curva de Kaplan-Meier que compara casos em estágio I com a sobrevida.

FIGURA 10: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO I ASSOCIADOS COM SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019

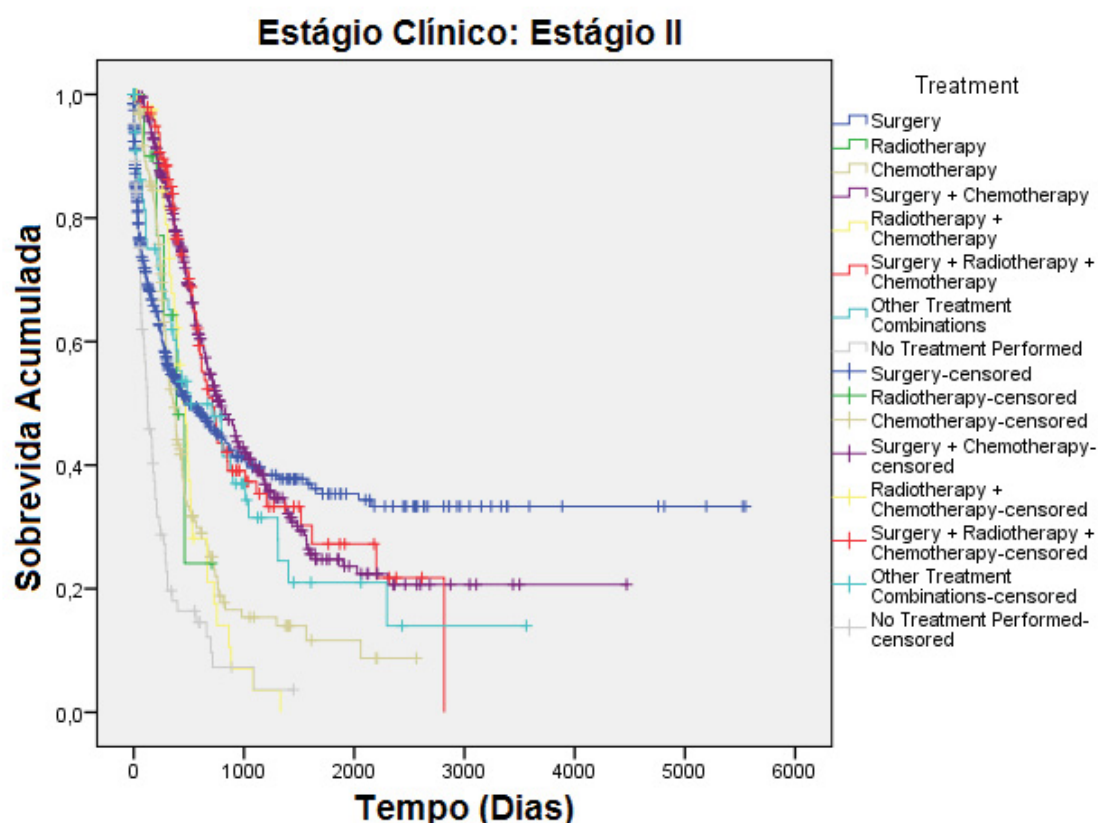


Legenda: treatment = tratamento; surgery = cirurgia; radiotherapy = radioterapia; chemotherapy = quimioterapia; other treatment combinations = outras combinações de tratamento; no treatment performed = nenhum tratamento realizado; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

No estágio II as sobrevidas relacionadas para cada tratamento foram cirurgia 2.100,4 dias (5.75 anos), radioterapia 415.0 dias (1.14 anos), quimioterapia 639.7 dias (1.75 anos), cirurgia + quimioterapia 1.524,5 dias (4.18 anos), radioterapia + quimioterapia 508.8 dias (1.39 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia 1,190.3 dias (3.26 anos), outras combinações de tratamento 1,062.7 dias (2.91 anos) e nenhum tratamento realizado 256.3 dias (0.70 anos). As diferenças de sobrevida entre os tratamentos foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). Resultados apresentados na curva de Kaplan-Meier para comparação de casos em estágio II associados com sobrevida na figura 10.

FIGURA 11: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO II ASSOCIADOS COM SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019

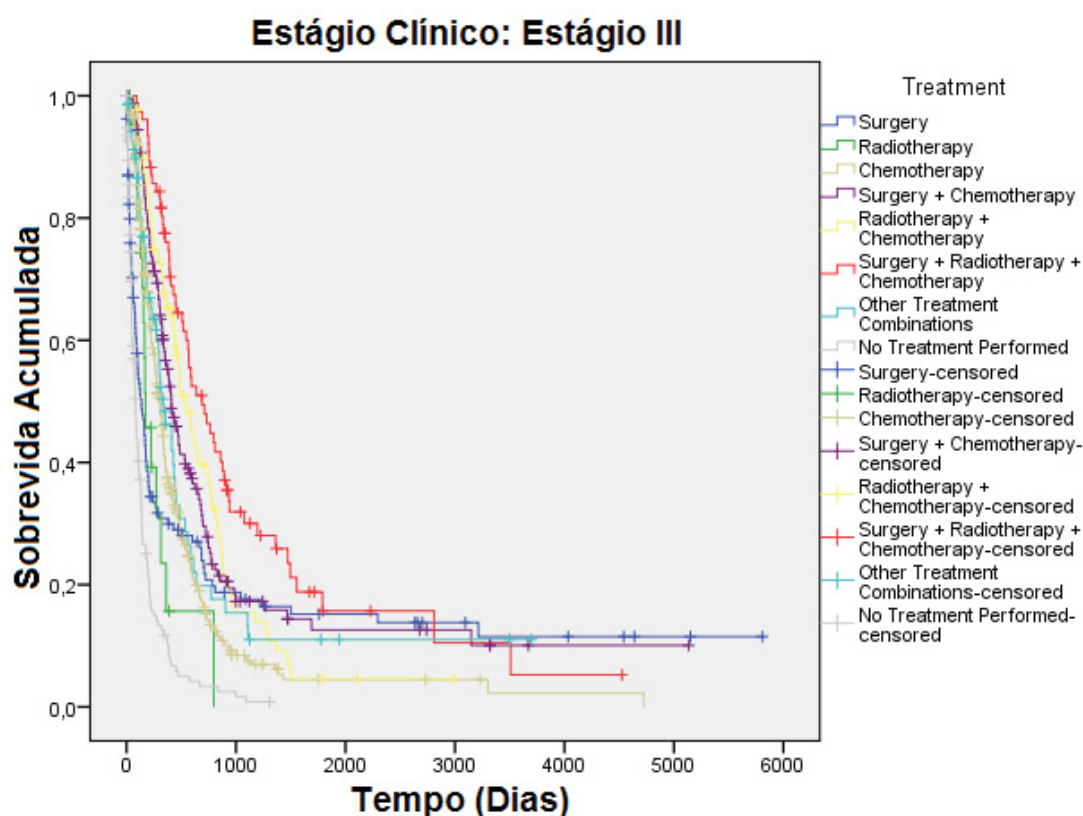


Legenda: treatment = tratamento; surgery = cirurgia; radiotherapy = radioterapia; chemotherapy = quimioterapia; other treatment combinations = outras combinações de tratamento; no treatment performed = nenhum tratamento realizado; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

A sobrevida relacionada ao estágio III para os tratamentos cirurgia foi de 957.7 dias (2.62 anos), para radioterapia 283.3 dias (0.78 anos), para quimioterapia 528.3 dias (1.45 anos), cirurgia + quimioterapia 997.6 dias (2.73 anos), radioterapia + quimioterapia 698.1 dias (1.91 anos), para cirurgia + radioterapia + quimioterapia 1,142.0 dias (3.13 anos), para as outras combinações de tratamento 722.7 dias (1.98 anos) e nenhum tratamento realizado 151.3 dias (0.41 anos). As diferenças de sobrevida entre os tratamentos foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). Esses resultados são apresentados na curva de Kaplan-Meier na figura 11.

FIGURA 12: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO III ASSOCIADOS COM SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019



Legenda: treatment = tratamento; surgery = cirurgia; radiotherapy = radioterapia; chemotherapy = quimioterapia; other treatment combinations = outras combinações de tratamento; no treatment performed = nenhum tratamento realizado; censored = censurado.

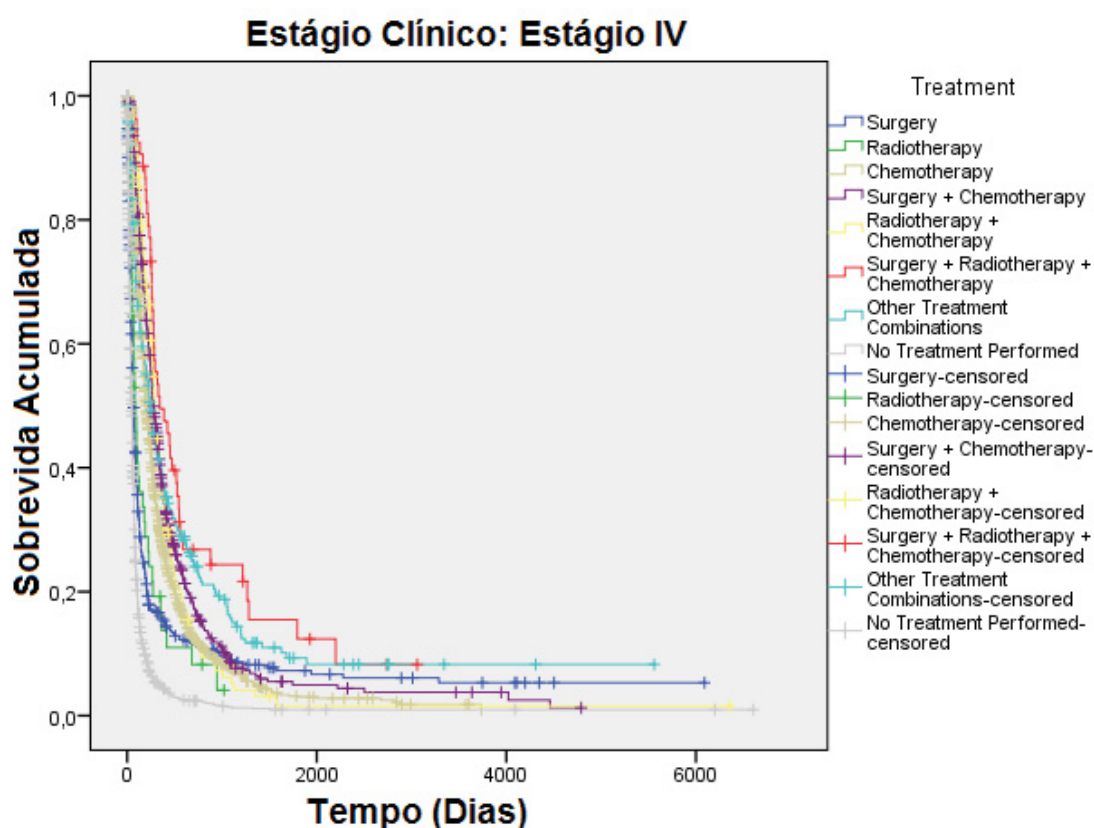
Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

Para o estágio IV as sobrevidas relacionadas para cada tratamento foi: cirurgia 501.9 dias (1.38 anos), radioterapia 207.0 dias (0.57 anos), para a



quimioterapia 397.7 dias (1.09 anos), para a cirurgia + quimioterapia 538.5 dias (1.48 anos), radioterapia + quimioterapia 466.4 dias (1.28 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia 759.5 dias (2.08 anos), outras combinações de tratamento 798.0 dias (2.19 anos) e nenhum tratamento realizado 148.7 dias (0.41 anos). Entre a sobrevida e os tratamentos houve diferenças significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ). Resultado pode ser visto na curva de Kaplan-Meier para comparação de casos no estágio IV associados com sobrevida na figura 12.

FIGURA 13: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS NO ESTÁGIO IV ASSOCIADOS COM SOBREVIDA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019



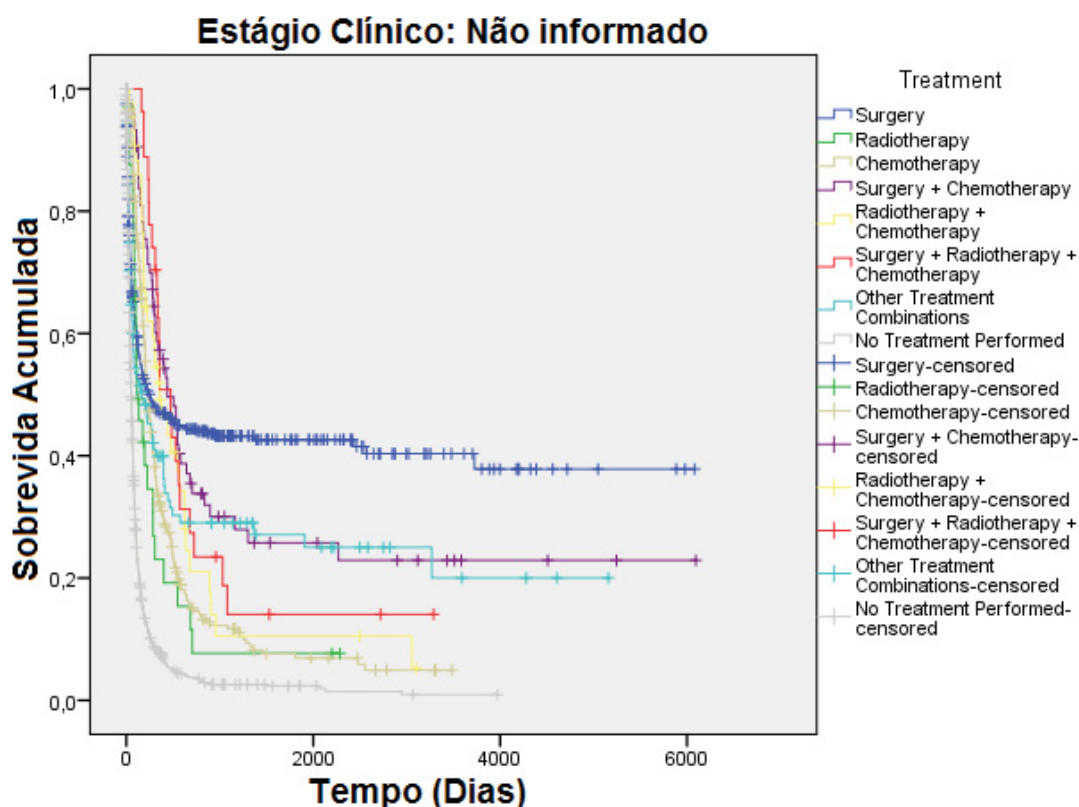
Legenda: treatment = tratamento; surgery = cirurgia; radiotherapy = radioterapia; chemotherapy = quimioterapia; other treatment combinations = outras combinações de tratamento; no treatment performed = nenhum tratamento realizado; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

Nos casos onde não havia informações sobre o estágio da patologia a sobrevida relacionada aos tratamentos foi: cirurgia 2,519. 9 dias (6.90 anos),

radioterapia 363.0 dias (0.99 anos), na quimioterapia 515.8 dias (1.41 anos), cirurgia + quimioterapia 1,750.3 dias (4.80 anos), para a radioterapia + quimioterapia 674.5 dias (1.85 anos), cirurgia + radioterapia + quimioterapia 854.3 dias (2.34 anos), outras combinações de tratamento 1,356.6 dias (3.72 anos) e nenhum tratamento realizado 165.8 dias (0.45 anos). Diferenças de sobrevida entre os tratamentos foram significativas em todo período de seguimento (Log Rank,  $p < 0,001$ , Breslow,  $p < 0,001$  e Tarone-Ware,  $p < 0,001$ ), como apresentado na curva de Kaplan-Meier para comparação de casos sem informação de estágio associados com sobrevida na figura 13.

FIGURA 14: CURVA DE KAPLAN-MEIER PARA COMPARAÇÃO DE CASOS SEM INFORMAÇÃO DE ESTÁGIO ASSOCIADOS COM SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019



Legenda: treatment = tratamento; surgery = cirurgia; radiotherapy = radioterapia; chemotherapy = quimioterapia; other treatment combinations = outras combinações de tratamento; no treatment performed = nenhum tratamento realizado; censored = censurado.

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

As recidivas (locais, regionais e distais) tiveram um efeito significativo na sobrevida ao longo do período de acompanhamento (Log Rank,  $p < 0,001$ ; Breslow,  $p < 0,001$ ; e Tarone,  $p < 0,001$ ). Pacientes que tiveram recidiva local

tiveram menor sobrevida (2,46 anos) quando comparados aos pacientes sem recidiva (3,12 anos); aqueles com recorrência regional tiveram um tempo de sobrevida menor (2,46 anos) do que os pacientes sem recorrência (2,96 anos); e os pacientes que tiveram recorrência distal tiveram um tempo de sobrevida menor (2,44 anos) do que os pacientes sem recorrência (2,97 anos). A tabela 5 mostra os detalhes da análise de sobrevivência de acordo com as recorrências.

Um dos efeitos sobre o SLRL (sobrevida livre de recorrência local), SLRR (sobrevida livre de recorrência regional) e SLRD (sobrevida livre de recorrência distal) foi a idade dos pacientes teve efeito sobre o durante todo o período de acompanhamento ( $p < 0,05$ ). Os pacientes mais jovens, com idades entre 20-29 anos, apresentaram SLRL, SLRR e SLRD maiores do que pacientes com mais de 30 anos. Foram achadas diferenças significativas de SLRL, SLRR e SLRD e ao mesmo tempo encontradas de acordo com o nível educacional ( $p < 0,05$ ). Pacientes analfabetos ou com ensino fundamental incompleto tiveram tempos de SLRL, SLRR e SLRD mais curtos do que pacientes com ensino universitário. Os pacientes diagnosticados por exame microscópico tiveram tempos de SLRL, SLRR e SLRD mais longos do que os pacientes diagnosticados em exames clínicos e recursos auxiliares não microscópicos ( $p < 0,05$ ). Os indivíduos com carcinoma ductal infiltrativo, neoplasias malignas, carcinoma e adenocarcinoma tiveram tempos de SLRL, SLRR e SLRD mais curtos do que pacientes com carcinoma neuroendócrino ( $p < 0,05$ ). Os pacientes em estágio IV avançado tiveram tempos de SLRL, SLRR e SLRD menores do que os pacientes em estágio 0, I, II e III ( $p < 0,05$ ).

TABELA 5: FREQUÊNCIA DE RECORRÊNCIA DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

		Média de sobrevida (dias)	Média de sobrevida (anos)	Erro Padrão
<b>Recorrência Local</b>	Sem recorrência	1,138.1	3.12	105,384
	Recorrência	897.6	2,46	26,592
<b>Recorrência Regional</b>	Sem recorrência	1081.8	2.96	99,236
	Recorrência	896.6	2.46	26,529
<b>Recorrência Distal</b>	Sem recorrência	1,083.2	2.97	75,548
	Recorrência	890.3	2.44	26,460
Total		887.689	2.43	887,7

Legenda: nos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, pois,  $p^* = 0,000$ ;  $p^{**} = 0,000$ ; e  $p^{***} = 0,000$ .

De acordo com a tabela 6, pode-se observar que os resultados de SLRL, SLRR e SLRD diminuem com o aumento da idade (20-29 anos: 3,16; 3,18; e 3,22; e > 70: 0,71; 0,71; e 0,71; respectivamente). Também há maiores chances de recorrência local, regional e distal para: homens (0,97; 0,96; e 0,98; respectivamente); analfabetos (0,70; 0,70; e 0,71; respectivamente); pacientes com diagnósticos baseados em recursos auxiliares não microscópicos (0,52; 0,52; e 0,52; respectivamente); com neoplasia maligna (0,44; 0,44; e 0,45; respectivamente); e estágio IV da patologia (0,72; 0,72; e 0,73; respectivamente). Em contraste, as melhores taxas de recorrência local, regional e distal são: faixa etária 20-29 anos (3,16; 3,18; 3,22; e respectivamente); mulheres (1,19; 1,18; e 1,19; respectivamente); com nível de escolaridade superior (1,25; 1,28; e 1,27; respectivamente); com confirmação microscópica (1,16; 1,15; e 1,17; respectivamente); com carcinoma neuroendócrino (3,17; 3,19; e 3,26; respectivamente); e estágio I (2,83; 2,90; e 2,90; respectivamente).

TABELA 6: DADOS DE SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA (LOCAL, REGIONAL E DISTAL), DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019. (continuação)

Covariável	Sobrevida Livre de Recidiva Local			Sobrevida Livre de Recidiva Regional			Sobrevida Livre de Recidiva Distal		
	Média em: (dias)	Média em: (anos)	IC de 95% Limite inferior Limite superior	Média em: (dias)	Média em: (anos)	IC de 95% Limite inferior Limite superior	Média em: (dias)	Média em: (anos)	IC de 95% Limite inferior Limite superior
<b>Faixa etária</b>									
20-29 anos	1154,1	3,16	2,5 3,8	1161,7	3,18	2,5 3,9	1175,2	3,22	2,5 3,9
30-39 anos	838,8	2,30	2,0 2,6	853,1	2,34	2,0 2,7	868,0	2,38	2,0 2,7
40-49 anos	562,7	1,54	1,4 1,7	549,5	1,51	1,4 1,7	550,1	1,51	1,4 1,7
50-59 anos	437,7	1,20	1,1 1,3	430,6	1,18	1,1 1,3	439,9	1,21	1,1 1,3
60-69 anos	357,9	0,98	0,9 1,0	358,7	0,98	0,9 1,0	364,9	1,00	0,9 1,1
> 70 anos	259,2	0,71	0,7 0,8	257,6	0,71	0,7 0,8	257,3	0,71	0,7 0,8
<b>Gênero</b>									
Masculino	354,6	0,97	0,9 1,0	351,5	0,96	0,9 1,0	357,0	0,98	0,9 1,0
Fêmea	433,0	1,19	1,1 1,2	431,3	1,18	1,1 1,2	435,0	1,19	1,1 1,3
<b>Escolaridade</b>									
Não informado	464,9	1,27	1,2 1,4	454,6	1,25	1,2 1,3	460,0	1,26	1,2 1,3
Analfabeto	257,2	0,70	0,6 0,8	254,7	0,70	0,6 0,8	258,2	0,71	0,6 0,8
Ensino fundamental incompleto	304,9	0,84	0,8 0,8	304,8	0,84	0,8 0,9	307,4	0,84	0,8 0,9
Ensino fundamental completo	399,2	1,09	1,0 1,2	388,9	1,07	1,0 1,2	397,6	1,09	1,0 1,2
Ensino médio	437,3	1,20	1,1 1,3	445,4	1,22	1,1 1,3	454,7	1,25	1,1 1,4
Formação universitária	455,8	1,25	1,1 1,4	466,1	1,28	1,2 1,4	465,0	1,27	1,2 1,4
<b>Base de Diagnóstico</b>									
Não informado	293,8	0,80	0,5 1,1	280,2	0,77	0,5 1,1	280,2	0,77	0,5 1,1
Exame clínico	348,7	0,96	0,5 1,4	348,7	0,96	0,5 1,4	348,7	0,96	0,5 1,4
Recursos auxiliares não Microscópicos	191,4	0,52	0,5 0,6	190,3	0,52	0,5 0,6	189,8	0,52	0,5 0,6
Confirmação microscópica	424,2	1,16	1,1 1,2	421,5	1,15	1,1 1,2	427,3	1,17	1,1 1,2
<b>Morfologia</b>									
Carcinoma neuroendócrino	1155,6	3,17	2,9 3,4	1163,8	3,19	2,9 3,5	1189,4	3,26	3,0 3,6
Adenocarcinoma	296,5	0,81	0,8 0,9	293,7	0,80	0,8 0,8	295,1	0,81	0,8 0,8
Carcinoma ductal infiltrante	494,2	1,35	1,2 1,5	480,6	1,32	1,2 1,4	505,7	1,39	1,3 1,5
Carcinoma	281,1	0,77	0,6 0,9	293,4	0,80	0,6 1,0	276,1	0,76	0,6 0,9
Neoplasia maligna	161,1	0,44	0,4 0,5	161,5	0,44	0,4 0,5	162,5	0,45	0,4 0,5
Outras	616,8	1,69	1,6 1,8	620,2	1,70	1,6 1,8	618,5	1,69	1,6 1,8
<b>Estágio clínico</b>									
Estágio 0	1032,5	2,83	2,1 3,5	1058,2	2,90	2,2 3,6	1057,6	2,90	2,2 3,6
Estágio I	928,1	2,54	2,3 2,8	891,6	2,44	2,2 2,7	910,4	2,49	2,3 2,7
Estágio II	621,9	1,70	1,6 1,8	627,0	1,72	1,6 1,8	632,4	1,73	1,6 1,9

TABELA 6: DADOS DE SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA (LOCAL, REGIONAL E DISTAL), DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM CÂNCER DE PÂNCREAS NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

(conclusão)

Covariável	Sobrevida Livre de Recidiva Local			Sobrevida Livre de Recidiva Regional			Sobrevida Livre de Recidiva Distal		
	Média em: (dias)	Limite inferior	Limite superior	Média em: (dias)	Limite inferior	Limite superior	Média em: (dias)	Limite inferior	Limite superior
Estágio III	458,1	1,1	1,4	449,5	1,1	1,3	456,7	1,25	1,4
Estágio IV	262,4	0,7	0,8	262,5	0,7	0,8	266,0	0,73	0,8
Não informado	326,2	0,8	1,0	326,9	0,8	1,0	327,5	0,90	1,0

Legenda: a partir dos testes de comparação todos os dados foram considerados significativos, portanto, p \* = 0,000; p \*\* ≤ 0,005; e p \*\*\* = 0,000.

## 5.1 FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS COM SOBREVIVÊNCIA

A análise univariada da regressão de Cox dependente do tempo mostrou que os tratamentos que estavam associados ao pior prognóstico de SG em cada estágio foram: estágio 0 - quimioterapia (HR = 21.708; IC 95% [1.109 - 425.085],  $p = 0,043$ ), cirurgia + quimioterapia (HR = 21,427, IC 95% [1,550 - 296, 284],  $p = 0,022$ ), outras combinações de tratamento (HR = 22,827, IC 95% [1,760 - 296,141],  $p = 0,017$ ). Para SLRL, SLRR, o pior prognóstico foi: outras combinações de tratamento; e SLRL, SLRR e SLRD, o pior prognóstico era: não se submeter a nenhum tratamento.

No estágio I, a cirurgia foi associada a maiores ganhos de SG quando comparada a: quimioterapia (HR = 3,842, IC 95% [2,596 - 5,684],  $p < 0,001$ ), cirurgia + quimioterapia (HR = 1,805, IC 95% [1,234 - 2,640],  $p = 0,002$ ), outras combinações de tratamento (HR = 2,610, IC 95% [1,801 - 3,783],  $p < 0,001$ ), nenhum tratamento realizado (HR = 3,414, IC 95% [2,161 - 5,393],  $p < 0,001$ ), radioterapia + quimioterapia (HR = 2,785, IC 95% [1,339 - 5,791],  $p = 0,006$ ), cirurgia + radioterapia + quimioterapia (HR = 2,496, IC 95% [1,505 - 4,141],  $p < 0,001$ ); e para SLRL, SLRR e SLRD foram: radioterapia, quimioterapia, outras combinações de tratamento e nenhum tratamento realizado.

No estágio II, realizar a cirurgia também foi um fator prognóstico positivo no ganho de SG quando comparado a: quimioterapia (HR = 1,428, IC 95% [1,130 - 1,804],  $p = 0,003$ ) e nenhum tratamento realizado (HR = 3,038, IC 95% [2,283 - 4,043],  $p < 0,001$ ). No entanto, a cirurgia teve pior prognóstico para SG quando comparada à combinação de cirurgia + quimioterapia (HR = 0,720, IC 95% [0,590 - 0,878],  $p = 0,001$ ). Ainda no estágio II, a cirurgia resultou em aumento de SLRL, SLRR e SLRD quando comparado a: nenhum tratamento realizado; e resultando em pior prognóstico quando comparado a: cirurgia + quimioterapia e cirurgia + radioterapia + quimioterapia.

No estágio III, a cirurgia foi associada a pior prognóstico de SG quando comparada às associações: cirurgia + quimioterapia (HR = 0,617, IC 95% [0,473 - 0,805],  $p < 0,001$ ), radioterapia + quimioterapia (HR = 0,582, IC 95% [0,430 - 0,789],  $p < 0,001$ ) e cirurgia + radioterapia + quimioterapia (HR =

0,431, IC 95% [0,311 - 0,598],  $p < 0,001$ ). Porém, a cirurgia foi um fator prognóstico promissor no ganho de SG quando comparada a pacientes sem nenhum tratamento realizado (HR = 2,700, IC 95% [2,074 - 3,514],  $p < 0,001$ ); e a cirurgia foi um fator prognóstico positivo no aumento de SLRL, SLRR e SLRD quando comparada à: radioterapia e nenhum tratamento realizado; e pior prognóstico quando comparado à: cirurgia + quimioterapia, radioterapia + quimioterapia e cirurgia + radioterapia + quimioterapia.

No estágio IV, a cirurgia foi um fator de pior prognóstico no ganho de SG quando comparada a: quimioterapia (HR = 0,577, IC 95% [0,517 - 0,643],  $p < 0,001$ ), cirurgia + quimioterapia (HR = 0,476, IC 95% [0,415 - 0,546],  $p < 0,001$ ), outras combinações de tratamento (HR = 0,469, IC 95% [0,395 - 0,556],  $p < 0,001$ ), radioterapia + quimioterapia (HR = 0,485, IC 95% [0,394 - 0,597],  $p < 0,001$ ) e cirurgia + radioterapia + quimioterapia (HR = 0,350, IC 95% [0,256 - 0,479],  $p < 0,001$ ). No entanto, a cirurgia foi um fator prognóstico promissor no ganho de SG quando comparada a pacientes sem nenhum tratamento realizado (HR = 1,974, IC 95% [1,767 - 2,211],  $p < 0,001$ ). A cirurgia foi um fator prognóstico positivo no ganho de SLRL, SLRR e SLRD quando comparado a: nenhum tratamento realizado; e pior prognóstico quando comparado a: quimioterapia, cirurgia + quimioterapia, outras combinações de tratamentos, radioterapia + quimioterapia e cirurgia + radioterapia + quimioterapia.

A tabela 7 mostra o modelo de regressão univariada de Cox tempo dependente em tratamentos associados ao prognóstico de SG, SLRL, SLRR e SLRD, em cada estágio clínico.



TABELA 7: RESULTADOS DO HAZARD RATIO (HR) DA REGRESSÃO UNIVARIADA DO MODELO COVARIÁVEL DE COX TEMPO DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA GLOBAL, SOBREVIVÊNCIA LOCAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENÇA REGIONAL E SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENÇA DISTAL EM PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO, ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

Tratamentos	SG						SLRR						SLRR						SLRD					
	HR	IC de 95% para HR		p	HR	p	HR	IC de 95% para HR		p	HR	p	HR	IC de 95% para HR		p	HR	IC de 95% para HR		p				
		-95%	+95%					-95%	+95%					-95%	+95%			-95%	+95%					
Estágio 0	C	.000	.000	.998	6.142	.746	50.585	.092	6.702	.805	55.775	.078	5.864	.713	48.248	.100								
	R	21.708	1.109	.043	3.665	.785	17.125	.099	3.834	.815	18.032	.089	3.857	.821	18.126	.087								
	Q	21.427	1.550	.022	2.575	.824	8.051	.104	1.959	.547	7.009	.301	1.874	.524	6.708	.334								
	C+Q	22.827	1.760	.017	3.097	1.002	9.577	.050	3.144	1.015	9.733	.047	3.038	.983	9.391	.054								
	O	.000	.000	.994	3.377	1.108	10.297	.032	3.394	1.112	10.359	.032	3.270	1.074	9.958	.037								
	C	1.773	0.647	.265	1.734	1.013	2.968	.045	1.740	1.017	2.978	.043	1.734	1.013	2.967	.045								
Estágio I	R	3.842	2.596	.000	1.867	1.426	2.445	.000	1.882	1.437	2.463	.000	1.872	1.430	2.451	.000								
	Q	1.805	1.234	.002	.935	.733	1.193	.589	1.014	.802	1.283	.905	.926	.726	1.181	.536								
	C+Q	2.610	1.801	.000	1.280	1.014	1.614	.003	1.310	1.042	1.647	.021	1.324	1.054	1.663	.016								
	O	3.414	2.161	.000	1.609	1.178	2.196	.000	1.635	1.201	2.226	.002	1.609	1.178	2.196	.003								
	NI	2.785	1.339	.006	1.131	.619	2.068	.689	1.337	.766	2.333	.307	1.232	.690	2.197	.481								
	R+Q	2.496	1.505	.000	.988	.652	1.436	.871	1.035	.707	1.516	.860	1.003	.680	1.478	.989								
Estágio II	C	1.146	0.470	.764	1.471	.806	2.685	.209	1.347	.717	2.531	.354	1.454	.796	2.654	.223								
	R	1.428	1.130	.003	1.055	.872	1.277	.581	1.081	.893	1.307	.424	1.080	.894	1.305	.426								
	Q	0.720	0.590	.001	.629	.542	.730	.000	.635	.547	.737	.000	.622	.535	.722	.000								
	C+Q	0.984	0.706	.923	.850	.658	1.098	.212	.849	.656	1.098	.213	.862	.668	1.112	.253								
	O	3.038	2.283	.000	2.114	1.658	2.696	.000	2.161	1.696	2.753	.000	2.101	1.647	2.679	.000								
	NI	1.423	0.981	.063	1.033	.746	1.430	.845	.969	.692	1.356	.854	.997	.718	1.385	.984								
Estágio III	R+Q	0.743	0.550	.003	.682	.543	.856	.001	.712	.569	.892	.003	.662	.526	.834	.000								
	C	1.326	0.768	.311	1.768	1.129	2.771	.013	1.834	1.169	2.876	.008	1.766	1.127	2.768	.013								
	R	0.899	0.717	.126	.915	.745	1.124	.397	.980	.797	1.205	.849	.914	.744	1.122	.391								
	Q	0.617	0.473	.000	.690	.546	.873	.002	.714	.564	.905	.005	.708	.560	.895	.004								
	C+Q	0.719	0.508	.061	.862	.641	1.161	.330	.904	.672	1.217	.507	.884	.658	1.187	.413								
	O	2.700	2.074	.000	2.610	2.048	3.328	.000	2.697	2.112	3.443	.000	2.606	2.044	3.323	.000								
Estágio IV	R+Q	0.582	0.430	.000	.586	.443	.774	.000	.598	.452	.792	.000	.569	.429	.754	.000								
	C+R+Q	0.431	0.311	.000	.488	.366	.651	.000	.491	.367	.657	.000	.494	.371	.658	.000								
	C	0.923	0.667	.1278	.925	.679	1.261	.622	.948	.698	1.287	.732	.934	.687	1.268	.660								
	R	0.577	0.517	.000	.612	.552	.677	.000	.608	.549	.673	.000	.593	.536	.657	.000								
	Q	0.476	0.415	.000	.498	.438	.566	.000	.497	.438	.565	.000	.498	.439	.566	.000								
	C+Q																							

(continuação)

TABELA 7: RESULTADOS DO HAZARD RATIO (HR) DA REGRESSÃO UNIVARIADA DO MODELO COVARIÁVEL DE COX TEMPO DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA GLOBAL, SOBREVIVÊNCIA LOCAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENÇA REGIONAL E SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENÇA DISTAL EM PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO, ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

Tratamentos	SG					SLRL					SLRR					SLRD					
	HR	IC de 95% para HR		p	HR	IC de 95% para HR		p	HR	IC de 95% para HR		p	HR	IC de 95% para HR		p	HR	IC de 95% para HR		p	
		-95%	+95%			-95%	+95%			-95%	+95%			-95%	+95%			-95%	+95%		
Fstágio IV	O	0.469	0.395	0.556	2.211	0.597	0.479	0.599	0.481	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	NI	1.977	1.767	1.767	2.211	0.597	0.479	0.599	0.481	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Fstágio I	R+Q	0.485	0.394	0.597	0.479	0.599	0.481	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	C+R+Q	0.350	0.256	0.479	0.599	0.481	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Não informado	C																				
	R	1.717	1.149	2.567	2.096	1.027	1.027	2.096	1.027	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035
	Q	1.418	1.183	1.699	1.372	1.016	1.016	1.372	1.016	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030	0.030
	C+Q	0.915	0.674	1.241	0.961	0.750	0.585	0.961	0.750	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023	0.023
	O	1.447	1.114	1.879	1.492	1.210	0.982	1.492	1.210	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074	0.074
	NI	3.533	3.034	4.115	3.162	2.800	2.479	3.162	2.800	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	C+R+Q	1.126	0.783	1.617	1.262	0.914	0.662	1.262	0.914	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585	0.585
	1.023	0.660	1.588	1.082	0.716	0.474	1.082	0.716	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	0.113	

Legenda: sobrevida global (SG); sobrevida livre de recorrência local (SLRL); sobrevida livre de recorrência regional (SLRR); sobrevida livre de recorrência distal (SLRD); c: cirurgia; r: radioterapia; q: quimioterapia; o: outras combinações; ni: não informado.

## 5.2 ANÁLISE MULTIVARIADA DE REGRESSÃO DE COX TEMPO DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS COM SOBREVIDA

Covariando para idade, gênero, escolaridade, base diagnóstica, morfologia, estágio clínico e recidivas pelo modelo multivariado de regressão de Cox tempo-dependente os seguintes fatores foram estatisticamente significativos para o pior prognóstico da sobrevida global.

Para a faixa etária ter idade de 30-39 anos (HR = 1.435; IC 95% [1.027-2.005],  $p = 0.034$ ), 40-49 anos (HR = 1.998; IC 95% [1.465 - 2.724],  $p < 0.001$ ), 50-59 anos (HR = 2.050; IC 95% [1.510 - 2.782],  $p < 0.001$ ), 60-69 years (HR = 2,225; IC 95,0% [1,640 - 3,019];  $p < 0,001$ ), >70 years (HR = 2,564; IC 95,0% [1,889 - 3,479];  $p < 0,001$ ).

Em relação ao sexo os indivíduos do sexo masculino (HR = 1,090; IC 95,0% [1,042 - 1,139];  $p < 0,001$ ).

Em relação ao nível de escolaridade os indivíduos analfabetos (HR = 1,701; IC 95,0% [1,503 - 1,925];  $p < 0,001$ ), ensino fundamental incompleto (HR = 1,621; IC 95,0% [1,481 - 1,774];  $p < 0,001$ ), ter o ensino fundamental completo (HR = 1,518; IC 95,0% [1,374 - 1,676];  $p < 0,001$ ), com ensino médio completo (HR = 1,346; IC 95,0% [1,214 - 1,493];  $p < 0,001$ ).

Para as bases diagnósticas os recursos auxiliares não microscópicos (HR = 1,162; IC 95,0% [1,071 - 1,260];  $p < 0,001$ ).

Em relação à morfologia o adenocarcinoma (HR = 3,681; IC 95,0% [3,195 - 4,241];  $p < 0,001$ ), carcinoma ductal infiltrante (HR = 2,827; IC 95,0% [2,407 - 3,321];  $p < 0,001$ ), carcinoma (HR = 3,897; IC 95,0% [3,278 - 4,633];  $p < 0,001$ ), neoplasia maligna (HR = 6,552; IC 95,0% [5,457 - 7,865];  $p < 0,001$ ), outros (HR = 2,363; IC 95,0% [2,027 - 2,754];  $p < 0,001$ ).

Para o estágio da patologia o estágio I (HR = 4,123; IC 95,0% [1,826 - 9,310];  $p < 0,001$ ), estágio II (HR = 7,874; IC 95,0% [3,487 - 17,781];  $p <$

0,001), estágio III (HR = 12,582; IC 95,0% [5,555 - 28,497];  $p < 0,001$ ), estágio IV (HR = 22,567; IC 95,0% [9,961 - 51,127];  $p < 0,001$ ).

Estiveram associados ao bom prognósticos ou ganhos de sobrevida global: não apresentar recidiva local (HR = 0,675; IC 95,0% [0,585 - 0,779];  $p < 0,001$ ), não apresentar recidiva regional (HR = 0,631; IC 95,0% [0,545 - 0,732];  $p < 0,001$ ) e não apresentar recidiva distal (HR = 0,676; IC 95,0% [0,588 - 0,777];  $p < 0,001$ ). A tabela 8 mostra os detalhes de análise multivariada de regressão de Cox tempo-dependente.

Os seguintes fatores foram associados ao pior prognóstico para SLRL, SLRR e SLRD: ter 30 anos ou mais; indivíduos do sexo masculino; ter diagnóstico por recursos não microscópicos; apresentar morfologia de adenocarcinoma; carcinoma ductal infiltrante; carcinoma; neoplasia maligna; outras formas morfológicas raras; estágio III; e estágio IV (TABELA 8). Ser analfabeto ou ter ensino fundamental incompleto foi associado ao pior prognóstico para SLRR.

TABELA 8: RESULTADOS DO HAZARD RATIO (HR) DA REGRESSÃO MULTIVARIADA DO MODELO DE COX COVARIÁVEL TEMPO DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA GLOBAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA LOCAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA REGIONAL E SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA DISTAL DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOCRÁFICAS E CLÍNICAS EM PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

(continua)

Características	SG					SLRL					SLRR					SLRD				
	HR	IC 95% para HR		p	HR	IC 95% para HR	-95% +95%		p	HR	IC 95% para HR	-95% +95%		p	HR	IC 95% para HR	-95% +95%		p	
		-95%	+95%				-95%	+95%				-95%	+95%				-95%	+95%		
20-29 anos																				
30-39 anos	1.435	1.027	2.005	<b>0.034</b>	1.284	1.030	1.601	0.26	1.285	1.285	1.030	1.604	<b>.026</b>	1.273	1.019	1.590	<b>.033</b>			
40-49 anos	1.998	1.465	2.724	<b>0.000</b>	1.553	1.258	1.916	<b>.000</b>	1.587	1.285	1.961	<b>.000</b>	1.588	1.284	1.962	<b>.000</b>				
50-59 anos	2.050	1.510	2.782	<b>0.000</b>	1.683	1.363	2.076	<b>.000</b>	1.708	1.382	2.109	<b>.000</b>	1.690	1.368	2.088	<b>.000</b>				
60-69 anos	2.225	1.640	3.019	<b>0.000</b>	1.895	1.531	2.345	<b>.000</b>	1.910	1.542	2.367	<b>.000</b>	1.894	1.528	2.347	<b>.000</b>				
>70 anos	2.564	1.889	3.479	<b>0.000</b>	2.242	1.806	2.782	<b>.000</b>	2.268	1.826	2.817	<b>.000</b>	2.258	1.817	2.806	<b>.000</b>				
Não informado	1.372	1.252	1.503	<b>0.000</b>	.917	.854	.984	<b>.016</b>	.940	.876	1.009	<b>.087</b>	.928	.864	.995	<b>.037</b>				
Analfabeto	1.701	1.503	1.925	<b>0.000</b>	1.107	.995	1.232	<b>.061</b>	1.129	1.014	1.256	<b>.026</b>	1.110	.998	1.235	<b>.055</b>				
Ensino Fundamental Incompleta	1.621	1.481	1.774	<b>0.000</b>	1.066	.994	1.144	<b>.073</b>	1.083	1.010	1.162	<b>.026</b>	1.070	.998	1.148	<b>.058</b>				
Ensino Fundamental Completo	1.518	1.374	1.676	<b>0.000</b>	1.031	.953	1.115	<b>.446</b>	1.053	.974	1.140	<b>.196</b>	1.038	.960	1.123	<b>.350</b>				
Ensino médio	1.346	1.214	1.493	<b>0.000</b>	1.004	.926	1.088	<b>.928</b>	1.011	.932	1.096	<b>.801</b>	.996	.918	1.080	<b>.921</b>				
Mulher																				
Homem	1.090	1.042	1.139	<b>0.000</b>	1.070	1.028	1.113	<b>0.001</b>	1.072	1.030	1.115	<b>0.001</b>	1.070	1.029	1.113	<b>0.001</b>				
Confirmação Microscópica																				
Não informado	0.733	0.441	1.219	0.231	.780	.484	1.258	.308	.825	.518	1.312	.416	.827	.519	1.315	.421				
Exame Clínico	0.816	0.589	1.130	0.221	.875	.657	1.166	.362	.874	.656	1.164	.358	.879	.660	1.170	.376				
Recursos Auxiliares Não Microscópicos	1.162	1.071	1.260	<b>0.000</b>	1.136	1.053	1.225	<b>.001</b>	1.139	1.056	1.228	<b>.001</b>	1.144	1.061	1.234	<b>.000</b>				
Carcinoma Neuroendócrino																				
Adenocarcinoma	3.681	3.195	4.241	<b>0.000</b>	2.230	2.033	2.445	<b>.000</b>	2.271	2.071	2.491	<b>.000</b>	2.295	2.091	2.519	<b>.000</b>				
Carcinoma ductal infiltrante	2.827	2.407	3.321	<b>0.000</b>	1.823	1.632	2.037	<b>.000</b>	1.890	1.692	2.111	<b>.000</b>	1.858	1.662	2.078	<b>.000</b>				
Carcinoma	3.897	3.278	4.633	<b>0.000</b>	2.402	2.112	2.732	<b>.000</b>	2.416	2.124	2.749	<b>.000</b>	2.466	2.167	2.807	<b>.000</b>				
Neoplasia Maligna	6.552	5.457	7.865	<b>0.000</b>	3.530	3.080	4.046	<b>.000</b>	3.581	3.124	4.105	<b>.000</b>	3.599	3.138	4.127	<b>.000</b>				
Outras	2.363	2.027	2.754	<b>0.000</b>	1.592	1.437	1.764	<b>.000</b>	1.607	1.449	1.781	<b>.000</b>	1.635	1.474	1.813	<b>.000</b>				
Estágio 0																				
Estágio I	4.123	1.826	9.310	<b>0.001</b>	1.116	.813	1.532	<b>.497</b>	1.177	.855	1.620	<b>.319</b>	1.169	.849	1.609	<b>.339</b>				
Estágio II	7.874	3.487	17.781	<b>0.000</b>	1.226	.896	1.678	<b>.202</b>	1.243	.905	1.706	<b>.179</b>	1.251	.911	1.718	<b>.166</b>				
Estágio III	12.582	5.555	28.497	<b>0.000</b>	1.406	1.027	1.925	<b>.033</b>	1.453	1.058	1.996	<b>.021</b>	1.447	1.063	1.987	<b>.023</b>				

TABELA 8: RESULTADOS DO HAZARD RATIO (HR) DA REGRESSÃO MULTIVARIADA DO MODELO DE COX COVARIÁVEL TEMPO DEPENDENTE DOS FATORES PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS À SOBREVIVÊNCIA GLOBAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA LOCAL, SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA REGIONAL E SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA DISTAL DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS EM PACIENTES COM CÂNCER PANCREÁTICO NO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2000-2019.

Características	SG				SLRL				SLRR				SLRD			
	HR	IC 95% para HR		p	HR	IC 95% para HR		p	HR	IC 95% para HR		p	HR	IC 95% para HR		p
		-95%	+95%			-95%	+95%			-95%	+95%			-95%	+95%	
Estágio IV	22.567	9.961	51.127	0.000	2.248	1.649	3.065	.000	2.301	1.682	3.148	.000	2.291	1.675	3.134	.000
Não informado	15.030	6.603	34.214	0.000	1.630	1.194	2.226	.002	1.672	1.220	2.292	.001	1.672	1.220	2.291	.001
Local																
Sem recorrência local																
Com recorrência local	0.675	0.585	0.779	0.000												
Regional																
Sem recorrência regional																
Com recorrência regional	0.631	0.545	0.732	0.000												
Distal																
Sem recorrência distal																
Com recorrência distal	0.676	0.588	0.777	0.000												

LEGENDA: SOBREVIVÊNCIA GLOBAL (SG); SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA LOCAL (SLRL); SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA REGIONAL (SLRR); e SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECURRENCIA DISTAL (SLRD).

## 6 DISCUSSÃO

O câncer de pâncreas apresenta uma letalidade alta, sendo a causa de morte de 7.885 pacientes dessa coorte, que representou 76,7% dos indivíduos afetados. Durante os 20 anos do acompanhamento o tempo médio da sobrevida global foi de 2,4 anos, valor que retrata a agressividade desse tipo de tumor. No estudo de CARRATO *et al.* (2015) foi feita uma revisão sistemática avaliando o tempo de sobrevida e a qualidade de vida durante o câncer de pâncreas em pacientes do continente europeu envolvendo 91 estudos de coorte e resultados similares foram obtidos sendo descrito que a taxa de sobrevida variou de 2,4 meses a 5,7 meses, comprovando que mesmo evoluindo os protocolos de tratamento a patologia ainda leva muito pacientes afetados ao óbito, inclusive em países desenvolvidos (CARRATO *et al.*, 2015). A letalidade exacerbada se dá por 3 razões principais: primeiramente, os fatores de risco que envolvem o aparecimento e piora relacionado à doença ainda não são bem esclarecidos; segundo, devido aos sintomas estarem relacionados ao agravamento da patologia no organismo a descoberta do tumor é tardia; por último, a lacuna que existe para protocolos mundiais padronizados para o diagnóstico de massas tumorais sugestivas para o câncer de pâncreas (BARDEESY; DEPINHO, 2002; ZHANG; SANAGAPALLI; STOITA, 2018; RAWLA; SUNKARA; GADUPUTI, 2019).

Os fatores prognósticos podem ser classificados em três categorias diferentes: fatores relacionados aos aspectos do paciente (faixa etária, sexo e escolaridade); fatores associados à patologia (método diagnóstico, morfologia e estágio clínico); e fatores relacionados ao tratamento (tipo de tratamento e recorrências), associando-os à SG, sobrevida livre de recidiva local (SLRL), sobrevida livre de recidiva regional (SLRR) e sobrevida livre de recidiva distal (SLRD). Levando em consideração os fatores prognósticos, os fatores associados à doença e ao tratamento são os que mais impactam no prognóstico relacionado à sobrevida. Em contrapartida, as características relacionadas aos pacientes aparentam estar ligadas intrinsecamente ao surgimento do câncer e à piora do quadro clínico do paciente. Resultados similares foram obtidos no estudo de TUSTUMI *et al.* (2016).

Conforme o avanço da idade foi constatado um pior prognóstico de SG, SLRL, SLRR e SLRD. No estudo de WAHUTU (2016), no estado de *Oklahoma* nos Estados Unidos da América, que avaliou 6.291 pacientes com câncer de pâncreas que tiveram o acompanhamento feito por 15 anos (1997 - 2012), verificou-se, utilizando modelo de regressão de Cox, que quanto maior a idade maior a chance de obter um pior prognóstico de sobrevida (WAHUTU *et al.*, 2016). O câncer de pâncreas é uma patologia predominante em idade avançada e baixa prevalência nas primeiras 3 décadas de vida (MIDHA; CHAWLA; GARG, 2016) esse tipo de câncer e todos os outros cânceres são comumente relacionados à idade avançada (faixa etária de 40-80 anos), esse é um dos fatores causados pelo aumento de modificações genéticas em células de animais e humanos, fato que ocorre possivelmente pela maior exposição ou pelo maior tempo de exposição a agentes (endógenos ou exógenos) que aumentem a gênese de células cancerígenas (HARMAN, 1956; DEPINHO, 2000).

A distribuição entre os pacientes do sexo masculino e feminino que apresentaram tumor de pâncreas foi muito similar, resultado condizente com os achados na literatura (LUKE *et al.*, 2009; DUMBRAVA *et al.*, 2018; HENSON *et al.*, 2018). Contudo, em nosso estudo, o sexo masculino foi associado a um pior prognóstico de SG, SLRL, SLRR e SLRD. Números similares foram obtidos em um estudo realizado em Taiwan, em uma coorte de 18.320 pacientes acometidos com câncer de pâncreas em um tempo de acompanhamento de 11 anos (2010-2013), onde os pacientes do sexo masculino também apresentaram ligação estatística ao pior prognóstico de sobrevivência (CHANG *et al.*, 2018). Os cânceres levam consideravelmente mais pacientes do sexo masculino ao óbito, inclusive o câncer de pâncreas (COOK *et al.*, 2011). A diferença entre a mortalidade no sexo masculino e feminino está ligada a fatores intrínsecos específicos de cada sexo sendo apontados como possivelmente os mecanismos mais plausíveis: a diferença na expressão de enzimas antioxidantes e na taxa de renovação dessas enzimas, diferenças relacionadas à imunidade, diferença em expressão de genes e antigamente acreditava-se que as particularidades hormonais ligadas a cada um dos sexos pudessem afetar o risco de câncer de pâncreas, entretanto



(MIDHA *et al.*, 2016) relata em seu estudo que os fatores sexuais não demonstram diferença significativa na taxa de incidência de câncer de pâncreas, ressaltando que os fatores ambientais e genéticos podem ter um papel mais decisivo no aparecimento da patologia. No estudo de PERICLEOUS *et al.* (2014) foi constatado que os fatores comportamentais ligados à dieta também são um fator importante para o aumento da incidência do câncer de pâncreas, intrínseco a cada sexo, por exemplo: o consumo aumentado de álcool – no estudo de KORC *et al.* (2017) é demonstrado que ainda não há relação entre a abstinência do álcool com a taxa de incidência, porém sabe-se que o álcool aumenta a chance de pancreatite aguda e essa eleva a possibilidade de casos de câncer de pâncreas –, tabagismo – o tabagismo resulta em várias mudanças histológicas que culminam em um aumento proporcional no aumento da taxa de incidência do câncer de pâncreas –, dieta rica em alimentos não integrais, rica em gorduras, dieta desbalanceada de vitaminas e minerais (PROTEGGENTE *et al.*, 2002; BOUMAN; HEINEMAN; FAAS, 2005; HIGDON; FREI, 2005; RINN; SNYDER, 2005; BOTTARELLI *et al.*, 2007; ELLEGREN; PARSCH, 2007; CHANDANOS; LAGERGREN, 2008; KENNELLY *et al.*, 2008; OBER; LOISEL; GILAD, 2008; KORC *et al.*, 2017).

Para o nível de educação, os pacientes que obtiveram o pior prognóstico de SG, SLRL, SLRR e SLRD foram os pacientes com baixa escolaridade. Uma das possibilidades para explicar esse fato é que os pacientes com nível educacional baixo em geral também têm baixo nível econômico, sendo residentes em locais com difícil acesso a níveis básicos de saúde, isso acarreta em dificuldade no diagnóstico da patologia e conseqüentemente aumenta consideravelmente a mortalidade (NIESSEN *et al.*, 2018). No estudo de SHAPIRO *et al.* (2016) o baixo nível socioeconômico apresentou ligação estatística a tumores em estágios mais avançados da patologia e concomitantemente a um atraso para começar o tratamento, em específico para a realização da cirurgia, diminuindo a sobrevivência dos pacientes com câncer de pâncreas (SHAPIRO *et al.*, 2016). Para MILLS (2017) a incidência de casos de câncer pancreático apresentou uma taxa duas vezes menor para pacientes com grau de formação universitário (MILLS *et al.*, 2017).

O diagnóstico realizado para a avaliação do: tipo, estágio, tamanho e

local do tumor muda de acordo com a clínica do paciente, sendo necessário em alguns casos o acréscimo de alguma associação de exame para melhor entendimento do caso específico da patologia no paciente, levando em consideração que a descoberta precoce aumenta a chance de sobrevida do paciente (AMICO *et al.*, 2008). Em nosso estudo o tipo de diagnóstico usado para a avaliação do paciente não é especificado na base de dados, entretanto, os resultados demonstram que as maiores taxas de sobrevida são alcançadas pelos pacientes onde o diagnóstico usado são aqueles com confirmação microscópica, com média de sobrevida de 2,7 anos. No estudo de HEINRICH *et al.* que envolveu 59 indivíduos com suspeição de adenocarcinoma de pâncreas foram realizados os seguintes exames de diagnóstico: Ca 19-9, laparoscopia, radiografia de tórax, ecoendoscopia, CT com PET e CT de abdômen com múltiplos detectores, sendo que a PET associada à CT demonstrou a presença de metástase em 13 dos 16 indivíduos, enquanto os outros exames mostravam normalidade nos resultados e ausência de metástase (HEINRICH *et al.*, 2005). Isso demonstra a importância do método diagnóstico nos pacientes com câncer pancreático, inclusive da incorporação de métodos mais avançados e mais específicos para o diagnóstico nos sistemas de saúde. Os tumores do trato gastrointestinal têm alta taxa de recidiva ou metástase, inclusive para os pacientes submetidos à cirurgia de ressecção, e por consequência sua sobrevida será diminuída. Por isso, o tipo de diagnóstico tem grande valia para o desfecho do paciente, principalmente se esse leva à descoberta precoce do tumor, podendo inclusive determinar um tratamento mais específico. Também, um fator determinante para esse paciente será o acompanhamento (FLETCHER *et al.*, 2002; LINHARES; VALADÃO, 2006; YOKOYAMA *et al.*, 2007; ALMEIDA; NIGRE; JÚNIOR, 2010; OURÔ; TARÉ; MONIZ, 2011).

Em relação à morfologia foi visto um pior prognóstico para SG, SLRL, SLRR e SLRD para pacientes acometidos com adenocarcinoma quando comparados com pacientes com carcinoma neuroendócrino. Esses resultados são compatíveis com os obtidos no estudo de YADAV *et al.* (2018) que demonstrou, em uma análise de correlação retrospectiva envolvendo 57.688 pacientes com câncer de pâncreas acompanhados por oito anos, os cálculos

de regressão de COX mostraram que a morfologia de adenocarcinoma estava ligada ao pior prognóstico de sobrevivência quando comparada com carcinoma neuroendócrino (YADAV; SHARMA; ZAKALIK, 2018). No estudo de CHANG *et al.* (2018) envolvendo uma coorte de 18.320 pacientes com câncer pancreático foram encontrados resultados similares, na sobrevida em cinco anos pacientes acometidos com a morfologia de adenocarcinoma obtiveram um pior prognóstico em comparação com pacientes com carcinoma neuroendócrino e outras morfologias, como: linfoma, endocrinomas e sarcoma (CHANG *et al.*, 2018). Os fatores que fazem a diferença nos dois quesitos, sobrevida e prognóstico, entre as duas formas morfológicas de carcinoma neuroendócrino e adenocarcinoma são possivelmente fatores ligados à biologia celular intrínseca de cada tumor. No câncer de pâncreas quando comparadas as morfologias de adenocarcinoma pancreático e carcinoma pancreático neuroendócrino os fatores que aumentam a dificuldade para o diagnóstico em estágios menos avançados do adenocarcinoma pancreático é o maior grau de proliferação estromal, associado a um microambiente tumoral hipóxico e a diminuição da vascularização local. As duas morfologias podem obstruir a administração de medicamentos, resultando no favorecimento da resistência ao tratamento (COUVELARD *et al.*, 2005; FEIG *et al.*, 2012). Por isso, o câncer pancreático é geralmente um tumor silencioso, que varia entre sem sintomas ou apresentando sintomas leves (VAN KOUWEN *et al.*, 2005).

Um dos fatores que leva a um pior prognóstico para SG, SLRL, SLRR e SLRD é ter o diagnóstico por meios não microscópicos no câncer de pâncreas. Uma das explicações é que métodos como os dispositivos móveis auxiliares microscópicos, p. ex.: a Endomicroscopia Confocal por Punção Ecoguiada (n-CLE, do inglês *Needle-Based Confocal Endoscopy-Microscopy*), que consiste em uma sonda passada por uma agulha e auxilia a visualização do tecido neoplásico a nível microscópico e em tempo real, habilitando a possibilidade de biopsia ótica, fato que ajuda na descoberta da patologia em sua etapa microscópica (NEUZILLET *et al.*, 2018), geralmente associado a um estágio mais precoce da doença, esse fato auxilia para o início do tratamento de forma mais agilizada e isso aumenta o tempo de sobrevida dos pacientes. Uma das melhorias buscadas em relação ao diagnóstico dos pacientes com câncer de

pâncreas é a pesquisa de sinalizadores, marcadores e ou citosinas que auxiliam na detecção do tumor, por exemplo o carboidrato CA 19-9 (do inglês, *carbohydrate antigen 19-9*) é expresso e produzido de forma exacerbada, sintetizado em células pancreáticas humanas normais e ductais biliares e pelo epitélio do trato gastrointestinal em geral, sua concentração aumentada está altamente relacionada a casos de câncer, sendo um método altamente validado e usado na prática clínica (SCARA; BOTTONI; SCATENA, 2015), por isso, é um antígeno já listado como fator de diagnóstico em várias diretrizes (DUCREUX *et al.*, 2015; NEUZILLET *et al.*, 2018; O'REILLY *et al.*, 2018; TEMPERO, 2019) Alguns novos protocolos de diagnóstico associam o CA 19-9 com outros marcadores sanguíneos, como o miR-16 e miR-196 a fim de aumentar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico, com isso o diagnóstico aumenta a precisão, até mesmo na fase precoce da patologia (LLACH; CARBALLAL; MOREIRA, 2020).

Do total de pacientes 46,9% (n = 4.817) obteve diagnóstico em uma fase avançada da doença, no estágio IV. Um dos fatores associados ao pior prognóstico de SG foi o diagnóstico em uma fase avançada da doença e a existência de alguma espécie de recidiva do tumor (local, regional e distal). Por apresentar uma taxa de letalidade elevada e baixíssima sobrevida, esses números não são inesperados, pois como já foi mencionado seus sintomas demoram muito a aparecer, dificultando o diagnóstico precoce da doença, e ao chegar o paciente já está no estágio avançado; outro fator que contribui para esses resultados é a falta de diretrizes internacionais padronizadas para a condução da patologia (KAMISAWA *et al.*, 2016). Os resultados desse estudo vão de encontro aos encontrados na literatura em estudos de coorte que avaliaram indivíduos com câncer pancreático (KATZ *et al.*, 2012).

Os resultados de nosso estudo demonstram que a cirurgia foi um fator prognóstico positivo importante para o ganho de SG, SLRL, SLRR e SLRD nos estágios iniciais da doença (estágio zero e estágio I). Quando analisados os estágios mais avançados (estágios II, III e IV), a associação cirurgia + quimioterapia + radioterapia foram as estratégias terapêuticas mais favoráveis para o ganho de sobrevida na patologia. Em concordância com os resultados achados na revisão sistemática com meta-análise realizada por REN (2019) a

cirurgia foi um recurso terapêutico favorável por si só nos estágios iniciais da doença ressecável, não tendo sido encontradas disparidades significativas entre o uso da cirurgia isolada em paralelo com a cirurgia em conjunto com um tratamento neoadjuvante (REN *et al.*, 2019). Para o tratamento ainda em fase inicial da patologia, o estudo de revisão sistemática e meta-análise de WAN *et al.* (2018) demonstrou que o uso do medicamento metformina como tratamento adjuvante obteve resultados favoráveis para o aumento de sobrevida global quando associado à cirurgia (WAN *et al.*, 2018). Uma das explicações para a associação da metformina como tratamento adjuvante no câncer pancreático é a diminuição da evolução do quadro clínico do paciente para o diabetes, pois o pâncreas modula a produção e liberação de hormônios que regulam a glicose sanguínea no organismo, sendo umas das patologias mais associadas à piora do câncer de pâncreas (TORIOLA *et al.*, 2014). A associação de tratamentos (cirurgia + radioterapia + quimioterapia), em nosso estudo, demonstrou uma melhora no ganho de sobrevida global, resultado condizente à literatura, no estudo de revisão sistemática e meta-análise de RANGARAJAN *et al.* (2019), os autores mostraram que o uso de quimioterapia neoadjuvante em associação com cirurgia ou radioterapia, em pacientes com câncer pancreático, auxilia o quadro clínico para o ganho de sobrevida (RANGARAJAN *et al.*, 2019). Atualmente, um dos tratamentos mais utilizados, para os casos de câncer pancreático localmente avançado é o esquema quimioterápico FOLFIRINOX e algumas revisões sistemáticas apontaram seu benefício para o ganho de sobrevida global (ROMBOUTS *et al.*, 2016). Por sua agressividade e descoberta tardia o câncer pancreático reduz a probabilidade de remissão e cura do paciente reduzindo o tratamento do paciente aos cuidados paliativos (AMERICAN CANCER SOCIETY (B), 2021).

Por ser uma base de dados secundária algumas informações na base de dados apresentam lacunas e seria ideal que essas lacunas fossem mais discriminadas, para melhoria da qualidade da amostra, entretanto, pela característica do tipo de base, não há como interferir na coleta, uma vez que ela já foi feita. Na base de dados em relação ao nível de escolaridade não há informações sobre até que ano o paciente cursou no ensino fundamental ou médio, ou ainda, no ensino superior, além disso, o número de pacientes com a

escolaridade não informada é muito alto, o que impacta na análise do fator prognóstico.

Também não há, na base de dados, informações relacionadas aos tratamentos utilizados pelo paciente, dimensão da cirurgia, se foi inserido tratamento neoadjuvante, tratamento neoadjuvante utilizado, se foi administrado quimioterápico e qual foi, etc. Essas informações ajudariam na avaliação dos melhores tratamentos para o câncer pancreático.

A base de dados funciona com a inserção de informações sobre o tumor, tipo de terapia utilizada e como o paciente reage ao tratamento, por isso a coleta de dados é demorada e dificultada, esses dados levam no mínimo seis meses para serem inseridos e chegar até a base de dados, podendo levar até 4 anos para firmar a informação relacionada a um ano, então esses dados são precisos até 2015. Apesar de gerar dados com maior qualidade e precisão, resulta em uma lacuna e atraso da informação na base de dados.

Além de todas as informações ausentes supracitadas, um dado importante que ajudaria na montagem de perfil do paciente e na avaliação do sistema de saúde, em todos os seus níveis, seria a apresentação do dado de local de residência do paciente: estado e cidade, pois a mobilidade entre cidades e estados, para fins de saúde, junto ao fato do estado de São Paulo ter grande aporte financeiro para saúde e, concomitantemente, grandes centros hospitalares, são motivos que geram uma grande e importante lacuna para a base de dados. A adição dessas características, na base de dados, também contribuiria para o conhecimento mais apurado para a melhor qualidade do cuidado nos serviços de saúde.

O estudo dá vazão para informações importantes para todos os níveis da cadeia de serviços em saúde. Os índices encontrados são condizentes com a realidade de outros estudos ao redor do mundo, sendo assim são aplicáveis à realidade local e poderiam guiar a escolha do médico especialista e da equipe do serviço de saúde, visando o melhor tratamento, em todos os estágios, a fim de aumentar a sobrevida do paciente.

Para a análise de covariância foi usado o critério hierárquico, que é um critério baseado na importância de cada variável, tendo sido priorizadas as

variáveis mais importantes. Em relação ao controle de viés, parte deles são intrínsecos à base de dados e nada pode ser feito para alterar, por exemplo: os dados não informados ou não discriminados.

## 7 CONCLUSÃO

Por apresentar uma progressão rápida o câncer pancreático é uma patologia muito preocupante, pois sua progressão acelerada influencia de forma direta a taxa de sobrevida global nos indivíduos acometidos com o tumor. Os fatores que levaram a um pior prognóstico foram: idade avançada, ser do sexo masculino, ter baixa escolaridade, ser diagnosticado com recursos auxiliares não microscópicos, apresentar morfologia de neoplasia maligna e estágios mais avançados da doença. Os indivíduos com o melhor prognóstico foram os: mais jovens, ser do sexo feminino, com graduação universitária, que receberam o diagnóstico com métodos microscópicos, apresentar morfologia do carcinoma neuroendócrino e estágios iniciais da doença. Sobre os métodos terapêuticos, pôde-se concluir que a cirurgia é uma importante ferramenta para auxiliar o tratamento a fim de aumentar a sobrevida global nos estágios iniciais da doença; e cirurgia com suas combinações com quimioterapia, radioterapia e outras combinações de tratamento para, em casos mais avançados para aumentar a eficácia do tratamento de escolha.



## REFERÊNCIAS

ADRIANO, D. L.; ANTUNES, M. D. O. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO. v. Bibliotecas Digital do Exército, 2019.

ALMEIDA, É. D.; NIGRE, L. B.; JÚNIOR, S. D. B. Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST): Relato de Caso e Revisão da Literatura. **Revista De Saúde**, v. 1 (2), p. 19-30, 2010.

AMERICAN CANCER SOCIETY (A) **Signs and Symptoms of Pancreatic Cancer**. Disponível em: < [https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html#written\\_by](https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html#written_by) >. Acesso em: 29/01/2021 2021.

AMERICAN CANCER SOCIETY (B). **Cancer Facts & Figures 2016**. Disponível em: < <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html> >. Acesso em: 29/01/2021 2021.

AMICO, E. C.; BARRETO, É. J. S. D. S.; DANTAS-FILHO, A. M.; ARAÚJO-FILHO, I. Diagnosis, staging and treatment of pancreatic adenocarcinoma. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 21, n. 4, p. 192-200, 2008.

ANDERSEN, P. K.; BORGAN, O.; GILL, R. D.; KEIDING, N. **Statistical models based on counting processes** 1. ed. New York, USA: Springer-Verlag New York, 1993.

ARTALE, S.; GIANNETTA, L.; CERIA, G.; MAGGIONI, D.; PEDRAZZOLI, P.; SCHIAVETTO, I.; NAPOLITANO, M.; VERONESE, S.; BRAMERIO, E.; GAMBACORTA, M.; VANZULLI, A.; PISCONTI, S.; PUGLIESE, R.; SIENA, S. Treatment of metastatic neuroendocrine carcinomas based on WHO classification. **Anticancer Res**, v. 25, n. 6C, p. 4463-9, 2005.

BALCI, N. C.; PERMAN, W. H.; SAGLAM, S.; AKISIK, F.; FATTAHI, R.; BILGIN, M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas. **Top Magn Reson Imaging**, v. 20, n. 1, p. 43-7, 2009.

BARDEESY, N.; DEPINHO, R. A. Pancreatic cancer biology and genetics. **Nat Rev Cancer**, v. 2, n. 12, p. 897-909, 2002.

BASSAN, A. F.; PISANI, L.; KALIL, M. S.; DONCATTO, V.; TONETO, M. G. Câncer da cabeça de pâncreas. **Acta méd. (Porto Alegre)** v. 38, 2017.

BITTENCOURT, C. P.; ABREU, M. C.; SOUZA, T. D. F.; HOT, A. D.; PARTATA, A. K. TABAGISMO E SUA RELAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER. **Revista Científica do ITPAC**, v. 10, n. 1, p. 13-18, 2017.

BOTELHO, F. S., C.; CRUZ, F. Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevivência. **Acta Urol**, v. 26, n. 4, p. p. 33–38, 2009.

BOTTARELLI, L.; AZZONI, C.; NECCHI, F.; LAGRASTA, C.; TAMBURINI, E.; D'ADDA, T.; PIZZI, S.; SARLI, L.; RINDI, G.; BORDI, C. Sex chromosome alterations associate with tumor progression in sporadic colorectal carcinomas. **Clin Cancer Res**, v. 13, n. 15 Pt 1, p. 4365-70, 2007.

BOUMAN, A.; HEINEMAN, M. J.; FAAS, M. M. Sex hormones and the immune response in humans. **Hum Reprod Update**, v. 11, n. 4, p. 411-23, 2005.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. D. R. Survival analysis techniques. **Cad Saude Publica**, v. 18, n. 3, p. 579-94, 2002.

CARRATO, A.; FALCONE, A.; DUCREUX, M.; VALLE, J. W.; PARNABY, A.; DJAZOULI, K.; ALNWICK-ALLU, K.; HUTCHINGS, A.; PALASKA, C.; PARTHENAKI, I. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. **J Gastrointest Cancer**, v. 46, n. 3, p. 201-11, 2015.

CASTILLO, C. R. B. **CANCER DE PANCREAS** Servicio de Cirugía digestiva alta. Disponível em: < <https://cirugiasanborja.cl/wp-content/uploads/2019/06/13.-Cancer-de-pancreas.pdf> >. Acesso em: 01/08/2021 12. GUÍA CÂNCER DE PÁNCREAS.

CHANDANOS, E.; LAGERGREN, J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. **Eur J Cancer**, v. 44, n. 16, p. 2397-403, 2008.

CHANG, J. S.; CHEN, L. T.; SHAN, Y. S.; CHU, P. Y.; TSAI, C. R.; TSAI, H. J. The incidence and survival of pancreatic cancer by histology, including rare

subtypes: a nation-wide cancer registry-based study from Taiwan. **Cancer Med**, v. 7, n. 11, p. 5775-5788, 2018.

CHEN, G.; GUO, G.; ZHOU, X.; CHEN, H. Potential mechanism of ferroptosis in pancreatic cancer. **Oncol Lett**, v. 19, n. 1, p. 579-587, 2020.

CLARK, T. G.; BRADBURN, M. J.; LOVE, S. B.; ALTMAN, D. G. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. **Br J Cancer**, v. 89, n. 2, p. 232-8, 2003.

COOK, M. B.; MCGLYNN, K. A.; DEVESA, S. S.; FREEDMAN, N. D.; ANDERSON, W. F. Sex disparities in cancer mortality and survival. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n. 8, p. 1629-37, 2011.

COSTA, G. J.; MELLO, M. J. G.; BERGMANN, A.; FERREIRA, C. G.; THULER, L. C. S. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. **J Bras Pneumol**, v. 46, n. 1, p. e20180251, 2020.

COUVELARD, A.; O'TOOLE, D.; TURLEY, H.; LEEK, R.; SAUVANET, A.; DEGOTT, C.; RUSZNIEWSKI, P.; BELGHITI, J.; HARRIS, A. L.; GATTER, K.; PEZZELLA, F. Microvascular density and hypoxia-inducible factor pathway in pancreatic endocrine tumours: negative correlation of microvascular density and VEGF expression with tumour progression. **Br J Cancer**, v. 92, n. 1, p. 94-101, 2005.

COX, D. R. Analysis of survival data. **Chapman and Hall/CRC**, 2018.

COX, D. R.; OAKES, D. **Analysis of Survival Data** 1<sup>a</sup>. ed. Boca Raton, Florida, USA: Chapman and Hall/CRC, 1984.

DE BRAUD, F.; CASCINU, S.; GATTA, G. Cancer of pancreas. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 50, n. 2, p. 147-155, 2004.

DEPINHO, R. A. The age of cancer. **Nature**, v. 408, n. 6809, p. 248-54, 2000.

DINMOHAMED, A. G.; VISSER, O.; VERHOEVEN, R. H. A.; LOUWMAN, M. W. J.; VAN NEDERVEEN, F. H.; WILLEMS, S. M.; MERKX, M. A. W.; LEMMENS, V.; NAGTEGAAL, I. D.; SIESLING, S. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. **Lancet Oncol**, v. 21, n. 6, p. 750-751, 2020.

DUCREUX, M.; CUHNA, A. S.; CAMELLA, C.; HOLLEBECQUE, A.; BURTIN, P.; GOERE, D.; SEUFFERLEIN, T.; HAUSTERMANS, K.; VAN LAETHEM, J. L.; CONROY, T.; ARNOLD, D.; COMMITTEE, E. G. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 26 Suppl 5, p. v56-68, 2015.

DUMBRAVA, M. I.; BURMEISTER, E. A.; WYLD, D.; GOLDSTEIN, D.; O'CONNELL, D. L.; BEESLEY, V. L.; GOODEN, H. M.; JANDA, M.; JORDAN, S. J.; MERRETT, N. D.; PAYNE, M. E.; WATERHOUSE, M. A.; NEALE, R. E. Chemotherapy in patients with unresected pancreatic cancer in Australia: A population-based study of uptake and survival. **Asia Pac J Clin Oncol**, v. 14, n. 4, p. 326-336, 2018.

ELLEGREN, H.; PARSCH, J. The evolution of sex-biased genes and sex-biased gene expression. **Nat Rev Genet**, v. 8, n. 9, p. 689-98, 2007.

EMA. **Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man** 2013.

EMURA, T.; SHIU, S.-K. Estimation and Model Selection for Left-truncated and Right-censored Lifetime Data with Application to Electric Power Transformers Analysis. **Communications in Statistics—Simulation and Computation**, v. 45:, p. 3171–3189, 2016.

ESPINDOLA, L. M. D. D.; MOTA, A.; GOMES, E. A. P.; CAMPOS, O. A. M. D.; SCHNEIDER, I. J. C. Two year survival of patients affected by pancreatic cancer and survival associated factors. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, 2013.

FARIS, J. E. *et al.* FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. **Oncologist**, v. 18, n. 5, p. 543-8, 2013.

FEIG, C.; GOPINATHAN, A.; NEESSE, A.; CHAN, D. S.; COOK, N.; TUVESON, D. A. The pancreas cancer microenvironment. **Clin Cancer Res**, v. 18, n. 16, p. 4266-76, 2012.

FERRONE, C. R.; FINKELSTEIN, D. M.; THAYER, S. P.; MUZIKANSKY, A.; FERNANDEZ-DELCASTILLO, C.; WARSHAW, A. L. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 18, p. 2897-902, 2006.

FLETCHER, C. D.; BERMAN, J. J.; CORLESS, C.; GORSTEIN, F.; LASOTA, J.; LONGLEY, B. J.; MIETTINEN, M.; O'LEARY, T. J.; REMOTTI, H.; RUBIN, B.

P.; SHMOOKLER, B.; SOBIN, L. H.; WEISS, S. W. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. **Hum Pathol**, v. 33, n. 5, p. 459-65, 2002.

FOSP. **Registro Hospitalar de Câncer de São Paulo: Análise dos dados e indicadores de qualidade 2020.**

FUJIMURA, I. Icterícias cirúrgicas. **Revista de Medicina**, v. 49, n. 1, p. 16-31, 1965.

GIRARDI, D. D. M.; FERNANDES, G. D. S.; IZETTI, P.; VILELA, R.; DIB, L. CÂNCER DE PÂNCREAS. In: (Ed.). **DIRETRIZES ONCOLÓGICAS**. 3<sup>a</sup>, 2019. GOMES, D. S. J.; SOUSA, J. A. D.; PEREIRA, M. G. L.; WALFREDO, J. V. F.; SILVA, C. D. A.; GUEDES, M. A. B.; RODRIGUES, N. L. D. A.; BENTES, J. P. S.; LIMA, J. P. M.; PANTOJA, C. V. D. M. MORTALIDADE POR NEOPLASIA MALIGNA DE PÂNCREAS AO LONGO DE UMA DÉCADA NO BRASIL. In: OLIVEIRA, P. D. A. C. D. (Ed.). **Medicina: Elevados Padrões de Desempenho Técnico e Ético**. 1. Ponta Grossa: Atena, v.1, 2020. cap. 17, p.88-94. ISBN 978-65-5706-570-9.

GUMZ, B.; SEIDLER, H. B. K. TUMORES NEUROENDÓCRINOS. In: (Ed.). **DIRETRIZES ONCOLÓGICAS**. 2<sup>a</sup>, v.2, 2018. cap. 33, p.539-555. HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **J Gerontol**, v. 11, n. 3, p. 298-300, 1956.

HARRIS, E. K.; ALBERT, A. **Survivorship analysis for clinical studies** ed. New York, NY, USA: CRC Press, 1990.

HEINRICH, S.; GOERRES, G. W.; SCHAFFER, M.; SAGMEISTER, M.; BAUERFEIND, P.; PESTALOZZI, B. C.; HANY, T. F.; VON SCHULTHESS, G. K.; CLAVIEN, P. A. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. **Ann Surg**, v. 242, n. 2, p. 235-43, 2005.

HENSON, K. E.; FRY, A.; LYRATZOPOULOS, G.; PEAKE, M.; ROBERTS, K. J.; MCPHAIL, S. Sociodemographic variation in the use of chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IV lung, oesophageal, stomach and pancreatic cancer: evidence from population-based data in England during 2013-2014. **Br J Cancer**, v. 118, n. 10, p. 1382-1390, 2018.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Is there a gender difference in the effect of antioxidants on cancer risk? **Br J Nutr**, v. 94, n. 2, p. 139-40, 2005.

HUMPHRIS, J. L.; CHANG, D. K.; JOHNS, A. L.; SCARLETT, C. J.; PAJIC, M.; JONES, M. D.; COLVIN, E. K.; NAGRAL, A.; CHIN, V. T.; CHANTRILL, L. A.; SAMRA, J. S.; GILL, A. J.; KENCH, J. G.; MERRETT, N. D.; DAS, A.; MUSGROVE, E. A.; SUTHERLAND, R. L.; BIANKIN, A. V.; NETWORK, N. S. W. P. C. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. **Ann Oncol**, v. 23, n. 7, p. 1713-22, 2012.

INCA. **Câncer de pâncreas 2020**.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tipos de Câncer: Câncer de pâncreas**. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pancreas> >. Acesso em: 22/01/2020 2020.

KAMISAWA, T.; WOOD, L. D.; ITOI, T.; TAKAORI, K. Pancreatic cancer. **Lancet**, v. 388, n. 10039, p. 73-85, 2016.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. **AMERICAN STATISTICAL ASSOCIATION JOURNAL**, v. 53, n. 282, p. 457-481, 1958.

KATZ, M. H.; HU, C. Y.; FLEMING, J. B.; PISTERS, P. W.; LEE, J. E.; CHANG, G. J. Clinical calculator of conditional survival estimates for resected and unresected survivors of pancreatic cancer. **Arch Surg**, v. 147, n. 6, p. 513-9, 2012.

KENNELLY, R.; KAVANAGH, D. O.; HOGAN, A. M.; WINTER, D. C. Oestrogen and the colon: potential mechanisms for cancer prevention. **Lancet Oncol**, v. 9, n. 4, p. 385-91, 2008.

KIM, D. W.; KIM, H. J.; KIM, K. W.; BYUN, J. H.; SONG, K. B.; KIM, J. H.; HONG, S. M. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour. **Eur Radiol**, v. 25, n. 5, p. 1375-83, 2015.

KORC, M.; JEON, C. Y.; EDDERKAOUI, M.; PANDOL, S. J.; PETROV, M. S.; CONSORTIUM FOR THE STUDY OF CHRONIC PANCREATITIS, D.; PANCREATIC, C. Tobacco and alcohol as risk factors for pancreatic cancer. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 31, n. 5, p. 529-536, 2017.

LEE, E. T.; WANG, J. W. **Statistical Methods for Survival Data Analysis 3**. ed. Hoboken, New Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2003.

LI, D. Diabetes and pancreatic cancer. **Mol Carcinog**, v. 51, n. 1, p. 64-74, 2012.

LINHARES, E.; VALADÃO, M. Update in GIST. **Journal of The Brazilian College of Surgeons**, v. 33, n. 1, p. 51-54, 2006.

LLACH, J.; CARBALLAL, S.; MOREIRA, L. Familial Pancreatic Cancer: Current Perspectives. **Cancer Manag Res**, v. 12, p. 743-758, 2020.

LOGSDON, C. D.; JI, B. The role of protein synthesis and digestive enzymes in acinar cell injury. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 10, n. 6, p. 362-70, 2013.

LOWENFELS, A. B.; MAISONNEUVE, P. Risk factors for pancreatic cancer. **J Cell Biochem**, v. 95, n. 4, p. 649-56, 2005.

LUKE, C.; PRICE, T.; KARAPETIS, C.; SINGHAL, N.; RODER, D. Pancreatic cancer epidemiology and survival in an Australian population. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 10, n. 3, p. 369-74, 2009.

MACHADO, K. K.; KATZ, A.; BUYSE, M.; SAAD, E. D. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, p. 514-516, 2010.

MAKADY, A.; DE BOER, A.; HILLEGE, H.; KLUNGEL, O.; GOETTSCH, W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. **Value Health**, v. 20, n. 7, p. 858-865, 2017.

MAROTTI, M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, p. 477-478, 2007.

MARTINELLI, A. L. C. Icterícia. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 37, p. 246-252, 2004.

MIDHA, S.; CHAWLA, S.; GARG, P. K. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. **Cancer Lett**, v. 381, n. 1, p. 269-77, 2016.

MILLER, R. G. J. **Survival analysis**. 2. ed. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, 2011.

MILLS, K.; BIRT, L.; EMERY, J. D.; HALL, N.; BANKS, J.; JOHNSON, M.; LANCASTER, J.; HAMILTON, W.; RUBIN, G. P.; WALTER, F. M. Understanding symptom appraisal and help-seeking in people with symptoms suggestive of pancreatic cancer: a qualitative study. **BMJ Open**, v. 7, n. 9, p. e015682, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **ABC DO CÂNCER - ABORDAGENS BÁSICAS PARA O CONTROLE DO CÂNCER**. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Rio de Janeiro 2011.

MIOT, H. A. Análise de sobrevivência em estudos clínicos e experimentais. **Jornal vascular brasileiro**, 2017.

MONTENEGRO, R., JR.; CHAVES, M.; FERNANDES, V. FISIOLÓGIA PANCREÁTICA: PÂNCREAS ENDÓCRINO. In: (Ed.). **Sistema digestório: integração básico-clínica**, 2016. cap. 20, p.523 - 574.  
NASCIMENTO, D. W. R. D.; DUARTE, A. C. D. S. F.; LISBOA, A. P. R. D. A.; CARVALHO, M. D. S. D. N.; DUARTE, A. K. D. S. F.; VASCONCELOS, F. D. S. D.; NETO, R. P. D. S.; FILHO, E. M. T. Epidemiological profile of hospitalizations for malignant pancreatic neoplasia in the last 5 years in Brazil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, p. 75466-75477, 2020.

NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F. D. Different research designs and their characteristics in intensive care. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. v. 28, n. n. 3, p. p. 256–260, 2016.

NEUZILLET, C. *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**, v. 50, n. 12, p. 1257-1271, 2018.

NIESSEN, L. W.; MOHAN, D.; AKUOKU, J. K.; MIRELMAN, A. J.; AHMED, S.; KOEHLMOOS, T. P.; TRUJILLO, A.; KHAN, J.; PETERS, D. H. Tackling socioeconomic inequalities and non-communicable diseases in low-income and middle-income countries under the Sustainable Development agenda. **Lancet**, v. 391, n. 10134, p. 2036-2046, 2018.

NUNES, G. M.; PAPACOSTA, N. G.; MOURA, J. S.; SANTOS, O. J. D. Management of pancreatic cystic lesions: A narrative review. **Electronic Journal Collection Health**, v. 12(7), p. 1-8, 2020.

O'REILLY, D. *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**, v. 18, n. 8, p. 962-970, 2018.



OBBER, C.; LOISEL, D. A.; GILAD, Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. **Nat Rev Genet**, v. 9, n. 12, p. 911-22, 2008.

OLIVEIRA, M. A.; VELLARDE, G. C.; SÁ, R. A. M. D. Understanding the clinical research III: cohort studies. **FEMINA**, v. 43, n. 3, p. 105-110, 2015.

OPAS. **Health Indicators. Conceptual and operational considerations.** CAPÍTULO 3: FONTES DE DADOS PARA ELABORAR INDICADORES DE SAÚDE. Washington, D.C: 47-49 p. 2018.

ORONSKY, B.; CARTER, C. A.; REID, T. R.; SCICINSKI, J.; ORONSKY, A.; LYBECK, M.; CAROEN, S.; STIRN, M.; ORONSKY, N.; LANGECKER, P. Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man--PFS2: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance. **Neoplasia**, v. 17, n. 9, p. 716-722, 2015.

OURÔ, S.; TARÉ, F.; MONIZ, L. ECTOPIA PANCREÁTICA. **Acta Med. Port.**, v. 24, n. 2, p. 361-366, 2011.

Pancreatic Cancer Treatment (Adult) (PDQ(R)): Patient Version. In: (Ed.). **PDQ Cancer Information Summaries**. Bethesda (MD), 2002.

PEREIRA, F. L.; VASQUES, F. T.; MORICZ, A.; CAMPOS, T.; PACHECO, A. M., JR.; SILVA, R. A. Correlation analysis between post-pancreatoduodenectomy pancreatic fistula and pancreatic histology. **Rev Col Bras Cir**, v. 39, n. 1, p. 41-7, 2012.

PEREIRA, A. R.; BRITO, L. D. S.; CALAZANS, L. C.; SILVA, M. L. D. P.; CRUZ, V. S. D.; ANTUNES, A. A. USO DE CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DE ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 3, 2020.

PERICLEOUS, M.; ROSSI, R. E.; MANDAIR, D.; WHYAND, T.; CAPLIN, M. E. Nutrition and pancreatic cancer. **Anticancer Res**, v. 34, n. 1, p. 9-21, 2014.

PROTEGGENTE, A. R.; ENGLAND, T. G.; REHMAN, A.; RICE-EVANS, C. A.; HALLIWELL, B. Gender differences in steady-state levels of oxidative damage to DNA in healthy individuals. **Free Radic Res**, v. 36, n. 2, p. 157-62, 2002.

RANGARAJAN, K.; PUCHER, P. H.; ARMSTRONG, T.; BATEMAN, A.; HAMADY, Z. Systemic neoadjuvant chemotherapy in modern pancreatic cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. **Ann R Coll Surg Engl**, v. 101, n. 7, p. 453-462, 2019.

RAWLA, P.; SUNKARA, T.; GADUPUTI, V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. **World J Oncol**, v. 10, n. 1, p. 10-27, 2019.

REBAZA VASQUEZ, S. Cáncer de páncreas. **Revista de Gastroenterología del Perú**, v. 36, p. 105-106, 2016.

REN, X.; WEI, X.; DING, Y.; QI, F.; ZHANG, Y.; HU, X.; QIN, C.; LI, X. Comparison of neoadjuvant therapy and upfront surgery in resectable pancreatic cancer: a meta-analysis and systematic review. **Onco Targets Ther**, v. 12, p. 733-744, 2019.

RINN, J. L.; SNYDER, M. Sexual dimorphism in mammalian gene expression. **Trends Genet**, v. 21, n. 5, p. 298-305, 2005.

RIVA, G.; PEA, A.; PILATI, C.; FIADONE, G.; LAWLOR, R. T.; SCARPA, A.; LUCHINI, C. Histo-molecular oncogenesis of pancreatic cancer: From precancerous lesions to invasive ductal adenocarcinoma. **World J Gastrointest Oncol**, v. 10, n. 10, p. 317-327, 2018.

ROMBOUTS, S. J.; WALMA, M. S.; VOGEL, J. A.; VAN RIJSSEN, L. B.; WILMINK, J. W.; MOHAMMAD, N. H.; VAN SANTVOORT, H. C.; MOLENAAR, I. Q.; BESSELINK, M. G. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. **Ann Surg Oncol**, v. 23, n. 13, p. 4352-4360, 2016.

ROSS, D. J.; MOHSENI FAR, Z.; KOERNER, S. K. Survival characteristics after neodymium: YAG laser photoresection in advanced stage lung cancer. **Chest**, v. 98, n. 3, p. 581-5, 1990.

SCARA, S.; BOTTONI, P.; SCATENA, R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. **Adv Exp Med Biol**, v. 867, p. 247-60, 2015.

SHAPIRO, M.; CHEN, Q.; HUANG, Q.; BOOSALIS, V. A.; YOON, C. H.; SAUND, M. S.; WHANG, E. E.; GOLD, J. S. Associations of Socioeconomic Variables With Resection, Stage, and Survival in Patients With Early-Stage Pancreatic Cancer. **JAMA Surg**, v. 151, n. 4, p. 338-45, 2016.

SILVA, C. T. R. D. C. E.; ANDRADE, G. F. D.; CARVA, J. P. A. M. P. D.; SARTORI, M. L.; CIPRIANO, M. B.; KARSTEN, J. INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS DE VIDA NO DESENCADEAMENTO DE CÂNCER DE PÂNCREAS. **Congresso de Iniciação Científica do UNIFASB**, v. 17, 2019.

SOLDAN, M. Pancreatic cancer screening. **Rev Col Bras Cir**, v. 44, n. 2, p. 109-111, 2017.

SULTANA, A.; SMITH, C. T.; CUNNINGHAM, D.; STARLING, N.; NEOPTOLEMOS, J. P.; GHANEH, P. Meta-Analyses of Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. **JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY**, v. 25, p. 2607-2615, 2007.

TEMPERO, M. A. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 17, n. 5.5, p. 603-605, 2019.

TORIOLA, A. T.; STOLZENBERG-SOLOMON, R.; DALIDOWITZ, L.; LINEHAN, D.; COLDITZ, G. Diabetes and pancreatic cancer survival: a prospective cohort-based study. **Br J Cancer**, v. 111, n. 1, p. 181-5, 2014.

TSAI, S.; GEORGE, B.; WITTMANN, D.; RITCH, P. S.; KREPLINE, A. N.; ALDAKKAK, M.; BARNES, C. A.; CHRISTIANS, K. K.; DUA, K.; GRIFFIN, M.; HAGEN, C.; HALL, W. A.; ERICKSON, B. A.; EVANS, D. B. Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer. **Ann Surg**, v. 271, n. 4, p. 740-747, 2020.

TUSTUMI, F.; KIMURA, C. M. S.; TAKEDA, F. R.; UEMA, R. H.; SALUM, R. A. A.; RIBEIRO-JUNIOR, U.; CECCONELLO, I. PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 29, p. 138-141, 2016.

USÓN JUNIOR, P. L. S.; FRANÇA, M. S.; RODRIGUES, H. V.; MACEDO, A. L. D. V.; GOLDENBERG, A.; SMALETZ, O.; ARMENTANO, D. P. D.; SIMON, S. D.; GANSL, R. C. Higher overall survival in metastatic pancreatic cancer: the impact of where and how treatment is delivered. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, p. 347-351, 2015.

VAN KOUWEN, M. C.; LAVERMAN, P.; VAN KRIEKEN, J. H.; OYEN, W. J.; JANSEN, J. B.; DRENTH, J. P. FDG-PET in the detection of early pancreatic cancer in a BOP hamster model. **Nucl Med Biol**, v. 32, n. 5, p. 445-50, 2005.

VELA, N.; DAVIS, L. E.; CHENG, S. Y.; HAMMAD, A.; LIU, Y.; KAGEDAN, D. J.; PASZAT, L.; BUBIS, L. D.; EARLE, C. C.; MYREHAUG, S.; MAHAR, A. L.; MITTMANN, N.; COBURN, N. G.; PANCREAS CANCER POPULATION OUTCOMES RESEARCH, G. Economic Analysis of Adjuvant Chemoradiotherapy Compared with Chemotherapy in Resected Pancreas Cancer. **Ann Surg Oncol**, v. 26, n. 13, p. 4193-4203, 2019.

VELLOSO, F. J.; SILVA, C. L. L. D.; CORREA, R. G.; SOGAYAR, M. C. Importância do microbioma para o pâncreas. In: (Ed.). **Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia**: Manole, 2017. cap. 27, VICENTE, E.; QUIJANO, Y. Have the current and promising therapeutic options changed the surgeon's role in the treatment of pancreatic cancer? **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, p. 1-3, 2017.

VIEIRA, A. C.; ALVARENGA, M. J.; SANTOS, J. C.; SILVA, A. M. Paraneoplastic jaundice and prostate cancer. **BMJ Case Rep**, v. 2017, 2017.

VINCENT, A.; HERMAN, J.; SCHULICK, R.; HRUBAN, R. H.; GOGGINS, M. Pancreatic cancer. **Lancet**, v. 378, n. 9791, p. 607-20, 2011.

VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCOCK, S. J.; GOTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P.; INITIATIVE, S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol**, v. 61, n. 4, p. 344-9, 2008.

WAHUTU, M.; VESELY, S. K.; CAMPBELL, J.; PATE, A.; SALVATORE, A. L.; JANITZ, A. E. Pancreatic Cancer: A Survival Analysis Study in Oklahoma. **J Okla State Med Assoc**, v. 109, n. 7-8, p. 391-398, 2016.

WAN, G.; SUN, X.; LI, F.; WANG, X.; LI, C.; LI, H.; YU, X.; CAO, F. Survival Benefit of Metformin Adjuvant Treatment For Pancreatic Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Cell Physiol Biochem**, v. 49, n. 3, p. 837-847, 2018.

WHO. **Cancer**. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> >. Acesso em: 17/02/2020

WU, E.; ZHOU, S.; BHAT, K.; MA, Q. CA 19-9 and pancreatic cancer. **Clin Adv Hematol Oncol**, v. 11, n. 1, p. 53-5, 2013.

XIANG, M.; HEESTAND, G. M.; CHANG, D. T.; POLLON, E. L. Neoadjuvant treatment strategies for resectable pancreas cancer: A propensity-matched analysis of the National Cancer Database. **Radiother Oncol**, 2020.

YADAV, S.; SHARMA, P.; ZAKALIK, D. Comparison of Demographics, Tumor Characteristics, and Survival Between Pancreatic Adenocarcinomas and Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Population-based Study. **Am J Clin Oncol**, v. 41, n. 5, p. 485-491, 2018.

YOKOYAMA, R. M.; NONOSE, R.; COSTA, J. F.; VALENCIANO, J. S. Tumor Estromal Gastrointestinal. **Rev. bras. videocir.**, v. 5, n. 2, p. 65 - 71, 2007.

YOUNG, J. L. The hospital-based cancer registry. **IARC scientific publications**, v. 95, p. p. 177–184, 1991.

ZANATTO, R. M.; SANTOS, G.; OLIVEIRA, J. C.; PRACUCHO, E. M.; NUNES, A. J. F.; LOPES-FILHO, G. J.; SAAD, S. S. IMPACT OF KRAS MUTATIONS IN CLINICAL FEATURES IN COLORECTAL CANCER. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 33, 2020.

ZHANG, L.; SANAGAPALLI, S.; STOITA, A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. **World J Gastroenterol**, v. 24, n. 19, p. 2047-2060, 2018

## APÊNDICE 1 – CHECKLIST STOBRE

	Item No	Recommendation
<b>Title and abstract</b>		(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>Introduction</b>		
Background/rationale		Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives		State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>Methods</b>		
Study design		Present key elements of study design early in the paper
Setting		Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants		(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables		Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias		Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	0	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	1	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
		(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
Statistical methods	2	(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed
		(e) Describe any sensitivity analyses

<b>Results</b>		
Participants	3*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	4*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	5*	Report numbers of outcome events or summary measures over time
Main results	6	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	7	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>Discussion</b>		
Key results	8	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	9	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	0	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	1	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>Other information</b>		
Funding	2	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.