

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ARTIGO ORIGINAL

# O papel das razões neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos no prognóstico e resposta à terapêutica do adenocarcinoma pancreático.

Inês Catarina Vieira Cardoso

# M

2019



# O papel das razões neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos no prognóstico e resposta à terapêutica do adenocarcinoma pancreático

Artigo Original de Investigação  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Junho 2019

## **Autor:**

Inês Catarina Vieira Cardoso, aluna nº201304166, 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal  
Correio eletrónico: ines\_cardoso\_95@hotmail.com

## **Orientadora:**

Dr.ª Joana Teresa Febra Gonçalves  
Assistente Graduada em Oncologia, Centro Hospitalar do Porto

## **Coorientador:**

Prof. Dr. António Manuel Ferreira Araújo  
Assistente Graduado em Oncologia, Centro Hospitalar do Porto  
Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

AUTOR: Inês Catarina Vieira Cardoso

Inês Catarina Vieira Cardoso

ORIENTADOR: Dr.ª Joana Teresa Febra Gonçalves

Joana Teresa Febra Gonçalves

COORIENTADOR: Prof. Dr. António Manuel Ferreira Araújo

António Manuel Ferreira Araújo

Data: Junho 2019

## Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Joana Febra, pela confiança que depositou em mim, pelas opiniões e críticas, paciência e por todo o apoio demonstrado.

Ao meu co-orientador, Prof. Doutor António Araújo, por ter despertado em mim o fascínio pela Oncologia.

À professora Laetitia Teixeira por toda a colaboração prestada na elaboração da estatística inerente a este processo, assim como pela sua disponibilidade e amabilidade para comigo.

À doutora Isa Peixoto, pela compreensão, força e horas de trabalho dedicadas.

Um especial agradecimento à minha família, principalmente aos meus pais e irmão, pelos valores em mim incutidos, oportunidades e caminho que ajudaram a traçar tanto a nível curricular como pessoal.

Aos meus colegas e amigos, que estiveram ao meu lado não só durante esta fase, mas em todo o restante percurso, pela amizade, companheirismo, alegria e apoio em certos momentos difíceis.

Ao Hélder Pimenta, por ser a minha força quando eu pensava não a ter mais, por ser a minha luz quando eu não a via. Por confiar em mim mais do que eu mesma.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar Universitário do Porto, por proporcionarem, ao longo de 6 anos, inúmeras oportunidades de aprendizagem que possibilitaram a aquisição de conhecimentos e valores imprescindíveis.

## Resumo

Introdução: O ADP apresenta alta taxa de mortalidade. O seu diagnóstico é frequentemente realizado numa fase avançada da doença, não permitindo muitas vezes um tratamento com intuito curativo. Nos doentes com ADP avançado, é difícil triar os que beneficiarão de quimioterapia paliativa, de tratamento sintomático ou até de cirurgia. Uma ferramenta que possa prever adequadamente o prognóstico da doença é fundamental para uma melhor estratificação do risco e escolha de abordagem terapêutica. A razão neutrófilos/linfócitos e suas adaptações e a razão plaquetas/linfócitos têm-se mostrado promissoras para este fim.

Objetivo: Avaliar o valor prognóstico das razões neutrófilos/linfócitos, diferencial neutrófilos/linfócitos, plaquetas/linfócitos e diferencial plaquetas/linfócitos, analisar os pontos de corte mais adequados e investigar sua utilidade como fatores preditivos de resposta à terapêutica sistémica.

Metodologia: Foram colhidos dados de doentes com ADP seguidos no Centro Hospitalar Universitário do Porto entre Dezembro de 2016 e Dezembro de 2018. As razões estudadas foram determinadas com base nos hemogramas realizados ao diagnóstico, após abordagem cirúrgica e após dois ciclos de quimioterapia paliativa nos casos aplicáveis.

Resultados: Na análise combinada de todos os pacientes incluídos no estudo, RNL basal demonstrou evidência de impacto prognóstico ( $p=0,047$ ), enquanto que RPL basal não mostrou evidência de ter impacto prognóstico na sobrevida ( $p=0,559$ ). Outras variáveis que demonstraram ter impacto significativo na sobrevida global de doentes com ADP foram a invasão vascular e o tratamento sintomático. No subgrupo de doentes submetidos a QT paliativa, uma RNL basal superior a 3,54 confere menor sobrevida quando comparada com os doentes com  $RNL < 3,54$  ( $p=0,015$ , 155 dias versus 746 dias). Nos doentes com metástases ao diagnóstico, RNL e RPL elevadas estão relacionadas com menor sobrevivência ( $p=0,005$ , 71 versus 565 dias;  $p=0,022$ , 77 versus 388 dias, respetivamente). Os pontos de corte mais adequados à população foram definidos como 3,54 para RNL e 121,07 para RPL (sensibilidade 66,7% e especificidade 63%; sensibilidade 76,9% e especificidade 41,7%, respetivamente). Nenhuma das razões se mostrou estatisticamente significativa como preditora de eficácia terapêutica e de progressão da doença. A diferença entre os valores medianos pré e pós tratamento não foi estatisticamente significativa, pelo que não foram avaliadas as flutuações das razões após a terapêutica.

Conclusão: RNL é útil como marcador prognóstico de sobrevida global em doentes com ADP, especialmente naqueles submetidos a QT paliativa ou com metástases ao diagnóstico. A sua inclusão na avaliação ao diagnóstico parece ser benéfica.

Palavras-chave (MeSH do Index Medicus): lymphocyte count, neutrophil count, platelet count, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, pancreatic cancer, overall survival, prognosis.

## Abstract

Introduction: Pancreatic adenocarcinoma has a high mortality rate. In most of the patients, the diagnosis is made in an advanced stage of the disease, often without opportunity to provide a curative treatment. In patients with advanced pancreatic adenocarcinoma, the right choice between palliative chemotherapy, symptomatic treatment or even surgery is a difficult one. It is of major need to find a prognosis predictive tool accurate enough to help with the stratification of risk and choice of therapeutic approach. The neutrophil / lymphocyte ratio and its adaptations and the platelet / lymphocyte ratio have been proven to be promising for this purpose.

Objective: To evaluate the prognostic value of the neutrophil / lymphocyte ratio, the differential neutrophil/ lymphocyte ratio, platelets / lymphocytes ratio and the differential platelet / lymphocyte ratio, to analyze the most appropriate cutoff points and to investigate their adequacy as response to systemic therapy predictors.

Methodology: Data were collected from patients with histologically diagnosed pancreatic adenocarcinoma at the Centro Hospitalar Universitário do Porto in the period between December 2016 and December 2018. The studied ratios were determined based on the hemograms performed at the diagnosis, after a surgical approach and after two cycles of palliative chemotherapy in the applicable cases.

Results: In the combined analysis of all patients enrolled in the study, baseline RNL showed evidence of a prognostic impact on survival ( $p=0,047$ ), whereas RPL did not ( $p=0,069$ ). Other variables that proved to have an impact in the overall survival were blood vessel invasion and symptomatic treatment ( $p=0,017$ ,  $p<0,001$ , respectively). In the subset of patients undergoing palliative QT, a baseline RNL greater than 3,54 is associated with a lower survival rate than in patients with RNL  $<3,54$  ( $p=0,015$ , 155 days versus 746 days). In patients with metastasis at diagnosis, elevated RNL and RPL are related to lower survival ( $p=0,005$ , 71 versus 565 days,  $p=0,022$ , 77 versus 388 days, respectively). The most adequate cutoff points for the population were defined as 3,54 for RNL and 121,07 for RPL (sensitivity 66,7% and specificity 63%; sensitivity 76,9% and specificity 41,7%, respectively). None of the ratios proved to be statistically significant as a predictor of therapeutic efficacy and disease progression. The difference between the pre and post treatment median values was not statistically significant, so the fluctuations of the post-treatment ratios were not evaluated.

Conclusion: RNL is useful as a prognostic marker of overall survival in patients with ADP, especially those undergoing palliative QT or with metastatic disease at diagnosis. Its inclusion in the patient's evaluation at the time of diagnosis seems to be beneficial.

Key words (MeSH of Index Medicus): lymphocyte count, neutrophil count, platelet count, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, pancreatic cancer, overall survival, prognosis

## Lista de abreviaturas

**ADP**- Adenocarcinoma pancreático

**CHUP**- Centro Hospitalar Universitário do Porto

**CPRE**- colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

**DEFI**- Departamento de Ensino, Formação e Investigação

**difcRNL**- diferencial cirurgia razão neutrófilos/linfócitos

**difcRPL**- diferencial cirurgia razão plaquetas/linfócitos

**difQTRNL**- diferencial quimioterapia razão neutrófilos/linfócitos

**difQTRPL**- diferencial quimioterapia razão plaquetas/linfócitos

**FOLFIRINOX**- Fluoracilo, leucovorina, irinotecano e oxiplatino

**HR**- hazard ratio

**IPMN**- neoplasias papilares mucinosas intraductais

**KPS**- Karnofsky performance status

**PanINs**- neoplasias pancreáticas intraepiteliais

**PCR**- proteína C reativa

**PET**- Tomografia de emissão de protões

**QT**- Quimioterapia

**RNL**- Razão neutrófilos/linfócitos

**RMN**- Ressonância magnética nuclear

**RPL**- Razão plaquetas/linfócitos

**SPSS**- Statistical Package for the Social Sciences

**TAC**- Tomografia axial computadorizada

# Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Lista de abreviaturas.....	ix
Índice.....	xi
Lista de tabelas.....	xiii
Lista de figuras.....	xv
Introdução.....	1
Fisiopatologia.....	2
Como se apresenta o carcinoma pancreático?.....	3
Diagnóstico.....	4
Estadiamento.....	6
Tratamento.....	7
Prognóstico.....	9
Indicadores de resposta inflamatória sistêmica.....	9
1. A razão neutrófilos/linfócitos.....	11
2. A razão plaquetas/linfócitos.....	11
Métodos.....	13
Resultados.....	17
Características globais da amostra.....	17
RNL, RPL e CA 19-9.....	18
Análise de sobrevivência.....	18
Análise de fatores de prognóstico pré-terapêutica.....	19
Análise de sobrevivência por subgrupos.....	21
Análise da eficácia terapêutica.....	21
Os Rácios RNL, RPL e CA 19-9 na predição da progressão de doença.....	22
Impacto do difRNL, difRPL e difCA 19-9 na sobrevivência global.....	22
Discussão.....	25
A análise das características gerais da amostra.....	26
Limitações.....	32
Conclusão.....	35
Referências.....	37
Anexos.....	45

## Lista de tabelas

<b>Tabela I-</b> Classificação TNM da American Joint Committee for Cancer .....	45
<b>Tabela II-</b> Estadiamento final de ADP .....	46
<b>Tabela III-</b> Critérios de inclusão e exclusão .....	46
<b>Tabela IV-</b> Variáveis recolhidas dos processos clínicos dos doentes seleccionados .....	46
<b>Tabela V-</b> Características gerais da amostra .....	47
<b>Tabela VI-</b> Características analíticas globais da amostra .....	50
<b>Tabela VII-</b> Sobrevivência global em função da modalidade terapêutica.....	53
<b>Tabela VIII-</b> Sobrevivência livre de progressão de doença em função da modalidade terapêutica ..	53
<b>Tabela IX-</b> Regressão de Cox .....	55
<b>Tabela X-</b> Valores basais dos Rácios em função da modalidade terapêutica realizada .....	21
<b>Tabela XI-</b> Valores pós-tratamento dos Rácios em função da modalidade terapêutica realizada ....	21
<b>Tabela XII-</b> Relação entre a diferença de RNL e a modalidade terapêutica.....	57
<b>Tabela XIII-</b> Relação entre a diferença de CA 19-9 e a modalidade terapêutica .....	58
<b>Tabela XIV-</b> Relação entre a diferença de CA 19-9 e a localização da neoplasia .....	58

## Lista de figuras

<b>Figura 1-</b> Estadio das neoplasias segundo a 8ª edição da classificação AJCC.....	48
<b>Figura 2-</b> Localização da doença à distância das neoplasias pancreáticas incluídas na amostra .....	48
<b>Figura 3-</b> Representação dos doentes em função da modalidade terapêutica realizada. ....	49
<b>Figura 4-</b> Curva ROC para sobrevivência em 180 dias utilizando-se os valores de RNL após cirurgia ou 2 ciclos de quimioterapia paliativa. ....	49
<b>Figura 5-</b> Curva ROC para sobrevivência em 180 dias utilizando-se os valores de RPL após cirurgia ou 2 ciclos de quimioterapia paliativa. ....	50
<b>Figura 6-</b> Análise de sobrevivência global da amostra pelo método Kaplan Meier.....	51
<b>Figura 7-</b> Análise de sobrevivência global da amostra pelo método Kaplan Meier considerando a modalidade terapêutica .....	51
<b>Figura 8-</b> Análise de sobrevivência livre de progressão de doença pelo método Kaplan Meier .....	52
<b>Figura 9-</b> Análise de sobrevivência livre de progressão da doença pelo método Kaplan Meier considerando a modalidade terapêutica .....	52
<b>Figura 10-</b> Análise de sobrevida através de Kaplan Meier considerando valores basais de RNL, RPL e CA 19-9 .....	54
<b>Figura 11-</b> Curva de sobrevivência de doentes submetidos a QT paliativa, estratificada pela RNL ..	56
<b>Figura 12-</b> Curva de sobrevivência de doentes com metastização ao diagnóstico, estratificada pela RNL .....	56
<b>Figura 13-</b> Curva de sobrevivência de doentes com metastização ao diagnóstico, estratificada pela RPL.....	57

## Introdução

O ADP é uma das neoplasias mais letais a nível mundial, acarretando uma pobre sobrevivência.

Dados do registo oncológico nacional de 2010 indicam uma taxa de incidência padronizada para a população mundial de 3,6 por 1000,000 habitantes, correspondendo a 4,9/1000,000 habitantes no sexo masculino e 2,6/1000,000 habitantes no sexo feminino. <sup>[1]</sup>

Apesar de a neoplasia do pâncreas não se encontrar entre as 10 neoplasias mais frequentes em ambos os sexos, a sua mortalidade em Portugal é de 11,8/100,000 habitantes, tornando-o a 7ª causa mais comum de morte por cancro. <sup>[2]</sup>

A nível mundial, segundo dados relativos a 2012, o ADP teve uma incidência de 2,4% e mortalidade de 4,4% de todas as mortes relacionadas com neoplasias, com um rácio mortalidade/incidência calculado em 98%. <sup>[3]</sup>

A incidência e mortalidade relativas ao ADP são superiores nos países desenvolvidos e em idades mais avançadas, com um pico entre a sétima e oitava décadas de vida, tornando-o assim uma neoplasia de grande relevância em Portugal, um país desenvolvido com uma população maioritariamente envelhecida. <sup>[4]</sup>

Nos últimos anos, a sobrevivência aos 5 anos da maioria das neoplasias aumentou marcadamente, não sendo este o caso do ADP, que mantém uma sobrevivência aos 5 anos de 8% para todos os estadios, decrescendo para 3% quando diagnosticado no estadio IV. <sup>[5]</sup>

As estimativas indicam que, no ano de 2020, o ADP tornar-se-á a 2ª causa de morte relacionada com neoplasias, e no ano de 2030, será a 3ª causa de morte nos Estados Unidos da América, seguindo as neoplasias do pulmão e do fígado no homem e as neoplasias do pulmão e mama na mulher. <sup>[6]</sup>

Apenas uma pequena percentagem de neoplasias pancreáticas é diagnosticada num estadio localizado, correspondendo a 9% do total. 29% são diagnosticadas em estadio localmente avançado e 51% apresentam-se com doença à distância, ditando a impossibilidade de resseção curativa na maioria dos casos. <sup>[5]</sup> Isto deve-se ao facto de os sintomas designados por “red flags” surgirem apenas aquando a progressão e envolvimento de outras estruturas pelo ADP.

## INTRODUÇÃO

O estudo nacional Roreno refere que das 549 neoplasias pancreáticas diagnosticadas em 2010, 443 corresponderam a adenocarcinomas.<sup>[1]</sup> Na atualidade, o tipo histológico encontrado em 85% dos casos de ADP é o adenocarcinoma ductal, corroborando os dados do estudo RORENO.<sup>[4]</sup>

### Fisiopatologia

A origem histológica do ADP parece ser o epitélio ductal, hipótese corroborada pela quase totalidade de adenocarcinoma ductal como o tipo histológico desta neoplasia. A transformação maligna resulta do acúmulo sucessivo de mutações em oncogenes e genes supressores tumorais.<sup>[7]</sup>

O oncogene K-ras é o mais comumente alterado, com trabalhos a relatar a presença da mutação em mais de 90% dos ADP.<sup>[8]</sup> Por sua vez, o gene supressor tumoral com maior taxa mutacional é o gene CDKN2A.<sup>[9]</sup> Os genes Tp53 e DPC4 encontram-se mutados em mais de 50% dos casos, contribuindo para a instabilidade genômica e proliferação celular descontrolada.<sup>[8]</sup>

Inúmeros fatores de risco como tabagismo, obesidade, pancreatite e alcoolismo são tidos como contribuintes para a ocorrência de mutações nos genes supracitados e, conseqüentemente, progressão do ADP. No entanto, o mecanismo patológico através do qual influenciam a história natural deste encontra-se ainda em estudo.<sup>[10]</sup>

O tabagismo é o fator ambiental de maior preponderância e o mais reprodutível, com relatos em estudos caso-controlo de um aumento relativo do risco de ADP em até 5x.<sup>[8]</sup>

A Diabetes Mellitus é descrita como sendo identificada em 80% dos doentes ao diagnóstico. No entanto, se é um fator de risco ou uma consequência do ADP é uma questão que se mantém até à atualidade.<sup>[11]</sup>

A idade avançada é o mais importante fator de risco demográfico, pois 80% dos adenocarcinomas pancreáticos ocorrem entre as idades de 60 e 80 anos, sendo raramente diagnosticados em indivíduos com menos de 40 anos.<sup>[12]</sup>

A pancreatite crônica é um fator bem estudado como condição inflamatória causadora de neoplasia. Quando presente, justifica um incremento no risco de ADP 3 vezes superior ao da população geral, demonstrando a preponderância de um ambiente pró-inflamatório no desenvolvimento desta entidade.<sup>[13]</sup>

O mecanismo fisiopatológico melhor estudado no desenvolvimento do ADP invasivo tem por base a existência de lesões pré-malignas, as neoplasias pancreáticas intraepiteliais (PanINs).

Caracterizam-se como sendo pequenas lesões nos ductos pancreáticos com níveis bem estratificados de atipia e displasia celular. A progressão de epitélio minimamente displásico a displasia severa e finalmente a adenocarcinoma invasor é acompanhada pelo acúmulo sucessivo das mutações de ativação de K-ras, inativação de CDKN2A e, por último, inativação do gene Tp53 e deleção de DPC4.<sup>[7]</sup>

As neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMN) são também lesões precursoras de ADP, nas quais há igualmente mutação do oncogene K-RAS em 40 a 65% dos casos. Traduzem-se imagiologicamente por lesões císticas, sendo, na maioria dos casos, achados acidentais. No entanto, o risco de progressão maligna é de 25%. Ocorrem em 10% dos indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos. Quando surgem em idades precoces requerem vigilância clínica e imagiológica.<sup>[12]</sup>

O esclarecimento das alterações moleculares que determinam a progressão das PanINs permitiu a detecção de biomarcadores de detecção precoce e alvos terapêuticos.<sup>[14]</sup> Atualmente, permanece o desafio de definir a lesão mais precocemente identificável e para a qual haja intervenção.<sup>[8]</sup>

O rastreio não é aplicável pela baixa incidência desta neoplasia, pela inexistência de marcadores tumorais diagnósticos e pela dificuldade de acesso imagiológico do pâncreas, localizado no retroperitôneo, o que implica a inexistência de um método de imagem eficaz na sua detecção precoce.<sup>[8]</sup>

### **Como se apresenta o carcinoma pancreático?**

Quase 50% dos diagnósticos de ADP são feitos quando um estudo de dor abdominal e/ou icterícia que se apresenta no serviço de urgência ou cuidados primários. Assim sendo, a apresentação mais frequente de ADP é extremamente inespecífica. Sinais específicos como a vesícula de Courvoisier estão presentes em apenas 25% dos casos.<sup>[15]</sup>

A dor abdominal é maioritariamente localizada na região epigástrica, com irradiação para o dorso. 30% dos doentes apresentam-se com icterícia indolor, estando descrito na literatura que estes têm um melhor prognóstico quando comparados com doentes cuja apresentação é a de icterícia dolorosa.<sup>[16]</sup>

Outra sintomatologia altamente inespecífica, mas frequente, é a perda ponderal significativa, esteatorreia, náuseas e saciedade precoce.

## INTRODUÇÃO

O surgimento de qualquer um destes sintomas num doente com idade superior a 50 anos deve fazer levantar a suspeita de ADP.

### Diagnóstico

O carboidrato 19-9, também conhecido por antigénio de Lewis, foi identificado pela primeira vez em doentes com carcinoma pancreático em 1981.<sup>[17]</sup>

Atualmente é um dos marcadores tumorais séricos mais utilizados. Encontra-se nas células da árvore biliar, logo, uma entidade que afete estas células pode traduzir-se em elevações deste marcador, incluindo pancreatite, cirrose e colangite. 5% da população não apresenta o antigénio de Lewis e, portanto, não produz CA 19-9. Este facto resulta numa sensibilidade de 80% e especificidade de 73% no diagnóstico do carcinoma do pâncreas. Assim sendo, não é recomendado como ferramenta de rastreio.<sup>[18]</sup>

A sua utilidade é sobretudo na avaliação da resposta às diferentes modalidades terapêuticas, sendo também utilizado como marcador de follow-up e de deteção de recidiva.

Recentemente, os microRNAs captaram a atenção como estando envolvidos na progressão neoplásica. A sua função é regular a expressão genética.<sup>[19]</sup> Adicionalmente, os exossomas contribuem para a proliferação celular pela expressão de proteínas anti-apoptóticas.<sup>[20]</sup>

A avaliação combinada de exossomas e microRNAs em doentes com ADP revelou que estes apresentam um padrão distinto destes dois componentes, providenciando assim, uma possível ferramenta de diagnóstico. Porventura, num futuro próximo, será possível a sua análise através de biópsias líquidas.<sup>[21]</sup>

Outras moléculas inflamatórias estão em estudo como possíveis biomarcadores do ADP, como a Interleucina 6<sup>[22]</sup>, a PCR<sup>[23]</sup>, fatores de crescimento hematopoiéticos<sup>[24]</sup>, metaloproteinases de matriz e os seus inibidores<sup>[25]</sup>. São necessários estudos de validade externa para que estes marcadores possam ser integrados na abordagem diagnóstica e/ou prognóstica do ADP.

Os exames de imagem utilizados atualmente no diagnóstico do ADP, como a ultrassonografia, a TAC e a Ressonância magnética abdominais, são ineficazes na deteção de tumores menores do que 1-2 cm.<sup>[8]</sup>

A ecografia abdominal é um método seguro e não invasivo, utilizado frequentemente como primeira linha no estudo de uma icterícia obstrutiva. Achados como dilatação significativa do ducto biliar (>7mm) e dilatação do ducto pancreático (>2mm) podem ser um sinal indireto de ADP (sinal do duplo ducto). No entanto, a qualidade imagiológica é muito inferior à apresentada pela TAC, assim

como a deteção de pequenos tumores <3cm é muito falível.<sup>[26]</sup> A ecografia permite também a deteção de metástases hepáticas e ascite.

Estudos prévios demonstraram a eficácia superior da TAC quando comparada com a RMN na deteção da extensão tumoral peripancreática, envolvimento ganglionar e metástases hepáticas. A sensibilidade da TAC na demonstração de ressecabilidade concluiu-se em 69% versus 67% na RMN.<sup>[27]</sup>

Atualmente, a TAC é o método imagiológico de eleição na avaliação da ressecabilidade da neoplasia.

A ecoendoscopia é uma técnica que ultrapassa algumas limitações apresentadas pela ultrassonografia do abdómen superior: elimina a interferência dos tecidos abdominais e do gás colónico e permite uma maior definição imagiológica. A sua sensibilidade é reportada como sendo entre 86-96%.<sup>[27]</sup> As vantagens desta técnica em relação a outras são: diagnóstico de tumores de tamanho inferior a 2cm, determinação da extensão do tumor primário de acordo com o sistema TNM e avaliação da sua ressecabilidade através da deteção de invasão portal.<sup>[28]</sup> Assim, a ecoendoscopia torna-se superior à TAC em termos de eficácia na deteção de massas neoplásicas de tamanho inferior a 3cm.<sup>[14]</sup> A sua grande limitação é a baixa sensibilidade na diferenciação entre neoplasia e pancreatite crónica focal.<sup>[28]</sup>

A colangiorressonância é limitada pelo seu custo, dificuldade de interpretação e disponibilidade, pelo que terá indicações específicas para a sua requisição.

A CPRE auxilia no diagnóstico diferencial de lesões obstrutivas periampulares por permitir imagens radiológicas, colheita de líquido pancreático e biópsia por agulha fina para estudos citológicos. Para além de auxiliar no diagnóstico, é também uma modalidade terapêutica pouco invasiva na obstrução biliar. Este método imagiológico deteta 60 a 90% das massas neoplásicas e permite ainda o diagnóstico diferencial entre doença benigna e maligna em 75% dos casos. No entanto, a informação obtida depende das alterações ductais acessíveis ao endoscópio, assim como do tamanho e estadio tumoral.<sup>[8]</sup>

A biópsia por agulha fina é benéfica nos doentes com doença irresssecável, pois os resultados podem guiar a conduta de tratamento, ou em doentes com múltiplas comorbilidades nos quais o risco de uma intervenção cirúrgica poderá sobrepor-se ao seu benefício. Assim, a biópsia por agulha fina não é recomendada em casos de doença ressecável, podendo até atrasar um procedimento potencialmente curativo.

## INTRODUÇÃO

A PET é uma modalidade imagiológica pouco utilizada no diagnóstico e estadiamento do ADP pela falta de um anticorpo específico marcador deste.<sup>[29]</sup>

## Estadiamento

Historicamente, a exploração cirúrgica era tida como a ferramenta mais eficaz de estadiamento em doentes com ADP.<sup>[30]</sup> A cirurgia providenciava a única oportunidade de obter um diagnóstico histológico, determinar o estadio tumoral, avaliar a sua ressecabilidade e providenciar bypass paliativo caso o tumor fosse irressecável.

Atualmente, a melhoria das técnicas imagiológicas (TAC, ecoendoscopia, CPRE) permitiu a sua utilização pré-operatória no sentido de avaliar a extensão e a ressecabilidade tumorais.<sup>[31]</sup>

Em 1987 a classificação TNM (*Tabela I*) foi adaptada ao carcinoma pancreático exócrino a nível mundial.<sup>[27]</sup> A classificação “T” considera o tamanho do tumor e a sua extensão local, a classificação “N” distingue entre a presença (N1) ou ausência (N0) de metástases ganglionares regionais, a classificação “M” denota doença metastática. A multiplicidade de combinações TNM originou a classificação em estádios de I a IV (*Tabela II*). O envolvimento tumoral de estruturas circundantes é o principal determinante das classificações I e II. O tamanho tumoral não é um fator relevante, pois todos os tumores sem envolvimento de vísceras adjacentes ou vasos sanguíneos de grande calibre são classificados como estadio I. Tumores com envolvimento ganglionar são classificados como estadio III, independentemente do tamanho, e os tumores estadio IV são aqueles com metástases à distância.<sup>[27]</sup>

As definições de “tumor ressecável” e tumor “borderline” estão em constante evolução.<sup>[32]</sup>

Atualmente, os tumores ressecáveis são definidos como massas sem extensão à veia mesentérica superior ou veia porta e sem metástases à distância. Deve, ainda, existir um plano de gordura em torno da artéria mesentérica superior, artéria hepática e tronco celíaco. Os tumores borderline são massas que possuem qualquer um dos seguintes critérios: sem metástases à distância, contacto com a artéria mesentérica superior não excede 180º da circunferência do vaso, envolvimento das veias mesentérica superior ou porta que permita ressecção e reconstrução seguras, acometimento da artéria gastroduodenal limitado à artéria hepática ou o envolvimento de um segmento curto da artéria hepática sem extensão para o tronco celíaco.<sup>[32]</sup>

Tendo em conta o sistema de classificação TNM e a definição de tumor ressecável ou irressecável, é intuitivo que a maioria dos tumores em estádios I ou III serão, à partida, ressecáveis,

enquanto que tumores de estadio II não serão ressecáveis pelo envolvimento de vasos de grande calibre. Isto torna a classificação TNM particularmente interessante quando se trata do ADP, pois é incomum que uma lesão de grau superior seja mais facilmente ressecável do que uma de grau inferior (estadio III versus estadio II).<sup>[33]</sup>

Pré-operatoriamente, a TAC e a ecoendoscopia são os melhores métodos para acesso do tamanho tumoral e extensão à distância.<sup>[27]</sup>

Os locais mais comuns de doença à distância são o parênquima hepático e o peritoneu. Aproximadamente 33% das metástases hepáticas têm um tamanho inferior a 2 cm, pelo que não são rotineiramente identificadas pela TAC.<sup>[34]</sup> Estas metástases, assim como implantes omentais e peritoneais, são acessíveis apenas por visualização direta. Assim, o estadiamento pré-operatório completo inclui a laparoscopia.

Devido à elevada incidência de penetração serosa precoce verificada no ADP, a doença intraperitoneal é muito comum ao diagnóstico. Um estudo demonstrou que a análise citológica de lavado peritoneal revelou células malignas em 30% de doentes com ADP sem evidência inicial de doença à distância, sendo que 90% acabaria por ter doença irresssecável. No entanto, neste estudo, a ausência de células malignas não se correlacionou com a ressecabilidade, pois 50% dos doentes sem células malignas no lavado peritoneal tinham também doença irresssecável.<sup>[35]</sup> Estes achados sugerem que a análise citológica do lavado peritoneal poderá ser um indicador de prognóstico.<sup>[36]</sup>

### Tratamento

As opções terapêuticas atualmente aprovadas para a gestão do doente com adenocarcinoma do pâncreas são limitadas, contribuindo para o mau prognóstico desta entidade.

Apenas 10-20% dos doentes diagnosticados são candidatos a tratamento cirúrgico, a única modalidade curativa, com uma sobrevivência aos 5 anos de 30% nos estadios sem envolvimento linfático.<sup>[37]</sup> Aqueles que apresentam um tumor localmente avançado ou doença à distância têm ao seu dispor poucos regimes de quimioterapia eficazes, quimiorradioterapia, bypass cirúrgico, terapias ablativas e palição das vias biliar e gastrointestinal com colocação de stent.<sup>[26]</sup>

Em casos de lesões ressecáveis as técnicas cirúrgicas disponíveis incluem a pancreatoduodenectomia, pancreatectomia distal com esplenectomia e pancreatectomia total.<sup>[38]</sup> Em centros especializados, a ressecção em bloco da veia porta ou veia mesentérica superior é comumente praticada com segurança em tumores considerados borderline.<sup>[38]</sup> No entanto, quando

## INTRODUÇÃO

o tumor invade a artéria mesentérica superior, a ressecção cirúrgica resulta em margens positivas na maioria dos casos.<sup>[39]</sup>

Com o intuito de melhorar a sobrevivência após ressecção cirúrgica, surgiu a modalidade da terapêutica adjuvante. Esta inclui terapêutica sistêmica, como a gemcitabina, para reduzir o risco de doença à distância e quimiorradioterapia para reduzir o risco de recorrência locorregional.<sup>[40]</sup>

O grande número de cirurgias com margens microscopicamente comprometidas e a elevada percentagem de doentes que se apresentam com doença localmente avançada ao diagnóstico suscitaram a curiosidade sobre a terapêutica com intuito neoadjuvante. Uma meta-análise de 2012 avaliou 111 estudos e um total de 4,394 doentes.<sup>[41]</sup> As conclusões preponderantes deste estudo são: em doentes com doença ressecável, não há diferenças significativas entre terapêutica neoadjuvante e intervenção cirúrgica versus intervenção cirúrgica e terapêutica adjuvante. Não obstante, em doentes inicialmente categorizados como tendo doença localmente avançada, aproximadamente 33% destes beneficiam de intervenção cirúrgica após terapêutica neoadjuvante, com uma sobrevivência semelhante aos doentes inicialmente categorizados como tendo doença ressecável submetidos a cirurgia e terapêutica adjuvante.<sup>[41]</sup> Em relação a regimes de terapêutica neoadjuvante, dada a heterogeneidade dos protocolos dos ensaios analisados neste trabalho, não há à data um regime estabelecido.<sup>[41]</sup>

Como já referido anteriormente, a maioria dos doentes apresenta-se com doença avançada, pelo que terão como única opção de tratamento a quimioterapia paliativa.<sup>[42]</sup>

A Gemcitabina é considerada o tratamento quimioterápico Gold Standard em casos de doença à distância desde 1997, ano em que foi demonstrada a sua eficácia clínica. Esta modalidade oferece uma sobrevivência mediana de 6 meses, com um maior ganho de qualidade de vida e estado nutricional quando comparada ao tratamento de suporte. Nos últimos anos a procura de novos regimes de combinação quimioterápica, como Gemcitabina + Erlotinib, demonstraram um pequeno aumento na sobrevivência dos doentes com ADP.<sup>[37, 43]</sup>

Um ensaio clínico de fase II/III com o regime FOLFIRINOX demonstrou um aumento da sobrevivência de 4 meses quando comparado com a Gemcitabina em monoterapia. No entanto, a toxicidade farmacológica mostrou ser superior, pelo que será um bom regime terapêutico em doentes com um bom performance status.<sup>[44]</sup>

Recentemente, a adição de nab-paclitaxel a gemcitabina demonstrou um aumento de 2,1 meses na sobrevivência, quando comparada com a monoterapia com gemcitabina.<sup>[45]</sup> Esta última permanece indicada em doentes com bom performance status.

### **Prognóstico**

Ferramentas como o ECOG scale of performance status e KPS refletem a deterioração física rapidamente progressiva dos doentes acometidos com ADP, demonstrando a necessidade de modalidades terapêuticas efetivas e ferramentas de seleção dos doentes para as mesmas.

Atualmente, os marcadores prognósticos disponíveis são muito aquém do necessário, não predizendo com grande exatidão a sobrevivência nem auxiliando na escolha da modalidade terapêutica. Apesar de a classificação patológica poder ser um bom preditor prognóstico, verifica-se que grande parte dos doentes não têm condições para serem submetidos a biópsias ao diagnóstico.<sup>[46]</sup>

Nos doentes submetidos a resseção cirúrgica, outros preditores de sobrevivência podem ser aplicados, como o TNM, metastização ganglionar, grau de diferenciação, margens de resseção, tamanho tumoral, invasão vascular e perineural. No entanto, estes são marcadores obtidos apenas no período pós-cirúrgico, não sendo uteis na escolha da modalidade terapêutica ao diagnóstico. A grande problemática será submeter doentes a cirurgia que talvez não beneficiassem desta, impedindo a utilização de outras armas terapêuticas como a quimioterapia neoadjuvante.

A necessidade de encontrar fatores preditores de prognóstico de relativamente fácil acesso resultou no estudo de marcadores inflamatórios sistêmicos para este efeito.<sup>[47]</sup>

### **Indicadores de resposta inflamatória sistêmica**

A resposta inflamatória sistêmica tem grande influência no desenvolvimento e progressão de neoplasias malignas.<sup>[48-50]</sup> Esta influência foi observada pela primeira vez por Virchow no século XIX. No entanto, apenas nas últimas décadas se demonstraram evidências a favor da inflamação como agente crítico na tumorigenese, tornando claro o papel preponderante do microambiente inflamatório.<sup>[47]</sup>

O ADP é caracterizado por um estroma desmoplásico altamente reativo, constituído por fibroblastos, células inflamatórias (nomeadamente macrófagos) e imunes. O estroma chega a constituir 80% da massa tumoral.<sup>[51]</sup> Sabe-se que devido à produção de substâncias reativas de oxigénio, as células inflamatórias têm um papel mutagénico perante as células cancerígenas

## INTRODUÇÃO

adjacentes, acelerando a transformação maligna destas.<sup>[47]</sup> Adicionalmente, evidências indicam que a inflamação é o estado mais precoce de progressão neoplásica. Por outro lado, as células neoplásicas têm uma função ativadora da inflamação sistêmica, potenciando ainda mais a progressão tumoral via indução da proliferação celular, angiogénese e reparo de DNA.<sup>[52]</sup>

É característica histológica desta neoplasia uma vasculatura restrita com conseqüente hipoxia, portanto menor biodisponibilidade da terapêutica sistêmica a nível tumoral.<sup>[53]</sup>

O estado inflamatório característico das neoplasias malignas afeta a imunidade do indivíduo e conseqüentemente a resposta à terapêutica.<sup>[52]</sup>

Um ensaio clínico de modelo animal com ADP demonstrou que a inflamação sistêmica diminui a eficácia da Gemcitabina. Os macrófagos, abundantes no leito de tumores pancreáticos, induzem resistência a este composto quimioterápico. Daqui se conclui que a inflamação sistêmica pode modificar a resposta aos agentes sistêmicos e comprometer a sobrevivência do doente.<sup>[54]</sup>

Por último, o ADP é reconhecido por criar um microambiente imunossupressor que resulta em evasão imune do sistema imunitário do hospedeiro, contribuindo para a rápida progressão tumoral característica desta neoplasia. Este ambiente de imunossupressão deve-se sobretudo a células T helper, elementos recrutados pelo microambiente tumoral numa fase pré-invasiva, permitindo a invasão tumoral de estruturas adjacentes.<sup>[55]</sup> Estudos recentes indicam que a percentagem de células T reguladoras periféricas é tida como um fator independente de prognóstico.<sup>[56]</sup>

O ligando PDL-1 existente no microambiente tumoral pode comprometer a capacidade citotóxica dos linfócitos T. Em doentes com ADP, a alta expressão de PD1 nos linfócitos CD8+ citotóxicos está associada a menor sobrevivência livre de doença. A negatividade para PD-L1 e a grande expressão de HLA classe 1 poderão prever um melhor prognóstico.<sup>[57]</sup> Esta evidência poderá ser a base da futura imunoterapia no ADP.

São vários os marcadores de inflamação sistêmica disponíveis, como a PCR<sup>[23]</sup>, a velocidade de sedimentação, a interleucina 6<sup>[22]</sup>, fatores de crescimento hematopoiéticos<sup>[24]</sup>, o número absoluto de leucócitos, entre outros.

Partindo do pressuposto que a resposta inflamatória está diretamente relacionada com a progressão tumoral, foram explorados alguns scores de prognóstico baseados em marcadores inflamatórios sistêmicos, como a “Escala prognóstica de Glasgow modificada” que inclui a PCR e a albumina<sup>[58]</sup>; o “índice prognóstico” baseado numa combinação da PCR e contagem leucocitária<sup>[59]</sup>; o “Índice nutricional prognóstico- PNI” que inclui a albumina e contagens linfocitárias.<sup>[60]</sup>

## 1. A razão neutrófilos/linfócitos

Neste sentido, alguns estudos reportaram a RNL, um marcador de resposta inflamatória sistémica, como sendo um fator de prognóstico em inúmeras neoplasias como o carcinoma urotelial <sup>[61]</sup>, o adenocarcinoma gástrico <sup>[62]</sup>, o carcinoma ductal invasor da mama <sup>[63]</sup>, o melanoma <sup>[64]</sup>, o carcinoma não-pequenas-células do pulmão <sup>[65]</sup>, o carcinoma invasivo do colo do útero <sup>[66]</sup>, entre muitos outros.

Este indicador pode ser facilmente determinado com base em amostras do sangue periférico. O hemograma é um exame auxiliar de diagnóstico amplamente utilizado e constitui parte da avaliação básica na maioria das patologias, nomeadamente no ADP.

A literatura descreve um valor de RNL superior a 4 como estando associado a inflamação sistémica.<sup>[67, 68]</sup>

## 2. A razão plaquetas/linfócitos

A RPL é um outro marcador de resposta inflamatória sistémica previamente estudado, com resultados equívocos entre estudos.<sup>[69, 70]</sup> Sabe-se que tal como os neutrófilos, as plaquetas são uma fonte crítica de citocinas, especialmente o TGF beta e o fator de crescimento endotelial, promovendo a progressão tumoral através da angiogénese.<sup>[71]</sup> A RPL é um fator prognóstico já conhecido em algumas neoplasias, como a neoplasia mamária<sup>[63]</sup>, carcinoma do pulmão não pequenas células<sup>[72]</sup> e neoplasia nasofaríngea.<sup>[73]</sup>

Este trabalho de investigação visa identificar, na população de doentes com diagnóstico de ADP do CHUP, se fatores como RNL, RPL e as suas diferenças entre os períodos pré e pós tratamento influenciam o prognóstico e predizem a eficácia do tratamento, na tentativa de formalizar um score prognóstico que melhor guie a utilização das diferentes modalidades terapêuticas.

## Métodos

O estudo foi realizado no Serviço de Oncologia do CHUP, após parecer favorável do Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI) e da Comissão da Ética para a Saúde (CES). Não foi necessário obter consentimento informado por parte dos participantes.

Trata-se de um estudo retrospectivo longitudinal observacional, tendo por base a recolha de dados dos registos clínicos informatizados no SClínico. Aos doentes incluídos foram atribuídos números de código, tendo sido construída uma base de dados anonimizada.

Após aprovação do estudo pela comissão de Ética do CHUP a 18/02/2019, foram selecionados doentes com ADP seguidos no mesmo hospital com diagnóstico entre Dezembro de 2016 e Dezembro de 2018. Na pesquisa de doentes diagnosticados com ADP foram utilizados os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID): CID C25.0 (neoplasia maligna da cabeça do pâncreas), CID C25.1 (neoplasia maligna do corpo do pâncreas), CID C25.2 (neoplasia maligna da cauda do pâncreas), CID C25.3 (neoplasia maligna do canal pancreático), CID C25.7 (neoplasia maligna de outras partes do pâncreas), CID C25.8 (neoplasia maligna do pâncreas com lesão invasiva) e CID C25.9 (neoplasia maligna do pâncreas, não especificado). Foram consultadas as versões CID 9 e CID 10, cuja transição ocorreu no intervalo de tempo selecionado para o presente estudo.

Definiram-se critérios de inclusão e exclusão no presente estudo, explícitos na *tabela III*.

Do processo clínico eletrónico obteve-se informação sobre dados demográficos, sintomatologia, exames de imagem, exames laboratoriais, tratamentos realizados e datas de óbito referentes aos doentes com ADP. Procedeu-se ao registo dos dados dos hemogramas efetuados no momento do internamento hospitalar, antes da cirurgia ou do início do tratamento sistémico e após cirurgia ou dois ciclos de quimioterapia paliativa. As variáveis recolhidas encontram-se listadas na *tabela IV*.

Os dados analíticos referentes ao período pré-tratamento foram recolhidos de estudos analíticos o mais próximo possíveis da data de início da modalidade terapêutica. Os dados analíticos referentes ao período pós-tratamento foram recolhidos de estudos analíticos realizados até 2 semanas após cirurgia ou início de terapêutica sistémica.

Todos os casos foram reclassificados conforme o estadiamento proposto pela American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição de 2018. Nos casos em que as datas de óbito não foram encontradas no sistema, foi considerada a data da última consulta registada no CHUP.

## MÉTODOS

A RNL foi determinada através da contagem absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos de um mesmo hemograma, a razão plaquetas/linfócitos (RPL) foi determinada através da contagem absoluta de plaquetas dividida pela contagem absoluta de linfócitos. Nos doentes submetidos a tratamento sintomático não foram calculadas as razões baseadas em valores analíticos pós-terapêuticos. Foi ainda calculada a diferença entre RNL pré-cirurgia e RNL pós cirurgia- difcRNL; a diferença entre RNL pré-quimioterapia e RNL pós-quimioterapia- difqtRNL, sendo efetuados os mesmos cálculos para a RPL e CA 19-9, com a definição de difcRPL, difqtRPL difcCA 19-9, e difqtCA 19-9, respetivamente.

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa estatístico IBM SPSS® Statistics versão 25.0. Inicialmente foi realizada a análise descritiva das variáveis em estudo, com o intuito de caracterizar a amostra estudada. As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão quando apresentavam distribuição normal ou como mediana e intervalo interquartil, caso contrário. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e/ou relativas. O nível de significância adotado foi de 5% ( $\alpha=0,05$ ).

Os pontos de corte de cada uma das variáveis (RNL e RPL) considerados indicativos de resposta inflamatória sistémica foram determinados através da curva ROC, considerando como indicador a mortalidade aos 180 dias.

As variáveis que traduzem diferenças (DifRNL, DifRPL e DifCA 19-9) foram analisadas com base na premissa seguinte: se o valor da diferença for superior ao desvio padrão respetivo, esta traduzirá um aumento do parâmetro em questão, sendo que se for inferior ao desvio padrão respetivo, traduzirá uma diminuição do fator.

A sobrevivência global foi calculada como o tempo decorrido desde a data da confirmação diagnóstica por exame histopatológico até a data do óbito por qualquer causa (n=78) ou censurada como a data da última avaliação (n=50). A sobrevivência livre de progressão foi calculada como o tempo decorrido desde a data da confirmação diagnóstica até à data em que se verificou progressão imagiológica da doença.

Para a análise de sobrevivência foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier e a comparação das curvas para um determinado fator foi efetuada através do teste de Log-rank. Foi utilizado o modelo regressão de Cox para avaliação de potenciais fatores prognósticos. A associação entre variáveis categóricas foi testada através da utilização do teste do Qui-Quadrado ou do teste exato de Fisher, quando os pressupostos do primeiro não eram verificados. Para avaliar a eficácia das diferentes modalidades terapêuticas foi realizada uma análise de variância (ANOVA). Com o objetivo

de avaliar a associação linear entre o tempo livre de progressão de doença e os valores de RNL, RPL e CA 19-9 pós -terapêutica foi efetuada uma Correlação de Pearson.

## Resultados

### Características globais da amostra

Um total de 143 doentes com ADP histologicamente confirmado foram acompanhados no CHUP entre Dezembro de 2016 e Dezembro de 2018. Destes, foram selecionados 128 doentes, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Dos 128 doentes elegíveis, com uma idade média ao diagnóstico de 69,3 anos (desvio padrão de 12,6), 57 eram do sexo feminino (44,5%) e 71 do sexo masculino (55,5%) (*Tabela V*).

Em relação ao estado geral dos doentes, avaliado pela escala funcional ECOG, 24 foram classificados com um ECOG de 0 (18,8%), sendo que apenas 16 foram classificados com ECOG 3 (12,5%). Os restantes doentes foram classificados com ECOG 1 e 2 (44,5% e 24,2% respetivamente).

Na maioria dos doentes (72,7%) o tumor estava localizado na cabeça do pâncreas. Com base nos exames de imagem disponíveis no processo clínico eletrónico, os doentes foram reclassificados segundo a 8ª edição da classificação de AJCC em estadio IA (3,9%, n=5), IB (3,1%, n=4), IIA (3,9%, n=5), IIB (21,1%, n=27), III (2,3%, n=3) e IV (65,6%, n=84) (*Figura 1*).

Ao diagnóstico, apenas 25 dos 128 doentes apresentava doença não metastizada (19,5%), sendo que dos restantes, a maioria teria doença à distância em 2 ou mais localizações anatómicas diferentes (n=35, 27,3%). A localização mais acometida foi o tecido ganglionar (n=25, 24,27%), seguido do tecido hepático (n=23, 22,33%). (*Figura 2*).

Aproximadamente 2/3 dos doentes apresentavam colestase ao diagnóstico (n=81, 63,3%).

Na análise de características histológicas preditoras de invasão, 110 doentes apresentavam uma massa neoplásica com invasão perineural (92,4%), enquanto que 99 apresentavam invasão vascular (82,5%).

Em relação a modalidades terapêuticas, 48 doentes foram submetidos a cirurgia curativa (37,5%), sendo que destes, 36 iniciaram QT adjuvante no CHUP (75%). Os restantes 12 doentes não cumpriam condições necessárias à submissão a terapêutica sistémica. 21,1% (n=27) dos doentes receberam QT paliativa. 40,6% (n=52) doentes receberam apenas tratamento sintomático (*Figura 3*).

## RESULTADOS

A cirurgia realizada tratou-se de uma duodenopancreatectomia cefálica. A QT adjuvante foi realizada com Gemcitabina em todos os doentes. A QT paliativa foi realizada segundo o esquema descrito nas normas de orientação clínica no CHUP.

### RNL, RPL e CA 19-9

Os dados para cálculo das RNL e RPL no momento do diagnóstico estavam disponíveis em 124 doentes. Os valores após o tratamento estavam disponíveis em 67 doentes.

Os valores séricos de CA 19-9 ao diagnóstico estavam disponíveis em 128 doentes, sendo que os valores após o tratamento estavam disponíveis em 60 doentes.

Para verificar os pontos de corte mais adequados para a população em estudo, foi realizada curva ROC com avaliação de sobrevivência aos 180 dias após o diagnóstico (*Figuras 4 e 5*). Foram encontrados os seguintes pontos de corte: RNL = 3,54 (sensibilidade 66,7% e especificidade 63%; área abaixo da curva de 0,717) e RPL = 121,07 (sensibilidade 76,9% e especificidade 41,7%; área abaixo da curva de 0,603).

Os valores medianos basais de RNL, RPL e CA 19-9 foram de 3,84 (0,80-28,69), 184,30 (45,59-1092,31) e 266,70 (0,60-605900,00) respetivamente (*Tabela VI*).

Em 65 doentes (50,8%), a RNL encontrava-se elevada ao diagnóstico, sendo que a RPL se encontrava elevada em 64 doentes (50%). Em 113 doentes, o CA 19-9 encontrava-se aumentado ao diagnóstico (88,3%).

Após o tratamento, independentemente da modalidade terapêutica, a RNL estava aumentada em 16 doentes (23,9%), a RPL em 22 doentes (32,8%) e o CA 19-9 em 34 doentes (56,7%).

### Análise de sobrevivência

Informação acerca da data de óbito disponível em apenas 121 dos 128 doentes. Da análise da curva de sobrevivência global depreende-se que 50% dos doentes incluídos na amostra sobreviveu pelo menos 388 dias. É possível depreender pelo grande declive da curva (*Figura 6*) que a neoplasia em questão tem uma grande taxa de mortalidade e é rapidamente progressiva, dado que 50% dos doentes faleceram num período de 388 dias (aproximadamente 1 ano após o diagnóstico). Dos doentes que faleceram, o tempo de sobrevivência máximo foi de 1570 dias (um pouco mais de 4 anos). 42 doentes (34,7%) encontravam-se vivos à data do último follow-up.

Dado que apenas existe um doente submetido a QT neoadjuvante, este foi incluído no grupo com modalidade terapêutica combinada (cirurgia + QT adjuvante). Nos doentes

submetidos apenas a cirurgia (n=11) a mediana de sobrevivência global foi de 834 dias. Nos doentes submetidos a quimioterapia adjuvante (n=36) a mediana de sobrevivência global foi de 671 dias. Nos doentes submetidos a quimioterapia paliativa (n=25) a mediana de sobrevivência global foi de 388 dias. Nos doentes submetidos apenas a tratamento sintomático (n=49) a mediana de sobrevivência global foi de 54 dias.

A curva representada na *Figura 7* evidencia o rápido declínio na sobrevivência do grupo de doentes submetidos a tratamento sintomático, enfatizando o grupo submetido a cirurgia como o que aparentemente apresentou menor risco de morte (menor declive). Através do teste de Log-rank é possível concluir que pelo menos dois dos grupos representados apresentam curvas de sobrevivência significativamente distintas ( $p < 0,001$ ).

A sobrevivência livre de progressão de doença mediana foi de 269 dias, variando de 0 a 1241 dias (*Figura 8*). De evidenciar que a diferença entre a mediana da sobrevivência global e da sobrevivência livre de progressão de doença é de aproximadamente 3 meses.

Nos doentes submetidos apenas a cirurgia (n=10) o tempo livre de progressão de doença foi de 473 dias (*Figura 9*). Nos doentes submetidos a quimioterapia adjuvante o tempo livre de progressão de doença foi de 293 dias. Nos doentes submetidos a quimioterapia paliativa (n=25) a sobrevivência livre de progressão de doença foi de 264 dias (*Tabelas VII e VIII*).

O teste de Log-rank cujo  $p = 0,003$  demonstra que existe uma diferença estatisticamente significativa entre pelo menos dois dos grupos representados.

À data do último follow up 78 doentes teriam já falecido (60,94%). Não ocorreram mortes por toxicidade terapêutica no presente estudo.

### **Análise de fatores de prognóstico pré-terapêutica**

Para o fator da localização do tumor, o doente cuja neoplasia se localizava na cabeça e corpo (n=1) foi agrupado ao conjunto de doentes com neoplasia localizada na cabeça, assim como os doentes cuja neoplasia se localizava na cauda e corpo (n=4) foram agrupados aos doentes com neoplasia localizada no corpo. Os estadios tumorais foram também agrupados, pelo que estadios IA e IB correspondem a doença localizada, os estadios IIA, IIB e III a doença localmente avançada e o estadio IV a doença metastizada.

Na **análise de sobrevivência univariada** (regressão de Cox) considerando toda a população incluída no estudo, os fatores RNL e RPL basais mostraram evidência de ter impacto prognóstico na sobrevivência ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,047$ , respetivamente). Resultados semelhantes podem ser vistos

## RESULTADOS

através da análise das curvas de Kaplan-Meier, que mostram diferença na sobrevivência entre os diferentes grupos de RNL, utilizando-se os pontos de corte já descritos anteriormente (*Figura 10*).

Os valores basais de CA 19-9 não mostraram ter evidência estatisticamente significativa de valor prognóstico na sobrevivência ( $p=0,531$ ), resultados de acordo com a análise das curvas de Kaplan Meier.

Outros fatores que demonstraram evidência de impacto negativo no prognóstico do ADP foram o ECOG (um ECOG de 2 e 3 ( $p=0,001$  e  $p<0,001$ , respectivamente) considerando um ECOG de 0 como referência), a localização (cauda, considerando cabeça como referência,  $p=0,032$ ), o estadio (metastizado, relativamente ao localizado,  $p=0,015$ ), a modalidade terapêutica (QT paliativa e tratamento sintomático relativamente ao tratamento combinado,  $p=0,026$  e  $p<0,001$ , respectivamente) e a presença de invasão vascular ( $p=0,021$ ).

Doentes com ECOG de 2 ao diagnóstico têm um risco de morte cerca de 3 vezes superior a doentes com ECOG 0, sendo que doentes com ECOG 3 apresentam um risco ainda mais elevado, de cerca de 7 vezes.

Um estadio avançado de doença ao diagnóstico confere um risco de morte quase 6 vezes superior a um ADP diagnosticado num estadio localizado.

Doentes submetidos a QT paliativa aparentam ter um risco 2 vezes superior de morte quando comparados a doentes submetidos a tratamento combinado.

Quando submetido a tratamento sintomático, um doente tem um risco de morte 7 vezes superior a um doente submetido a tratamento combinado.

A **análise multivariável** (*Tabela IX*) confirmou que a RNL basal, o tratamento sintomático e a invasão vascular são preditores de pior sobrevivência global ( $p=0,047$ ,  $p<0,001$  e  $p=0,017$ , respectivamente) considerando a  $RNL<3,54$ , o tratamento combinado e a ausência de invasão vascular como referências, quando ajustados para os restantes fatores (idade, sexo, colestase, invasão perineural e invasão vascular).

Analisando em maior detalhe os resultados das variáveis que não apresentaram significância estatística no modelo multivariável de Cox, é possível concluir que na amostra do presente estudo, a idade superior a 65 anos implica um risco 1,25 vezes superior de morte em relação a indivíduos com menos de 65 anos. O sexo feminino demonstrou um risco de morte inferior ao sexo masculino. É ainda de notar que o diagnóstico de ADP num estadio localmente

avançado confere um risco 2 vezes superior de morte quando comparado com um ADP localizado ao diagnóstico.

A cirurgia como única modalidade terapêutica tem um risco muito semelhante de morte quando comparada com o tratamento combinado.

Quando presente, a invasão perineural confere um risco 3 vezes superior de morte.

Em relação às variáveis de maior interesse do estudo, RNL foi a única das 3 (RNL, RPL e CA 19-9) que demonstrou ter valor prognóstico no ADP.

### **Análise de sobrevivência por subgrupos**

Realizamos curvas de sobrevivência Kaplan Meier subdividindo a amostra por modalidades terapêuticas e estratificando cada subgrupo consoante a RNL, RPL e CA 19-9.

Na análise de subgrupos, as curvas de sobrevivência (Kaplan Meier) de doentes submetidos a quimioterapia paliativa, estratificadas por RNL pré-terapêutica estão demonstradas na *Figura 11*. A mediana de sobrevivência global de doentes com RNL  $>3,54$  (n=13) foi de 155 dias, enquanto que a mediana da sobrevivência global de doentes com RNL  $< 3,54$  (n=12) foi de 746 dias ( $p=0,015$ ).

Nos restantes subgrupos, concluímos que não existia uma diferença significativa entre doentes com RNL, RPL e CA 19-9 aumentados ou diminuídos ao diagnóstico, pelo que não incluímos as curvas no presente estudo.

Da mesma forma, as curvas de sobrevivência de doentes com metástases ao diagnóstico, estratificadas por RNL e RPL pré-terapêutica estão demonstradas nas *Figuras 12 e 13*. A mediana de sobrevivência global de doentes com RNL  $\geq 3,54$  (n=43) foi de 71 dias, enquanto que a mediana da sobrevivência global de doentes com RNL  $< 3,54$  (n=42) foi de 565 dias ( $p<0,005$ ). A mediana de sobrevivência global de doentes com RPL  $\geq 121,07$  (n=41) foi de 77 dias, enquanto que a mediana da sobrevivência global de doentes com RPL  $< 121,07$  (n=44) foi de 388 dias ( $p=0,022$ ).

### **Análise da eficácia terapêutica**

Na tentativa de inferir a eficácia terapêutica das diversas modalidades de tratamento, foi avaliada a sua relação com o tempo livre de progressão de doença. Dada a assimetria da variável em estudo, foi aplicada uma transformação logarítmica à variável que descrevia este tempo, de modo a normalizar a sua distribuição.

## RESULTADOS

De seguida, realizamos uma análise de variância (ANOVA), para permitir a comparação dos tratamentos (cirurgia, QT paliativa e a terapêutica combinada) em relação ao tempo livre de progressão de doença. Os resultados não evidenciam diferenças significativas para o tempo livre de doença em função do tratamento, pelo que se concluiu que, no presente trabalho, o tempo livre de progressão de doença não parece ser influenciado pela modalidade terapêutica. Analisando com detalhe os valores médios dos tempos, podemos verificar que são bastante semelhantes entre si (296, 278, 214 dias, respetivamente). A cirurgia foi a modalidade terapêutica que apresentou o maior valor mínimo de tempo livre de progressão (153 dias), e a terapêutica combinada demonstrou o maior tempo máximo livre de progressão (1236 dias, versus 620 dias após cirurgia e 556 dias após QT paliativa).

### Os Rácios RNL, RPL e CA 19-9 na predição da progressão de doença

Procedemos à realização de uma Correlação de Pearson com o objetivo de avaliar a associação linear entre o tempo livre de progressão de doença e os valores de RNL, RPL e CA 19-9 após terapêutica. Verificamos que nenhum dos 3 valores laboratoriais está significativamente associado a este tempo ( $p=0,486$ ,  $p=0,788$  e  $p=0,477$ , respetivamente).

### Impacto do difRNL, difRPL e difCA 19-9 na sobrevivência global

Nos doentes submetidos a cirurgia com intenção curativa, a RNL basal mediana foi de 2,49 (IIQ 1,86-4,10), a RPL basal mediana de 166,59 (IIQ 93,97-218,51) e o CA 19-9 basal mediano de 234,2 (IIQ 45,00-570,50). A RNL pós-cirúrgica foi de 2,32 (IIQ 1,29-3,25), a RPL pós-cirúrgica de 133,12 (IIQ 83,49-185,27) e o CA 19-9 pós-cirúrgico de 28,3 (IIQ 13,30-56,75).

Nos doentes submetidos a QT paliativa, a RNL basal mediana foi 4,16 (IIQ 2,22-5,56), a RPL basal mediana foi 143,987 (IIQ 103,85-199,05) e o CA 19-9 mediano foi de 463,15 (IIQ 102,83-4190,50). Destes, 17 realizaram hemogramas após 2 ciclos sendo a RNL mediana de 3,24 (IIQ 2,41-5,86), a RPL mediana de 173,27 (IIQ 90,00-271,00) e o CA 19-9 de 466,80 (IIQ 21,50-2549,00).

Houve uma queda na RNL após cirurgia (valor pré cirurgia - valor pós cirurgia > 0) em 36,2% dos doentes submetidos a esta modalidade terapêutica ( $n=17$ ). Houve uma queda na RPL após cirurgia em 58,33% dos doentes submetidos a esta modalidade terapêutica ( $n=28$ ). Houve uma queda no CA 19-9 após cirurgia em 83,8% dos doentes submetidos a esta modalidade terapêutica ( $n=31$ ). O valor mediano de difcRNL foi de 0,46, de difcRPL de 18,57 e de difcCA 19-9 de 182,150.

Houve queda na RNL após QT paliativa em 7 doentes (43,8%). A queda na RPL após QT paliativa verificou-se em 6 doentes (37,5%). Houve queda no CA 19-9 após quimioterapia paliativa em 5 dos doentes submetidos ao tratamento (31,2%). O valor mediano de difQTRNL foi de -0,3552, o valor mediano de difQTRPL de -43,3823 e o de difQTCA 19-9 de -25,300.

**Tabela X-** Valores basais dos Rácios em função da modalidade terapêutica realizada

Rácio	Valor de corte	N	Frequência (%)
RNL basal pré cirurgia	<3,54	36	73,5%
	≥3,54	13	26,5%
RNL basal pré QT	<3,54	12	44,4%
	≥3,54	15	55,6%
RPL basal pré cirurgia	<121,07	29	59,2%
	≥121,07	20	40,8%
RPL basal pré QT	<121,07	18	66,7%
	≥121,07	9	33,3%
Ca 19-9 basal pré cirurgia	≤27	6	12,2%
	>27	43	87,8%
Ca 19-9 basal pré QT	≤27	3	11,1%
	>27	24	88,9%

**Tabela XI-** Valores pós-tratamento dos Rácios em função da modalidade terapêutica realizada

Rácio	Valor de corte	N	Frequência (%)
RNL pós cirurgia	<3,54	39	81,3%
	≥3,54	9	18,8%
RNL pós QT	<3,54	11	64,7%
	≥3,54	6	35,3%
RPL pós cirurgia	<121,07	35	72,9%
	≥121,07	13	27,1%
RPL pós QT	<121,07	9	52,9%
	≥121,07	8	47,1%
Ca 19-9 pós cirurgia	≤27	21	47,7%
	>27	23	52,3%
Ca 19-9 pós QT	≤27	5	31,3%
	>27	11	68,8%

Para verificar se existe aumento/diminuição dos scores médios/medianos de um momento pré para um momento pós terapêutica, realizou-se o teste t de student para amostras independentes para a RNL e RPL. As conclusões retiradas é que não existem diferenças entre os momentos pré e pós ( $p=0.995$  e  $p=0.809$ , respetivamente). Assim sendo, a análise destas variáveis não será válida na amostra do presente estudo.

No entanto, foi possível concluir que dos doentes com uma diminuição de RNL, 50% destes realizaram tratamento combinado (*Tabela XII*).

## RESULTADOS

Para avaliar o DifCA 19-9, dado que não é caracterizado por uma distribuição normal, foi aplicado um teste não paramétrico, o teste de Wilcoxon, que revelou um valor de  $p=0,003$ , verificando-se que existe efetivamente uma diferença nas distribuições do valor de CA 19-9 sérico pré e pós terapêuticos. O valor mediano pré terapêutico do CA 19-9 foi de 214 (566-85) e o valor pós terapêutico de 33,2, demonstrando a queda significativa deste valor.

Aplicando o teste exato de Fisher, verificou-se que existe uma relação estatisticamente significativa entre a descida ou subida do valor de CA 19-9 e o local da neoplasia e o tratamento ( $p=0,015$  e  $p<0,001$ , respetivamente), traduzindo que em doentes submetidos a cirurgia e tratamento combinado, é espectável uma descida do valor sérico de CA 19-9, assim como em doentes com neoplasia localizada na cabeça do pâncreas (*Tabelas XIII e XIV*).

Da análise direta da *Tabela XIII* podemos concluir que o grupo de doentes submetido a terapêutica combinada foi o que apresentou um maior número de doentes com diminuição de CA 19-9.

A *Tabela XIV* indica que os doentes com neoplasia localizada na cabeça serão aqueles que apresentarão mais provavelmente uma diminuição do biomarcador CA 19-9.

Aplicando o teste t de Student à variável idade ao diagnóstico, concluímos que a idade média não varia significativamente entre o grupo com melhoria do valor de CA 19-9 e o grupo em que este aumentou após o tratamento ( $p=0,561$ ).

## Discussão

Tendo em conta a elevada mortalidade e a reduzida eficácia das modalidades terapêuticas atuais para o ADP, inúmeros investigadores procuram fatores prognósticos e índices clínicos significativamente relacionados com a sobrevivência nesta neoplasia. A literatura reporta que os estados inflamatório e nutricional estão intimamente relacionados com a malignidade. A monitorização da inflamação pode ser facilmente acessível através de hemograma e leucograma, entre outros. Desta forma, o principal objetivo deste estudo retrospectivo longitudinal observacional é identificar um indicador prognóstico clinicamente útil e facilmente obtido que inclua não só características relacionadas com o tumor, mas também características relacionadas com o doente. Por sua vez, a identificação de um marcador com as características supracitadas permitirá individualizar o tratamento de doentes com ADP.

É do conhecimento geral que as neoplasias podem desenvolver-se não só em locais de inflamação como o vírus de hepatite B<sup>[74]</sup> ou a infeção por *Helicobacter pylori*<sup>[75]</sup>, mas também podem despoletar respostas inflamatórias regionais, libertando citocinas pró-inflamatórias e formando um microambiente tumoral de caráter inflamatório.<sup>[76]</sup>

Por sua vez, a inflamação promove a angiogénese tumoral, a invasão e metastização através do recrutamento de linfócitos T reguladores e quimiocinas, ativação da interleucina 6 e TNF-alfa, indução de neutrofilia, subversão de respostas imunes adaptativas e alteração da resposta a agentes quimioterápicos.<sup>[76]</sup> A neutrofilia promove a produção e libertação de fator de crescimento do endotélio vascular, tendo um papel preponderante na angiogénese tumoral.<sup>[77]</sup> A linfocitopenia pode afetar negativamente a imunovigilância e a resposta terapêutica mediadas por linfócitos.

O presente estudo avaliou o papel de marcadores inflamatórios, especificamente RNL, difRNL, RPL e difRPL no prognóstico de doentes com ADP. A nossa amostra de doentes compreendia tanto indivíduos com tumores ressecáveis que foram submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa quanto doentes com doença avançada submetidos a tratamento paliativo e mesmo indivíduos que pelo estado clínico foram mantidos apenas em tratamento de suporte.

## DISCUSSÃO

### **A análise das características gerais da amostra do presente estudo permite retirar algumas conclusões pertinentes:**

Uma proporção superior a 50% dos doentes eram do sexo masculino e tinham idade superior a 65 anos, achados de acordo com a literatura.<sup>[10]</sup> Mais de metade dos doentes encontrava-se em estadio IV, o que por si só predispõe a menores sobrevivências globais.

Concordante com a grande proporção de casos em estadio IV ao diagnóstico, 103 dos 128 doentes apresentavam doença à distância, sendo que 35 teriam metastização em múltiplos locais anatómicos. Verificou-se que o local mais frequente de metastização é o tecido ganglionar (n=25), seguido do tecido hepático (n=23) e do tecido peritoneal, o que está de acordo com a literatura.<sup>[12]</sup> A preponderância de metastização destes locais demonstra o potencial localmente invasivo desta neoplasia, com invasão ganglionar precoce<sup>[12]</sup> e penetração serosa precoce.<sup>[35]</sup> A predisposição para invasão do tecido hepático numa fase inicial da doença indica também a importância prognóstica da invasão vascular ao diagnóstico, fator que no nosso estudo se revelou com grande poder prognóstico significativo.

Verificamos que 40,6% dos doentes realizou apenas tratamento sintomático, o que enfatiza uma vez mais o estadio avançado ao diagnóstico e o baixo performance status de grande parte dos doentes. Não obstante, esta grande proporção de doentes não realizou uma modalidade terapêutica passível de abrandar ou até parar a progressão da doença, o que poderá ter influenciado negativamente a nossa análise de sobrevivência (grupo conferiu baixas sobrevivências à amostra) e análise de eficácia terapêutica (apenas metade da amostra inicial ficou disponível para a realização desta análise).

Todos os fatores supracitados contribuiram para que a curva de sobrevivência global apresentasse um declive acentuado, com um tempo mediano de sobrevida de aproximadamente 1 ano, demonstrando mais uma vez a elevada mortalidade do ADP descrita na literatura.<sup>[26]</sup>

As curvas de sobrevivência global em função do tratamento enfatizam a baixa sobrevivência dos doentes submetidos a tratamento sintomático, com um valor mínimo de 0 (doente que faleceu logo após o diagnóstico) e uma mediana de 54 dias. Este achado reflete o paradigma atual de evicção de tratamentos agressivos em doentes mais velhos e menos fit (maior ECOG). Para além disso, referimo-nos a uma faixa etária com multi-morbilidade crescente, cuja morte poderá ser provocada não pela neoplasia em si mas por outras patologias comorbidas.<sup>[78]</sup> No entanto este grupo apresenta um valor máximo de 1056, num doente com 87 anos. Uma possível explicação para esta longa sobrevida e que acontece em alguns pacientes mais idosos é

a existência de um tumor menos agressivo, dada a menor replicação celular implicada no envelhecimento<sup>[79]</sup>, assim como a evicção de toxicidade sistémica implicada na QT.

O grupo de doentes submetidos apenas a cirurgia foi o que revelou maior sobrevida mediana, refletindo a importância do diagnóstico atempado do ADP para que seja possível uma abordagem cirúrgica exclusiva. A abordagem cirúrgica sem tratamento sistémico associado é possível na presença de uma doença localizada, sem invasão linfovascular nem perineural.<sup>[33]</sup> No entanto, o valor máximo de sobrevida deste grupo foi inferior ao verificado no grupo com tratamento combinado. Apesar de no presente estudo a diferença entre sobrevidas no grupo com intervenção cirúrgica versus o grupo com tratamento combinado não ter sido significativa, este achado pode evidenciar a necessidade de investigar outros fatores preditores de progressão de doença mesmo num estadio precoce, aparentemente localizado. Pode ainda refletir a vantagem da adição de QT ao esquema terapêutico.

A análise do tempo livre de progressão de doença evidenciou uma mediana de 269 dias (versus 388 dias de sobrevivência global), enfatizando de novo uma rápida progressão do ADP. O método de Log Rank estabeleceu uma diferença significativa na sobrevida livre de progressão dos grupos cirúrgico versus QT paliativa. Este achado evidencia a importância da cirurgia como arma terapêutica no ADP, assim como a necessidade de encontrar regimes quimioterápicos ou outras terapêuticas sistémicas mais eficazes, como a imunoterapia e outras terapêuticas alvo, para que sejam aplicados especialmente em doentes sem condições cirúrgicas.

A análise do tempo livre de progressão de doença revelou ainda que os doentes submetidos a cirurgia têm cerca de mais 3 meses livres de progressão do que os doentes submetidos a tratamento combinado, refletindo mais uma vez a necessidade de um diagnóstico precoce que permita um tratamento cirúrgico o mais eficaz possível. Este facto, poderá levar a pensar na possível existência de um rastreio organizado para a deteção atempada do ADP. No entanto, a literatura refere que à partida, tendo em conta a incidência do ADP, o valor preditivo positivo de um teste de rastreio seria muito pequeno, pelo que a taxa de falsos positivos seria muito elevada, independentemente de o teste de rastreio ser serológico ou imagiológico. Para além disso, o pâncreas não é um órgão facilmente acessível imagiologicamente e a ausência de biomarcadores suficientemente específicos de ADP tornam a hipótese de realização um rastreio populacional eficiente muito pouco provável.<sup>[80]</sup>

Dado serem poucos os doentes cuja localização da neoplasia era a cauda pancreática (n=8 num total de 128 doentes) o facto desta localização conferir um risco aumentado de morte, como verificado pela regressão univariada de Cox, tem ainda um maior valor de significância. A razão

## DISCUSSÃO

que poderá eventualmente explicar este achado é o facto de que uma neoplasia na região da cauda não apresentará um dos sinais mais frequentes do adenocarcinoma pancreático, a icterícia, tão precocemente como uma neoplasia cefalo-pancreática. Daqui advém que o diagnóstico de uma neoplasia caudal poderá ser mais tardio.<sup>[15, 16]</sup>

Tendo em conta os valores séricos de CA 19-9, verificou-se que após o tratamento este se demonstrou superior em 56,7% dos doentes. Estando descrito na literatura que este é efetivamente um preditor de resposta ao tratamento e de sobrevivência<sup>[81]</sup>, seria de esperar uma maior proporção de doentes com descida deste após o tratamento, especialmente após uma modalidade cirúrgica e nos doentes respondedores à QT. Algumas razões pelas quais no presente estudo isso possa não se ter verificado são o facto de apenas 60 dos 128 doentes apresentarem valores séricos pós tratamento que permitiram a análise, assim como o grupo de doentes ser muito heterogéneo em relação à modalidade terapêutica efetuada, podendo este valor global não refletir a resposta à terapêutica.

No nosso estudo, RNL demonstrou ter significância prognóstica na análise multivariável ( $p=0,047$ ). Da mesma forma, o teste de Log-rank aplicado ao grupo submetido a QT paliativa demonstra uma diferença significativa na sobrevivência entre o grupo com  $RNL < 3,54$  e o grupo com  $RNL > 3,54$ . Estes achados podem indicar o papel preponderante da RNL como fator auxiliar na decisão de submeter um doente com uma neoplasia avançada a QT paliativa ou não.

A literatura atual apresenta resultados conflituosos em relação ao valor prognóstico de RNL, sendo que alguns estudos citam a sua significância prognóstica, enquanto que outros não demonstram qualquer efeito na sobrevivência. Um estudo de Dogan et al, em 2018, avaliou o papel prognóstico da RNL em 146 doentes com ADP em estadio IV, concluindo que uma  $RNL > 3$  era preditora de pior prognóstico nestes doentes.<sup>[82]</sup> Em 2017, Chawla et al realizou um estudo em 217 doentes com ADP ressecável concluindo que tanto RNL como RPL não seriam fatores prognósticos ( $p=0,446$  e  $p=0,071$ , respetivamente).<sup>[70]</sup> Em 2007, um estudo conduzido por Clark et al avaliou 44 doentes com ADP submetidos a ressecção cirúrgica, não tendo concluído que a RNL elevada teria relevância prognóstica.<sup>[32]</sup> Um outro estudo realizado por Sanjay et al em 2012 foi também negativo, após a análise de 51 doentes submetidos a tratamento cirúrgico.<sup>[41]</sup> Por outro lado, um estudo de Wang et al no qual foram analisados 177 doentes com ADP, obteve resultados a favor de um pior prognóstico independentemente da estratégia terapêutica.<sup>[76]</sup> Garcea et al avaliou o papel da RNL na sobrevivência livre de doença em 74 doentes, concluindo um papel positivo da RNL.<sup>[67]</sup>

Em 2013, um estudo com uma amostra de 371 doentes com ADP foi realizado por Stotz, cujos resultados demonstraram que RNL elevada é um fator de mau prognóstico perante um doente com uma neoplasia pancreática.<sup>[83]</sup>

Cheng et al conduziram uma meta-análise no ano de 2015 cujo objetivo era avaliar a RNL basal elevada como fator preditor de mau prognóstico e curta sobrevida em doentes com ADP. Foram analisados 9 artigos, cujos pontos de corte utilizados na consideração de uma RNL alta variaram entre 2 e 5. A meta-análise concluiu uma menor sobrevivência global em pacientes cuja RNL estaria acima do ponto de corte (HR- 1,587,  $p < 0,01$ ).<sup>[68]</sup> No mesmo ano, Yang et al conduziram uma meta-análise cujos pontos de corte variaram entre 2,3 e 5, com conclusões que demonstraram uma correlação negativa entre uma RNL aumentada e a sobrevida global.<sup>[38]</sup> No presente estudo, após a realização da curva ROC, o ponto de corte ideal foi de 3,54, o que se assemelha aos valores utilizados em estudos prévios.

Doentes com RPL inferior a 121,07 parecem contribuir para uma tendência de maior sobrevivência, para além de que RPL demonstrou ser um fator prognóstico significativo na análise univariável (539 dias versus 184 dias,  $P=0,005$ ). No entanto, RPL não provou ter poder preditor de prognóstico aquando a análise multivariada ( $p=0,559$ ) Não obstante, doentes com  $RPL < 121,07$  tiveram mais 400 dias de sobrevivência. Consideramos que esta diferença poderá ter significância clínica apesar da sua insignificância estatística.

Para além da RNL, a RPL é provavelmente o segundo rácio com origem em parâmetros inflamatórios mais estudado, com resultados igualmente conflituosos. O estudo supracitado conduzido por Dogan et al, concluiu que a RPL não terá valor prognóstico nos doentes com ADP avançado ( $p=0,062$ )<sup>[82]</sup>, tal como o estudo de Feng et al de 2018.<sup>[46]</sup> Uma meta-análise realizada por Zhou et al que envolveu 26 estudos de 10 países e incluiu tumores de múltiplos locais anatómicos, inclusive o pâncreas, concluiu que uma RPL elevada prediz um pior prognóstico com um HR de 1,6.<sup>[84]</sup>

Em 2014, Martin et al conduziu um estudo cujo objetivo seria avaliar o valor prognóstico da RPL em doentes com ADP em estádios avançados. O ponto de corte utilizado foi de 200, com resultados significativos, sendo que doentes com  $RPL > 200$  teriam uma menor sobrevida que aqueles com  $RPL < 200$ .<sup>[85]</sup> Em 2016, Lee et al avaliaram a RPL como fator prognóstico no ADP, utilizando um ponto de corte de 150.<sup>[86]</sup>

Tendo em conta a variedade de valores de corte descritos para a RPL, no presente estudo foi utilizado o valor de 121,07, obtido através de curva ROC.

## DISCUSSÃO

Outros fatores que demonstraram poder prognóstico quando analisados ao diagnóstico na análise univariável, não confirmados na análise multivariável foram estadio metastizado, QT paliativa, localização caudal e ECOG 2 e 3. O tratamento sintomático e a invasão vascular foram os únicos fatores para além da RNL cujo valor estatístico se manteve após a análise multivariada. Como referido anteriormente, a invasão vascular condiciona uma maior probabilidade de doença irressuscável, sendo que o seu poder prognóstico é já conhecido.<sup>[87]</sup>

Da análise da Regressão de Cox pudemos ainda verificar que um doente com idade superior a 65 anos e diagnóstico de ADP terá um risco de morte bastante semelhante a um doente jovem, o que captou a nossa atenção. De facto, este achado vai de encontro ao achado supracitado acerca do valor máximo de 1052 de sobrevida global no tratamento paliativo. Fatores que possam contribuir para este risco semelhante serão o diagnóstico mais precoce em idosos<sup>[88]</sup>, dado que são doentes com maior frequência da utilização dos cuidados de saúde, acabando por serem mais vigiados; o facto de a neoplasia que surge em idades mais jovens ser mais agressiva e muitas vezes conferir pior resposta ao tratamento<sup>[89]</sup>; as modalidades terapêuticas com menor toxicidade e efeitos laterais utilizadas nos idosos.<sup>[90]</sup>

A análise da sobrevivência por subgrupos revelou uma sobrevivência mediana bastante superior nos doentes tratados com QT paliativa e valores de RNL < 3,54 em comparação com doentes cuja RNL > 3,54 (746 versus 155 dias). Foi possível depreender ainda que doentes com doença à distância e com RNL e RPL superiores aos valores de corte terão menor sobrevida (71 versus 565 dias; 77 versus 388 dias). Sabe-se que a resposta inflamatória tem um papel preponderante na metastização tumoral, dada a sua capacidade de aumentar a permeabilidade vascular.<sup>[91]</sup> Se por um lado a neutrofilia contribui para a maior produção de fator de crescimento vascular endotelial, com a conseqüente angiogénese, por outro a linfocitopenia coloca em risco a vigilância imune, permitindo o escape das células tumorais à morte celular programada. Destas premissas resulta que RNL e RPL aumentadas contribuem para a facilidade de metastização, resultando em altas taxas de recorrência e baixa sobrevivência.<sup>[91]</sup>

Tendo em conta que os doentes submetidos a QT paliativa são aqueles em estadio mais avançado, nomeadamente com doença à distância, é de entender que tal como a RNL elevada influencia a metastização, irá também influenciar a resposta à terapêutica sistémica, condicionando pior resposta e menor sobrevida.

Acreditamos que a presença de uma resposta inflamatória sistémica deveria ser identificada no período pré-terapêutico, particularmente em doentes com doença avançada, e deveria ser utilizada na estratificação de doentes que poderão ser candidatos à sua modulação.

Existem vários estudos em progressão que avaliam o efeito da aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides na prevenção de neoplasias do pulmão, esôfago, estômago, colon e bexiga.<sup>[92, 93]</sup>

No presente estudo não foi possível avaliar a eficácia terapêutica tanto do grupo submetido a cirurgia como do grupo submetido a QT paliativa, dado o pequeno número de doentes em cada subgrupo. Para além disso, talvez a sobrevida livre de progressão não fosse o melhor indicador de resposta. Sabemos que as medidas uni e bidimensionais obtidas através de métodos de imagem não são de grande auxílio no ADP devido à grande reação desmoplásica que o caracteriza.<sup>[94]</sup> A vigilância imagiológica de progressão é também um indicador tardio de perda de resposta ao tratamento. No entanto, com a decorrente investigação de terapêutica dirigida ao ADP poderá ser possível a avaliação da resposta com marcadores serológicos, por exemplo, que permitam medir diretamente esta resposta numa fase mais precoce.<sup>[95]</sup>

O nosso estudo não permitiu a avaliação das flutuações das razões RNL e RPL após a terapêutica. Não obstante, foi possível verificar que a maior descida dos rácios e do biomarcador CA 19-9 verificou-se no grupo submetido a tratamento combinado, realçando a importância de eliminar tanto o tumor primário (através de cirurgia) como possível doença residual não detetada (micrometástases).

No entanto, num estudo realizado por Xue *et al* em 2014, a RNL não só mostrou ser fator independente de mau prognóstico em doentes submetidos a QT como também a sua queda após o primeiro ciclo desta demonstrou ser preditora de resposta ao tratamento. Os doentes cujos valores de RNL basais eram  $>5$  e sofreram uma diminuição para  $<5$  após o primeiro ciclo de quimioterapia tiveram significativamente maior tempo de sobrevivência livre de progressão de doença (4,3 versus 1,4 meses) e maior sobrevivência global (9,3 versus 2,4 meses) quando comparados com os doentes cujos valores de NLR não diminuíram.<sup>[96]</sup>

Em 2016, Choi conduziu um estudo retrospectivo com 396 doentes com ADP tratados com QT paliativa. Tanto os hemogramas da semana prévia ao início da QT como os hemogramas após o primeiro ciclo foram avaliados. Foi criado um score com base no valor da RNL basal e na queda ou não desse valor após o primeiro ciclo de QT. Foi demonstrada diferença significativa na sobrevivência global quando avaliados de acordo com o score (sobrevivência mediana grupo A (score 0) 9,7 meses, B (score 1) 7,9 meses, C (score 2) 5,7 meses e D (score 3) 2,6 meses).<sup>[97]</sup>

Dada a possibilidade de toxicidade relacionada com os agentes quimioterápicos (adjuvantes e paliativos), um aumento ou manutenção do valor da RNL após o tratamento poderá auxiliar os profissionais de saúde na decisão de transferir o doente para uma modalidade

## DISCUSSÃO

paliativa, enquanto que uma diminuição na RNL após a quimioterapia pode ser considerada um preditor precoce de resposta à terapêutica.

Em relação às flutuações do valor sérico de CA 19-9 após a terapêutica, o nosso estudo concluiu que estas serão estatisticamente significativas e têm, inclusive, uma relação com a localização da neoplasia e a modalidade terapêutica, nomeadamente o tratamento combinado. No entanto, não realizamos a análise entre as flutuações deste biomarcador e a sobrevivência, pelo que será pertinente numa continuação do trabalho efetuar uma análise de sobrevivência mais complexa com uma variável tempo dependente.

À data atual, este é um dos poucos estudos a avaliar os marcadores inflamatórios no prognóstico, progressão da doença e resposta à terapêutica no ADP na população portuguesa. Outro ponto positivo do nosso estudo é a confirmação da data exata do óbito na maioria dos doentes, o que torna a informação mais fidedigna.

### **Limitações:**

Sendo um estudo retrospectivo com base numa única instituição, podem existir vieses como o viés de seleção. Para além disso, o número de doentes incluído no estudo é relativamente pequeno, principalmente quando subdividido em modalidades terapêuticas.

O facto de uma proporção superior a 50% dos doentes ter um estadio IV ao diagnóstico pode impedir o estabelecimento de significância estatística das diferentes variáveis estudadas. Para ultrapassar este facto, de futuro deverá ser realizado um estudo com uma seleção de doentes em estadios mais precoces.

Em relação aos valores analíticos basais de neutrófilos, linfócitos e plaquetas, verificamos que a sua mediana se encontra dentro dos valores de referência. Este facto, aliado aos valores inferiores ao ponto de corte de RNL e RPL basais em 50% dos doentes, poderão implicar pouco poder discriminativo destes marcadores relativamente a esta amostra, podendo contribuir para a falha de estabelecimento de poder prognóstico dos mesmos verificada no presente estudo.

Quando analisamos os valores de RNL e RPL após tratamento, verificamos que, tanto no grupo submetido a tratamento paliativo como no grupo submetido a tratamento curativo, estes valores sofreram uma queda, sendo que a queda apresentada após o tratamento paliativo foi superior. De facto, seria de esperar uma queda superior destas razões no grupo submetido a tratamento curativo. Poderão existir outras variáveis de confundimento que estejam a condicionar estes valores, pelo que seria recomendado ajustar estas variáveis num estudo posterior.

Não obstante, apesar de o presente estudo conter variáveis que traduzem características tumorais e do doente, não foi possível a obtenção de dados como o índice de prognóstico nutricional, níveis plasmáticos de fibrinogénio, PCR, presença de ascite e albumina sérica, sendo que estes fatores podem influenciar o prognóstico dos doentes com ADP independentemente do seu estadio.

A taxa de colestase ao diagnóstico foi de 63,3%. A colestase não revelou ser um fator de prognóstico. No entanto, é importante referir que esta induz inflamação hepática, com produção de TNF- alfa. Este facto pode ser um fator confundidor na leitura de dados analíticos de doentes com icterícia ao diagnóstico. Assim sendo, uma das limitações do nosso estudo foi ter incluído doentes com icterícia ao diagnóstico.

Os valores de coorte revelam-se diferentes consoante os estudos, dado que as características clinico-patológicas dos doentes variam também de estudo para estudo. As populações estudadas são heterogéneas, incluindo vários estadios de doença. O método de obtenção de valores de corte varia também, sendo que alguns grupos realizam a análise ROC, outros utilizam medianas e ainda valores previamente identificados. Este facto torna a comparação entre estudos de grande dificuldade, limitando também o poder das meta-análises. De futuro, a validação de uma coorte de RNL e RPL será essencial para posterior investigação e aplicação à prática clínica.

## Conclusão

Neste estudo, a RNL basal, o tratamento sintomático e a invasão vascular foram definidas como fatores de mau prognóstico, sendo que a RNL demonstrou uma acurácia prognóstica superior nos doentes submetidos a QT paliativa.

O presente estudo contribui para uma melhor caracterização dos doentes com ADP e clarificação das interações entre o estado inflamatório e a neoplasia. Verifica-se a necessidade de um diagnóstico precoce desta neoplasia para que se possam aplicar modalidades terapêuticas mais radicais e com maior sobrevivência, como a resseção cirúrgica (acompanhada ou não de QT adjuvante). Os rácios hematológicos acrescentarão maior segurança e significância na recomendação de subgrupos específicos que obterão melhores respostas com tratamentos específicos, dado termos concluído a sua significância clínica em doentes com doença à distância ao diagnóstico e submetidos a QT paliativa. Para além disso, o seu baixo custo, reprodutibilidade e disponibilidade fazem deles marcadores prognósticos aliciantes.

Uma vez que não se consegue inferir, a partir destes resultados, a eficácia das diferentes modalidades terapêuticas e a influência das flutuações de RNL e RPL durante o tratamento na sobrevivência, sugere-se um estudo posterior, preferencialmente prospetivo, com uma maior amostra e mais representativa de cada modalidade terapêutica.

Assim sendo, com base nos resultados obtidos no presente estudo, sugerimos a inclusão de RNL e RPL na avaliação de rotina de doentes com ADP.

Por último, realçamos o efeito benéfico da modificação da inflamação sistémica como um foco de investigação interessante no futuro.

## Referências

1. RORENO. Registo Oncológico Regional do Norte 2011. Instituto Português de Oncologia do Porto e, Porto.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86. Epub 2014/09/16. doi: 10.1002/ijc.29210. PubMed PMID: 25220842.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International journal of cancer*. 2013;132(5):1133-45. Epub 2012/07/04. doi: 10.1002/ijc.27711. PubMed PMID: 22752881.
4. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(44):9694-705. Epub 2016/12/14. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694. PubMed PMID: 27956793; PubMed Central PMCID: PMC5124974.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7-30. Epub 2017/01/06. doi: 10.3322/caac.21387. PubMed PMID: 28055103.
6. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*. 2014;74(11):2913-21. Epub 2014/05/21. doi: 10.1158/0008-5472.Can-14-0155. PubMed PMID: 24840647.
7. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(17):1605-17. doi: 10.1056/NEJMra0901557. PubMed PMID: 20427809.
8. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. Câncer do pâncreas em fase inicial: é possível identificá-lo através dos instrumentos científicos e propedêuticos atualmente disponíveis? *Arquivos de Gastroenterologia*. 2008;45:169-77.
9. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10039):73-85. Epub 2016/02/03. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00141-0. PubMed PMID: 26830752.
10. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C, Zeegers MP, Boffetta P. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Molecular carcinogenesis*. 2012;51(1):3-13. Epub 2011/12/14. doi: 10.1002/mc.20785. PubMed PMID: 22162227.
11. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(13):1928-37. Epub 2011/04/05. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003. PubMed PMID: 21458985.
12. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):1039-49. Epub 2014/09/11. doi: 10.1056/NEJMra1404198. PubMed PMID: 25207767.
13. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(11):2964-70. Epub 2012/07/07. doi: 10.1093/annonc/mds140. PubMed PMID: 22767586; PubMed Central PMCID: PMC3477881.
14. Maitra A, Adsay NV, Argani P, Iacobuzio-Donahue C, De Marzo A, Cameron JL, et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2003;16(9):902-12. Epub 2003/09/19. doi: 10.1097/01.Mp.0000086072.56290.Fb. PubMed PMID: 13679454.
15. Hao CY, Su XQ, Ji JF, Huang XF, Xing BC. Stomach-interposed cholecystogastrojejunostomy: a palliative approach for periampullary carcinoma. *World journal of gastroenterology*.

## REFERÊNCIAS

- 2005;11(13):2009-12. Epub 2005/04/01. doi: 10.3748/wjg.v11.i13.2009. PubMed PMID: 15800996; PubMed Central PMCID: PMC4305727.
16. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28(2):160-5. Epub 2004/03/19. PubMed PMID: 15028948.
17. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science (New York, NY)*. 1981;212(4490):53-5. Epub 1981/04/03. PubMed PMID: 6163212.
18. Valls C, Andia E, Sanchez A, Fabregat J, Pozuelo O, Quintero JC, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;178(4):821-6. Epub 2002/03/22. doi: 10.2214/ajr.178.4.1780821. PubMed PMID: 11906855.
19. Singh PK, Brand RE, Mehla K. MicroRNAs in pancreatic cancer metabolism. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(6):334-44. Epub 2012/04/18. doi: 10.1038/nrgastro.2012.63. PubMed PMID: 22508159; PubMed Central PMCID: PMC4045488.
20. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *The Journal of cell biology*. 2013;200(4):373-83. Epub 2013/02/20. doi: 10.1083/jcb.201211138. PubMed PMID: 23420871; PubMed Central PMCID: PMC4045488.
21. Madhavan B, Yue S, Galli U, Rana S, Gross W, Muller M, et al. Combined evaluation of a panel of protein and miRNA serum-exosome biomarkers for pancreatic cancer diagnosis increases sensitivity and specificity. *International journal of cancer*. 2015;136(11):2616-27. Epub 2014/11/13. doi: 10.1002/ijc.29324. PubMed PMID: 25388097.
22. Bellone G, Smirne C, Mauri FA, Tonel E, Carbone A, Buffolino A, et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2006;55(6):684-98. doi: 10.1007/s00262-005-0047-0.
23. Mroczko B, Groblewska M, Gryko M, Kedra B, Szmítkowski M. Diagnostic usefulness of serum interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in the differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2010;24(4):256-61. Epub 2010/07/14. doi: 10.1002/jcla.20395. PubMed PMID: 20626020.
24. Vasiliades G, Kopanakis N, Vasiloglou M, Zografos G, Margaritis H, Masselou K, et al. Role of the hematopoietic cytokines SCF, IL-3, GM-CSF and M-CSF in the diagnosis of pancreatic and ampullary cancer. *International Journal of Biological Markers*. 2012;27(3):e186-e94. doi: 10.5301/IJBM.2012.9348.
25. Mroczko B, Lukaszewicz-Zajac M, Wereszczynska-Siemiakowska U, Groblewska M, Gryko M, Kedra B, et al. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor. *Pancreas*. 2009;38(6):613-8. Epub 2009/07/25. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181a488a0. PubMed PMID: 19629003.
26. Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. *BMJ : British Medical Journal*. 2012;344:e2476. doi: 10.1136/bmj.e2476.
27. Howard TJ. Pancreatic adenocarcinoma. *Curr Probl Cancer*. 1996;20(5):281-328. doi: 10.1016/s0147-0272(96)80001-8. PubMed PMID: 8902402.
28. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointestinal endoscopy*. 1988;34(1):1-8. Epub 1988/01/01. PubMed PMID: 3280392.
29. Baum RP. Immunoscintigraphy as a diagnostic tool in pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology*. 1989;36(6):459-61. Epub 1989/12/01. PubMed PMID: 2693302.
30. Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HA, Yeo CJ, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1993;176(1):1-10. Epub 1993/01/01. PubMed PMID: 7678945.

31. Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *American journal of surgery*. 1993;165(5):600-6. Epub 1993/05/01. PubMed PMID: 8488945.
32. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2007;9(6):456-60. Epub 2008/03/18. doi: 10.1080/13651820701774891. PubMed PMID: 18345294; PubMed Central PMCID: PMCPMC2215360.
33. Reber HA, Ashley SW, McFadden D. Curative treatment for pancreatic neoplasms. Radical resection. *The Surgical clinics of North America*. 1995;75(5):905-12. Epub 1995/10/01. PubMed PMID: 7660253.
34. Takahashi K, Al-Janabi NJ. Computed tomography and magnetic resonance imaging of mediastinal tumors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;32(6):1325-39. Epub 2010/11/26. doi: 10.1002/jmri.22377. PubMed PMID: 21105138.
35. Yamada S, Takeda S, Fujii T, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis. *Annals of surgery*. 2007;246(2):254-8. Epub 2007/08/02. doi: 10.1097/01.sla.0000261596.43439.92. PubMed PMID: 17667504; PubMed Central PMCID: PMCPMC1933559.
36. Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Miyamae M, Okajima W, et al. Liquid biopsy in patients with pancreatic cancer: Circulating tumor cells and cell-free nucleic acids. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(25):5627-41. Epub 2016/07/20. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5627. PubMed PMID: 27433079; PubMed Central PMCID: PMCPMC4932201.
37. Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Annals of surgery*. 2003;237(1):74-85. Epub 2002/12/24. doi: 10.1097/01.Sla.0000041266.10047.38. PubMed PMID: 12496533; PubMed Central PMCID: PMCPMC1513971.
38. Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(9):2807-15. Epub 2015/03/12. doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2807. PubMed PMID: 25759553; PubMed Central PMCID: PMCPMC4351235.
39. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British journal of cancer*. 2012;107(4):695-9. Epub 2012/07/26. doi: 10.1038/bjc.2012.292. PubMed PMID: 22828611; PubMed Central PMCID: PMCPMC3419948.
40. Szkandera J, Stotz M, Eisner F, Absenger G, Stojakovic T, Samonigg H, et al. External validation of the derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker on a large cohort of pancreatic cancer patients. *PloS one*. 2013;8(11):e78225. Epub 2013/11/14. doi: 10.1371/journal.pone.0078225. PubMed PMID: 24223776; PubMed Central PMCID: PMCPMC3817201.
41. Sanjay P, de Figueiredo RS, Leaver H, Ogston S, Kulli C, Polignano FM, et al. Preoperative serum C-reactive protein levels and post-operative lymph node ratio are important predictors of survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *JOP : Journal of the pancreas*. 2012;13(2):199-204. Epub 2012/03/13. PubMed PMID: 22406601.
42. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(14):2158-67. doi: 10.1002/cncr.30057.
43. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1960-6. Epub 2007/04/25. doi: 10.1200/jco.2006.07.9525. PubMed PMID: 17452677.

## REFERÊNCIAS

44. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(19):1817-25. Epub 2011/05/13. doi: 10.1056/NEJMoa1011923. PubMed PMID: 21561347.
45. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2). Epub 2015/02/02. doi: 10.1093/jnci/dju413. PubMed PMID: 25638248.
46. Feng L, Gu S, Wang P, Chen H, Chen Z, Meng Z, et al. White Blood Cell and Granulocyte Counts Are Independent Predictive Factors for Prognosis of Advanced Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:8096234. Epub 2018/06/02. doi: 10.1155/2018/8096234. PubMed PMID: 29853866; PubMed Central PMCID: PMC5964577.
47. Eyff TF, Bosi HR, Toni MS, Zilio MB, Corso CO, Bersch VP, et al. THE ROLE OF IMMUNOINFLAMMATORY MARKERS IN THE PROGNOSIS AND RESECTABILITY OF PANCREATIC ADENOCARCINOMA. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2018;31(2):e1366. Epub 2018/07/05. doi: 10.1590/0102-672020180001e1366. PubMed PMID: 29972394; PubMed Central PMCID: PMC6044203.
48. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet (London, England)*. 2001;357(9255):539-45. Epub 2001/03/07. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04046-0. PubMed PMID: 11229684.
49. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44. Epub 2008/07/25. doi: 10.1038/nature07205. PubMed PMID: 18650914.
50. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(3):505-15. Epub 2017/02/18. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.505. PubMed PMID: 28210087; PubMed Central PMCID: PMC5291856.
51. Cui R, Yue W, Lattime EC, Stein MN, Xu Q, Tan XL. Targeting tumor-associated macrophages to combat pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016;7(31):50735-54. Epub 2016/05/19. doi: 10.18632/oncotarget.9383. PubMed PMID: 27191744; PubMed Central PMCID: PMC5226617.
52. Wendt LR, Osvaldt AB, Bersch VP, Schumacher Rde C, Edelweiss MI, Rohde L. Pancreatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma induced by DMBA in mice: effects of alcohol and caffeine. *Acta cirurgica brasileira*. 2007;22(3):202-9. Epub 2007/06/05. PubMed PMID: 17546293.
53. Sun XJ, Jiang TH, Zhang XP, Mao AW. Role of the tumor microenvironment in pancreatic adenocarcinoma. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2016;21:31-41. Epub 2015/12/29. PubMed PMID: 26709759.
54. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine*. 2010;7(4):e1000267. Epub 2010/04/28. doi: 10.1371/journal.pmed.1000267. PubMed PMID: 20422030; PubMed Central PMCID: PMC2857873.
55. Liu C, Cheng H, Luo G, Lu Y, Jin K, Guo M, et al. Circulating regulatory T cell subsets predict overall survival of patients with unresectable pancreatic cancer. *International journal of oncology*. 2017;51(2):686-94. Epub 2017/07/18. doi: 10.3892/ijo.2017.4032. PubMed PMID: 28714519.
56. Xu YF, Lu Y, Cheng H, Shi S, Xu J, Long J, et al. Abnormal distribution of peripheral lymphocyte subsets induced by PDAC modulates overall survival. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2014;14(4):295-301. Epub 2014/07/27. doi: 10.1016/j.pan.2014.05.797. PubMed PMID: 25062880.
57. Shen T, Zhou L, Shen H, Shi C, Jia S, Ding GP, et al. Prognostic value of programmed cell death protein 1 expression on CD8+ T lymphocytes in pancreatic cancer. *Scientific reports*. 2017;7(1):7848. doi: 10.1038/s41598-017-08479-9.

58. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *British journal of cancer*. 2011;104(4):726-34. Epub 2011/01/27. doi: 10.1038/sj.bjc.6606087. PubMed PMID: 21266974; PubMed Central PMCID: PMC3049591.
59. Kasymjanova G, MacDonald N, Agulnik JS, Cohen V, Pepe C, Kreisman H, et al. The predictive value of pre-treatment inflammatory markers in advanced non-small-cell lung cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2010;17(4):52-8. Epub 2010/08/11. PubMed PMID: 20697515; PubMed Central PMCID: PMC2913830.
60. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai zasshi*. 1984;85(9):1001-5. Epub 1984/09/01. PubMed PMID: 6438478.
61. Altan M, Haberal HB, Akdogan B, Ozen H. A critical prognostic analysis of neutrophil-lymphocyte ratio for patients undergoing nephroureterectomy due to upper urinary tract urothelial carcinoma. *International journal of clinical oncology*. 2017;22(5):964-71. Epub 2017/06/11. doi: 10.1007/s10147-017-1150-x. PubMed PMID: 28600686.
62. Hu D, Zhang H, Lin X, Chen G, Li C, Liang B, et al. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict poor survival in early stage gastric cancer patients receiving radical gastrectomy: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *Journal of Cancer*. 2017;8(7):1214-22. Epub 2017/06/14. doi: 10.7150/jca.18707. PubMed PMID: 28607596; PubMed Central PMCID: PMC5463436.
63. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *British journal of cancer*. 2015;113(1):150-8. Epub 2015/05/30. doi: 10.1038/bjc.2015.183. PubMed PMID: 26022929; PubMed Central PMCID: PMC4647546.
64. Schmidt H, Suci S, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1562-9. Epub 2007/04/20. doi: 10.1200/jco.2006.09.0274. PubMed PMID: 17443000.
65. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137(2):425-8. Epub 2009/02/03. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.046. PubMed PMID: 19185164.
66. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer research*. 2012;32(4):1555-61. Epub 2012/04/12. PubMed PMID: 22493401.
67. Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World journal of surgery*. 2011;35(4):868-72. Epub 2011/02/12. doi: 10.1007/s00268-011-0984-z. PubMed PMID: 21312035.
68. Cheng H, Long F, Jaiswar M, Yang L, Wang C, Zhou Z. Prognostic role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2015;5:11026. Epub 2015/08/01. doi: 10.1038/srep11026. PubMed PMID: 26226887; PubMed Central PMCID: PMC4521184.
69. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32171-89. Epub 2017/04/19. doi: 10.18632/oncotarget.16291. PubMed PMID: 28418870; PubMed Central PMCID: PMC5458276.
70. Chawla A, Huang TL, Ibrahim AM, Hardacre JM, Siegel C, Ammori JB. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2018;20(5):398-404. Epub 2017/12/10. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.011. PubMed PMID: 29221789.

## REFERÊNCIAS

71. Oh D, Pyo J-S, Son BK. Prognostic Roles of Inflammatory Markers in Pancreatic Cancer: Comparison between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;2018:9. doi: 10.1155/2018/9745601.
72. Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, Zhang XP, Wang HE, Wang ZK, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. *International journal of cancer*. 2016;139(1):164-70. Epub 2016/02/27. doi: 10.1002/ijc.30060. PubMed PMID: 26915723.
73. Jiang R, Zou X, Hu W, Fan YY, Yan Y, Zhang MX, et al. The elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma patients. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(10):7775-87. Epub 2015/05/07. doi: 10.1007/s13277-015-3505-0. PubMed PMID: 25944165.
74. Wang DS, Chen DL, Ren C, Wang ZQ, Qiu MZ, Luo HY, et al. ABO blood group, hepatitis B viral infection and risk of pancreatic cancer. *International journal of cancer*. 2012;131(2):461-8. Epub 2011/08/23. doi: 10.1002/ijc.26376. PubMed PMID: 21858814.
75. Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, Baker WL. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP : Journal of the pancreas*. 2011;12(1):26-31. Epub 2011/01/06. PubMed PMID: 21206097.
76. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Wang FH, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2012;29(5):3092-100. Epub 2012/04/06. doi: 10.1007/s12032-012-0226-8. PubMed PMID: 22476808.
77. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003;6(4):283-7. Epub 2004/05/29. doi: 10.1023/B:AGEN.0000029415.62384.ba. PubMed PMID: 15166496.
78. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, Prieto I, Koren L, Feliu J. Management of pancreatic cancer in the elderly. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(2):764-75. Epub 2016/01/27. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.764. PubMed PMID: 26811623; PubMed Central PMCID: PMC4716075.
79. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *Journal of geriatric oncology*. 2018;9(5):430-40. Epub 2018/04/11. doi: 10.1016/j.jgo.2018.03.014. PubMed PMID: 29631898.
80. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Annals of surgery*. 2013;257(1):17-26. Epub 2012/08/17. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825ffbf. PubMed PMID: 22895395; PubMed Central PMCID: PMC4113008.
81. Coelho R, Silva M, Rodrigues-Pinto E, Cardoso H, Lopes S, Pereira P, et al. CA 19-9 as a Marker of Survival and a Predictor of Metastization in Cholangiocarcinoma. *GE Portuguese journal of gastroenterology*. 2017;24(3):114-21. Epub 2017/08/30. doi: 10.1159/000452691. PubMed PMID: 28848795; PubMed Central PMCID: PMC5553366.
82. Dogan M, Algin E, Guven ZT, Baykara M, Kos TF, Bal O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, neutrophil-platelet score and prognostic nutritional index: do they have prognostic significance in metastatic pancreas cancer? *Current medical research and opinion*. 2018;34(5):857-63. Epub 2017/11/23. doi: 10.1080/03007995.2017.1408579. PubMed PMID: 29161926.
83. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Ress AL, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2013;109(2):416-21. Epub 2013/06/27. doi: 10.1038/bjc.2013.332. PubMed PMID: 23799847; PubMed Central PMCID: PMC3721392.
84. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic Value of PLR in Various Cancers: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2014;9(6):e101119. doi: 10.1371/journal.pone.0101119.

85. Martin HL, Ohara K, Kiberu A, Van Hagen T, Davidson A, Khattak MA. Prognostic value of systemic inflammation-based markers in advanced pancreatic cancer. *Internal medicine journal*. 2014;44(7):676-82. Epub 2014/04/23. doi: 10.1111/imj.12453. PubMed PMID: 24750233.
86. Lee JM, Lee HS, Hyun JJ, Choi HS, Kim ES, Keum B, et al. Prognostic value of inflammation-based markers in patients with pancreatic cancer administered gemcitabine and erlotinib. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2016;8(7):555-62. Epub 2016/08/26. doi: 10.4251/wjgo.v8.i7.555. PubMed PMID: 27559435; PubMed Central PMCID: PMC4942744.
87. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(31):10802-12. Epub 2014/08/26. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10802. PubMed PMID: 25152583; PubMed Central PMCID: PMC4138460.
88. Sellam F, Harir N, Khaled MB, Mrabent NM, Salah R, Benchouk A, et al. Delayed diagnosis of pancreatic cancer reported as more common in a population of North African young adults. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015;6(5):505-10. Epub 2015/10/22. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.051. PubMed PMID: 26487944; PubMed Central PMCID: PMC4570913.
89. Tingstedt B, Weitkämper C, Andersson R. Early onset pancreatic cancer: a controlled trial. *Annals of gastroenterology*. 2011;24(3):206-12. Epub 2011/01/01. PubMed PMID: 24713777; PubMed Central PMCID: PMC3959307.
90. Wheeler AA, Nicholl MB. Age Influences Likelihood of Pancreatic Cancer Treatment, but not Outcome. *World journal of oncology*. 2014;5(1):7-13. Epub 2014/02/01. doi: 10.14740/wjon789w. PubMed PMID: 29147371; PubMed Central PMCID: PMC49822.
91. Guo J, Wu M, Guo L, Zuo Q. Pretreatment blood neutrophil/lymphocyte ratio is associated with metastasis and predicts survival in patients with pancreatic cancer. *Bulletin du cancer*. 2018;105(2):146-54. Epub 2018/01/02. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.10.028. PubMed PMID: 29290332.
92. Baron JA, Sandler RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. *Annual review of medicine*. 2000;51:511-23. Epub 2000/04/25. doi: 10.1146/annurev.med.51.1.511. PubMed PMID: 10774479.
93. Daugherty SE, Pfeiffer RM, Sigurdson AJ, Hayes RB, Leitzmann M, Schatzkin A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer: a pooled analysis. *American journal of epidemiology*. 2011;173(7):721-30. Epub 2011/03/04. doi: 10.1093/aje/kwq437. PubMed PMID: 21367875; PubMed Central PMCID: PMC3105281.
94. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(24):2545-56. Epub 2018/05/24. doi: 10.1200/jco.2018.78.9636. PubMed PMID: 29791286.
95. Mohammad AA. Advanced pancreatic cancer: The standard of care and new opportunities. *Oncology reviews*. 2018;12(2):370. Epub 2018/10/23. doi: 10.4081/oncol.2018.370. PubMed PMID: 30344961; PubMed Central PMCID: PMC6176548.
96. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer medicine*. 2014;3(2):406-15. Epub 2014/02/13. doi: 10.1002/cam4.204. PubMed PMID: 24519894; PubMed Central PMCID: PMC3987090.
97. Choi Y, Oh DY, Park H, Kim TY, Lee KH, Han SW, et al. More Accurate Prediction of Metastatic Pancreatic Cancer Patients' Survival with Prognostic Model Using Both Host Immunity and Tumor Metabolic Activity. *PloS one*. 2016;11(1):e0145692. Epub 2016/01/05. doi: 10.1371/journal.pone.0145692. PubMed PMID: 26727470; PubMed Central PMCID: PMC4699704.

## Anexos

Seguem neste apêndice, pela mesma ordem pela qual são referidas durante monografia, as figuras e tabelas que justificam e/ou suportam o texto redigido.

*Tabela I- Classificação TNM da American Joint Committee for Cancer*

Estadio	Definição
Tumor primário (T)	
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado ao pâncreas, $\leq 2$ cm
T2	Tumor limitado ao pâncreas, $>2$ cm
T3	Extensão aos tecidos peripancreáticos (excluindo artérias)
T4	Tumor envolve eixo celíaco ou artéria mesentérica superior
Gânglios linfáticos regionais (N)	
Nx	Gânglios linfáticos regionais não avaliados
N0	Metastização ganglionar regional ausente
N1	Metastização ganglionar regional presente
Metástase à distância (M)	
M0	Metástases à distância ausentes
M1	Metástases à distância presentes

**Tabela II-** Estadiamento final de ADP

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio 1A	T1	N0	M0
Estadio 1B	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1-3	N1	M0
Estadio III	T4	Qualquer N	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

**Tabela III-** Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	
Idade >18 anos	Diagnóstico histológico de ADP
Critérios de exclusão	
Outros tipos histológicos que não ADP	Imunossupressão
Outro tumor primário concomitante	Infeção comprovada ao diagnóstico
Envolvimento tumoral de medula óssea	Corticoterapia de longa duração

**Tabela IV-** Variáveis recolhidas dos processos clínicos dos doentes selecionados

Dados demográficos	Caracterização doença	Dados analíticos	Dados histopatológicos
Idade	ECOG	Valor linfócitos pré e pós tratamento	Tipo histológico
Sexo	Colestase ao diagnóstico	Valor neutrófilos pré e pós tratamento	Classificação TNM
Data de diagnóstico	Localização de tumor 1º	Valor plaquetas pré e pós tratamento	Estadio
Idade ao diagnóstico	Localização de doença à distância	Valor CA 19-9 pré e pós tratamento	Invasão perineural
Data de óbito	Modalidade terapêutica		Invasão vascular

**Tabela V-** Características gerais da amostra

Característica		Frequência	Porcentagem
Sexo	Feminino	57	44,5%
	Masculino	71	55,5%
Idade ao diagnóstico	<65	43	33,6%
	≥65	85	66,4%
ECOG	0	24	18,8%
	1	57	44,5%
	2	31	24,2%
	3	16	12,5%
Colestase	Sim	81	63,3%
	Não	47	36,7%
Estadio	IA	5	3,9%
	IB	4	3,1%
	IIA	5	3,9%
	IIB	27	21,1%
	III	3	2,3%
	IV	84	65,6%
Localização tumoral	Cabeça	93	72,7%
	Corpo	22	17,2%
	Cauda	8	6,3%
	Cabeça e corpo	1	0,8%
	Cauda e corpo	4	3,1%
Local de metastização	Hepática	23	22,33%
	Ganglionar	25	24,27%
	Peritoneal	3	2,91%
	Múltipla	35	33,99%
	Outra	17	16,5%
Modalidade terapêutica	Cirurgia + Quimioterapia	36	28,13%
	Quimioterapia neoadjuvante + Cirurgia	1	0,78%
	Cirurgia	12	9,38%
	Quimioterapia paliativa	27	21,09%
	Tratamento sintomático	52	40,63%
Invasão perineural (n=119)	Sim	110	92,4%
	Não	9	7,6%
Invasão vascular (n=120)	Sim	99	82,5%
	Não	21	17,5%

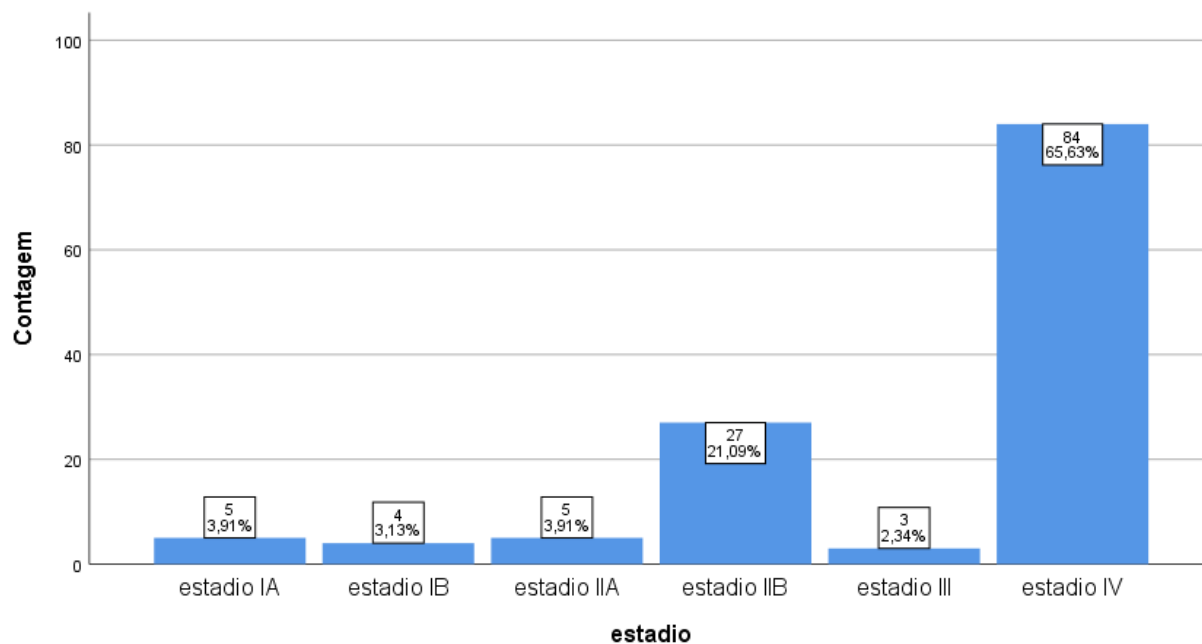


Figura 1- Estadio das neoplasias segundo a 8ª edição da classificação AJCC

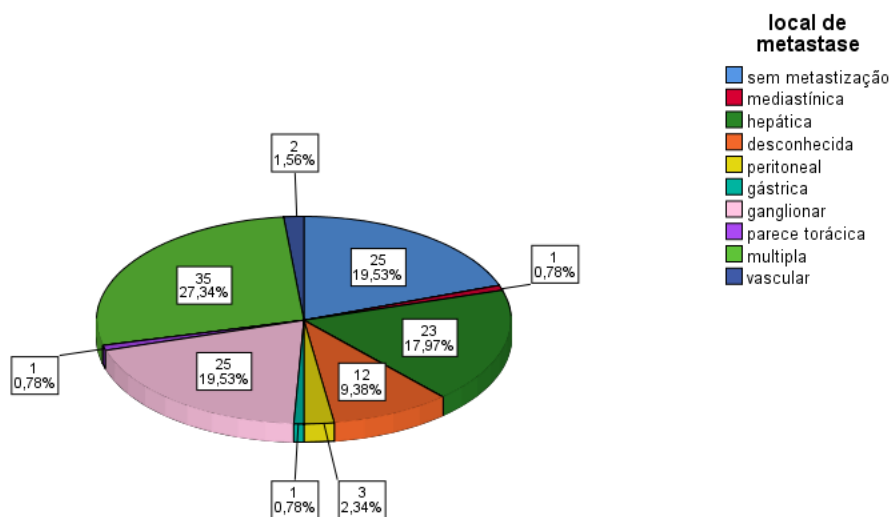
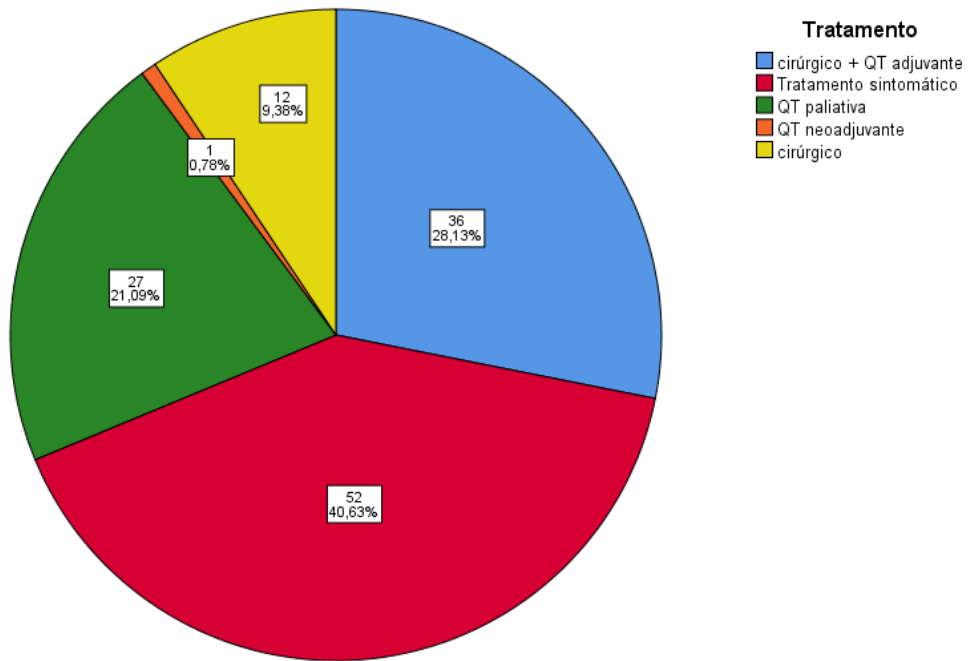
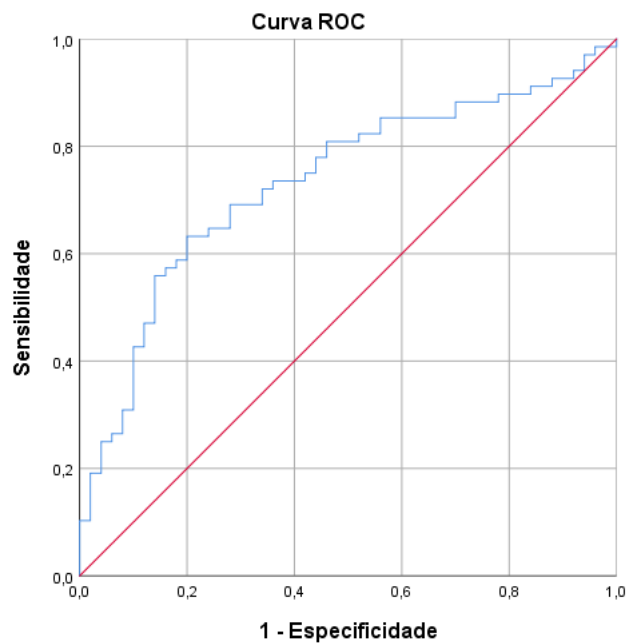


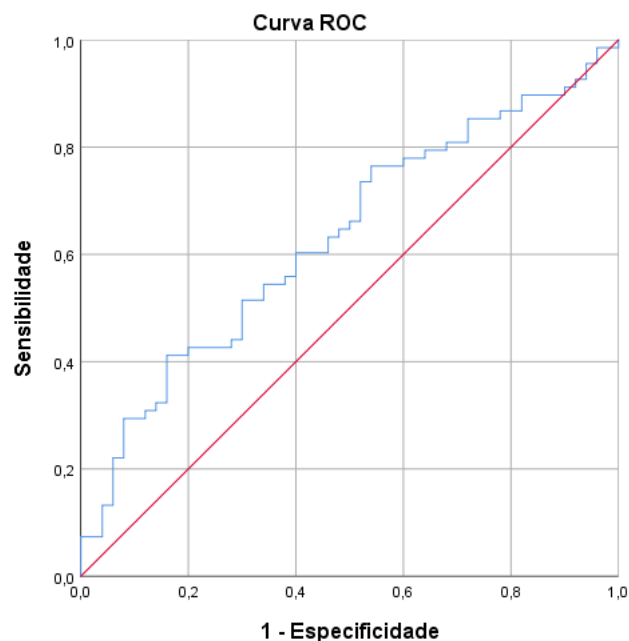
Figura 2- Localização da doença à distância das neoplasias pancreáticas incluídas na amostra



*Figura 3- Representação dos doentes em função da modalidade terapêutica realizada.*



*Figura 4- Curva ROC para sobrevivência em 180 dias utilizando-se os valores de RNL após cirurgia ou 2 ciclos de quimioterapia paliativa.*



**Figura 5-** Curva ROC para sobrevivência em 180 dias utilizando-se os valores de RPL após cirurgia ou 2 ciclos de quimioterapia paliativa.

**Tabela VI-** Características analíticas globais da amostra

Dados analíticos pré-tratamento ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) (mediana, intervalo interquartis)	Linfócitos	1,325	1,030-1,825
	Neutrófilos	5,295	3,545- 7,155
	Plaquetas	223,500	170,500-300,000
RNL pré-tratamento	<3,54	63	49,2%
	$\geq 3,54$	65	50,8%
RPL pré-tratamento	<121,07	64	50,0%
	$\geq 121,07$	64	50,0%
Ca 19-9 pré-tratamento (U/mL)	$\leq 27$	15	11,7%
	>27	113	88,3%
Dados analíticos pós- tratamento ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )(mediana, intervalo interquartis)	Linfócitos	1,740	1,290-2,660
	Neutrófilos	4,840	3,230-7,360
	Plaquetas	273,000	198,000-350,000
RNL pós tratamento	<3,54	51	76,1%
	$\geq 3,54$	16	23,9%
RPL pós tratamento	<121,07	45	67,2%
	$\geq 121,07$	22	32,8%
Ca 19-9 pós tratamento (U/mL)	$\leq 27$	26	43,3%
	>27	34	56,7%

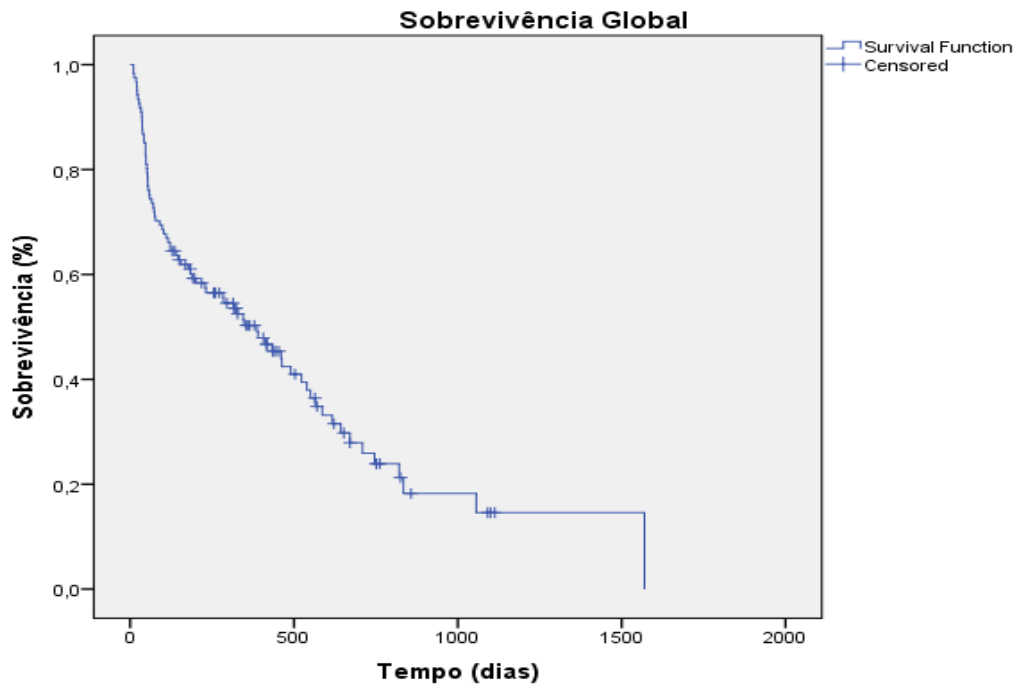


Figura 6- Análise de sobrevivência global da amostra pelo método Kaplan Meier

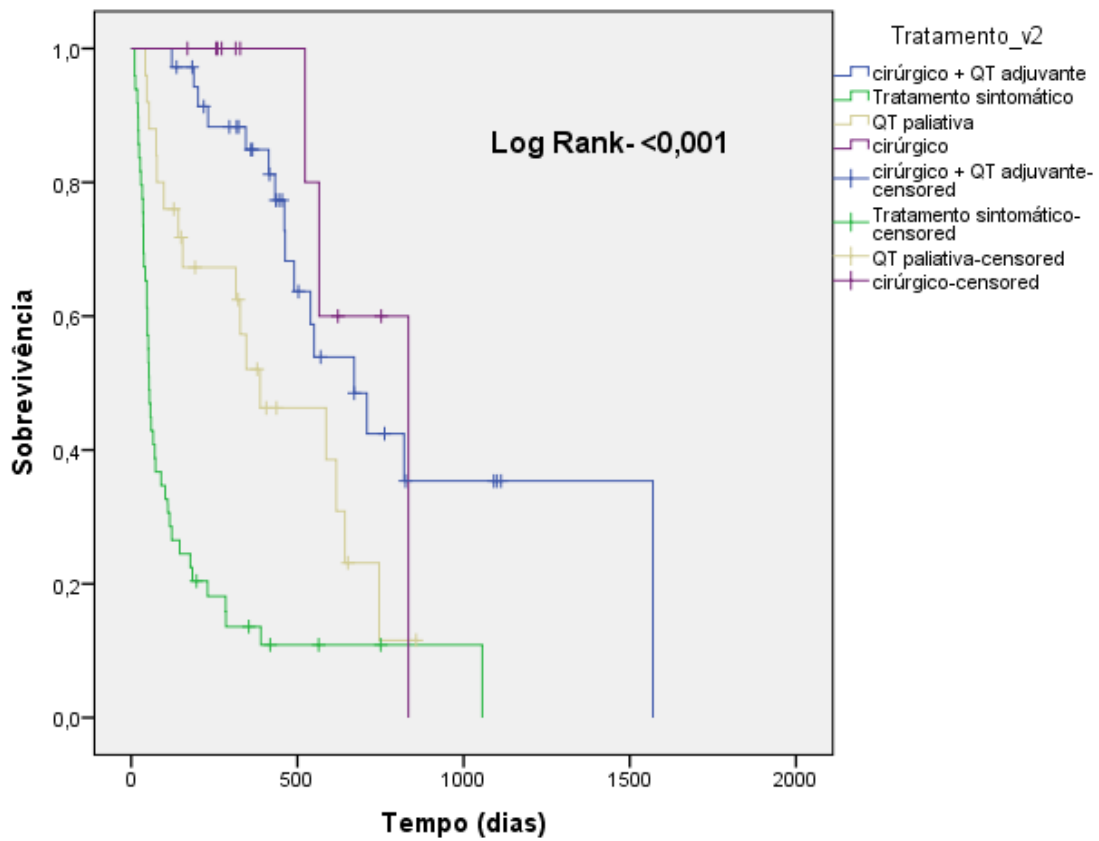


Figura 7- Análise de sobrevivência global da amostra pelo método Kaplan Meier considerando a modalidade terapêutica

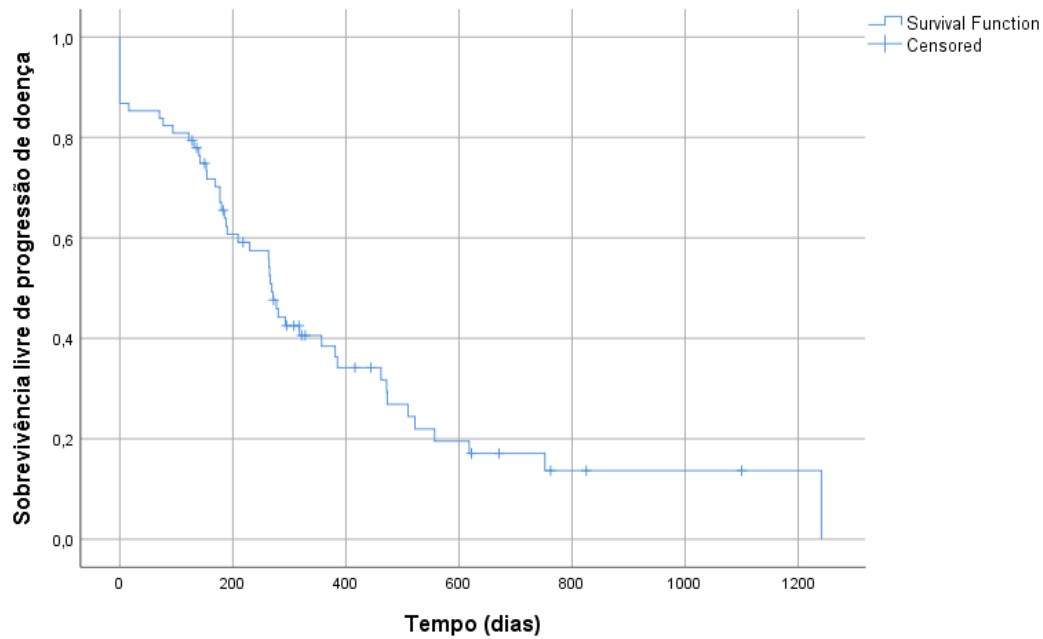


Figura 8- Análise de sobrevivência livre de progressão livre de doença pelo método Kaplan Meier

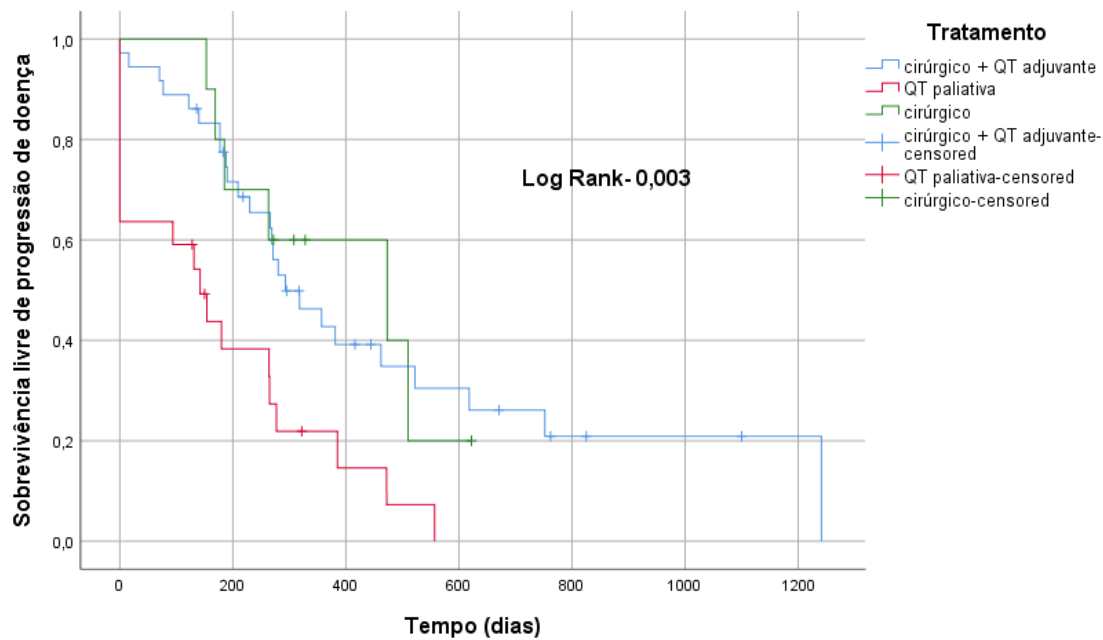


Figura 9- Análise de sobrevivência livre de progressão da doença pelo método Kaplan Meier considerando a modalidade terapêutica

**Tabela VII-** Sobrevivência global em função da modalidade terapêutica

Sobrevivência Global (dias)	Mediana	Intervalo de confiança (95%)
Toda a amostra (n=121)	388	246,285-529,715
Cirurgia (n=11)	834	-
Cirurgia+QT (n=35)	671	455,599-886,401
QT paliativa (n=25)	388	91,613-684,387
Tratamento sintomático (n=49)	54	44,398-63,602

**Tabela VIII-** Sobrevivência livre de progressão de doença em função da modalidade terapêutica

Sobrevivência livre de progressão de doença (dias)	Mediana	Intervalo de Confiança (95%)
Toda a amostra (n=68)	269	251,039-286,961
Cirurgia (n=10)	473	75,357-870,643
Cirurgia+QT (n=36)	293	183,557-402,443
QT paliativa (n=22)	142	59,068-224,932

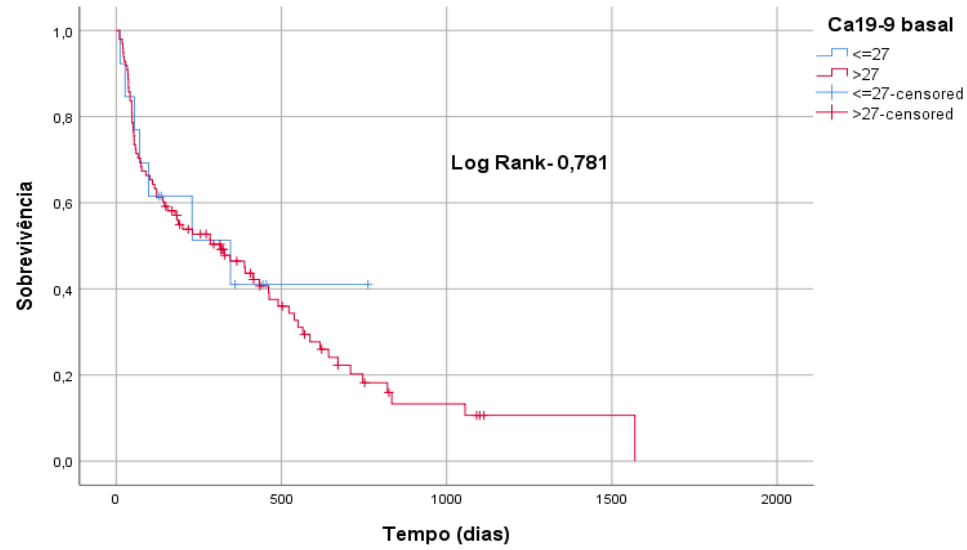
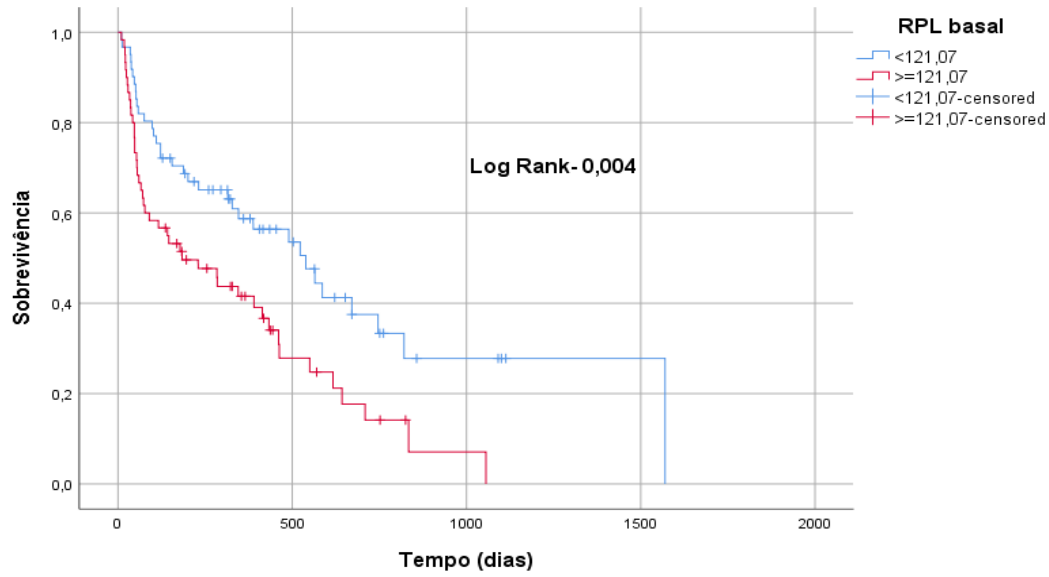
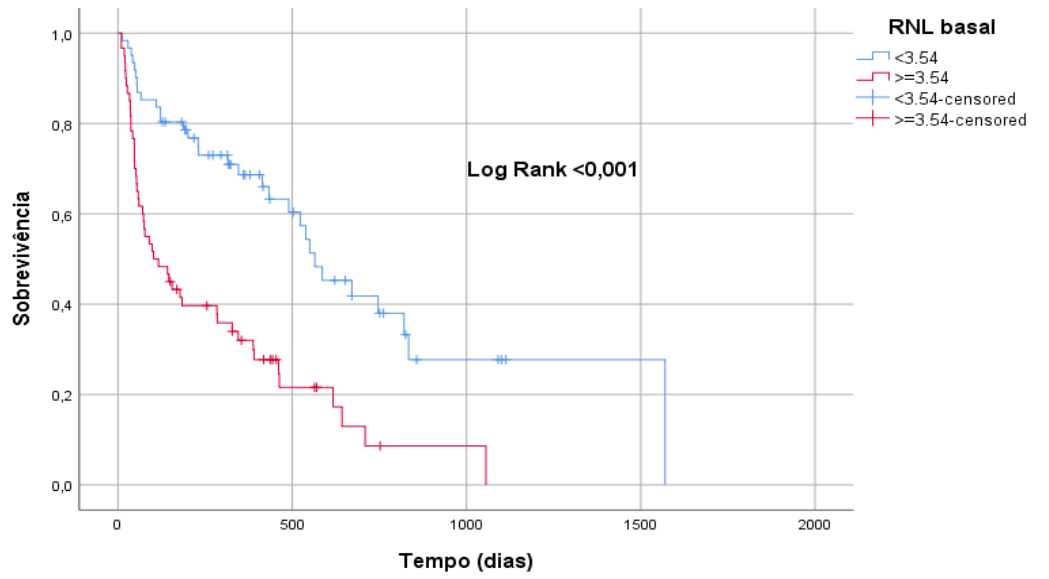
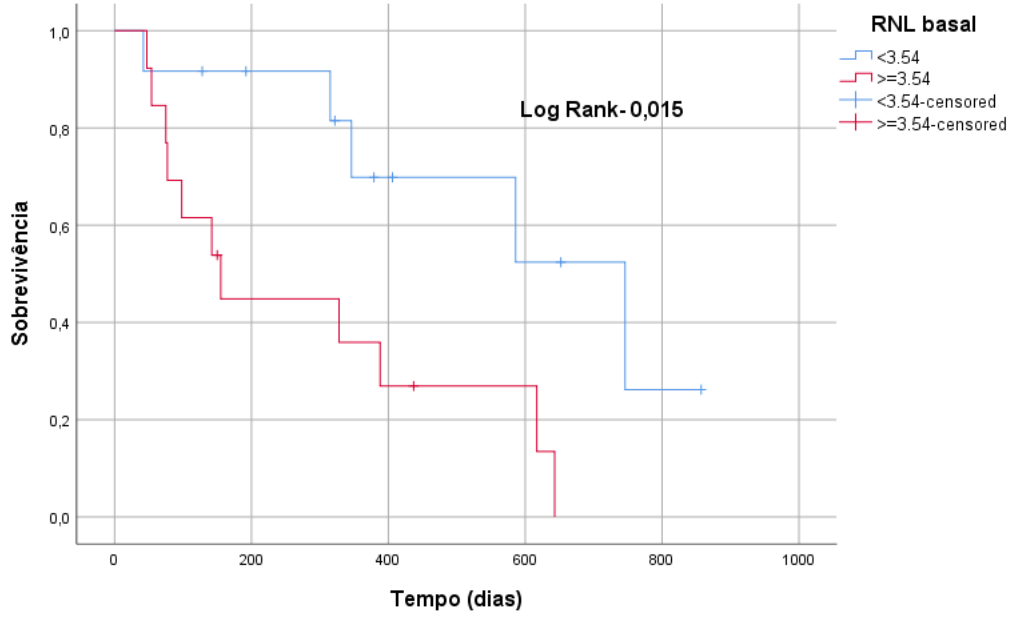


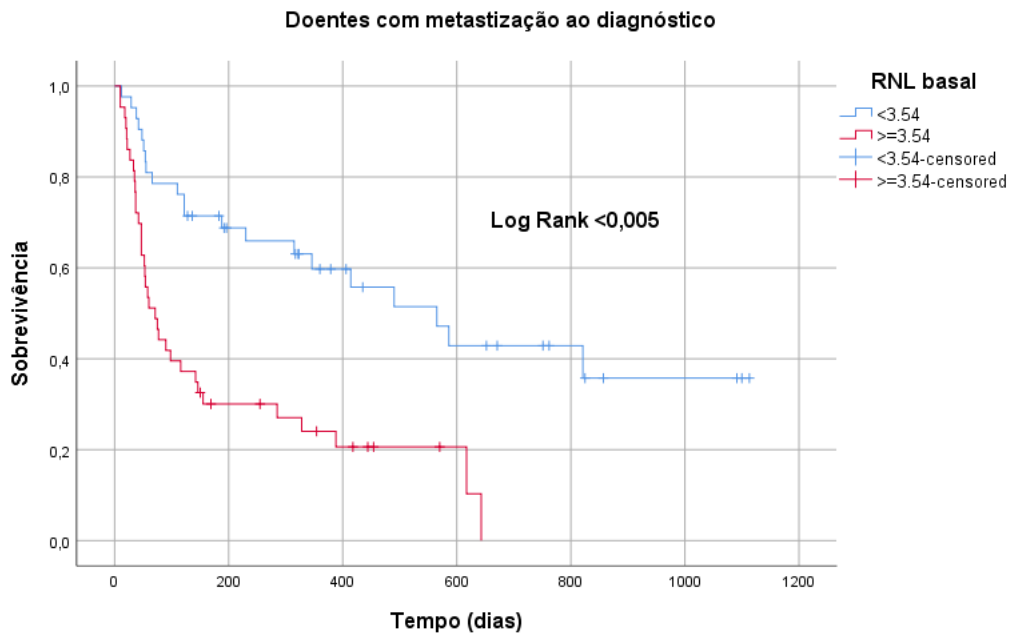
Figura 10- Análise de sobrevida através de Kaplan Meier considerando valores basais de RNL, RPL e CA 19-9

Tabela IX- Regressão de Cox

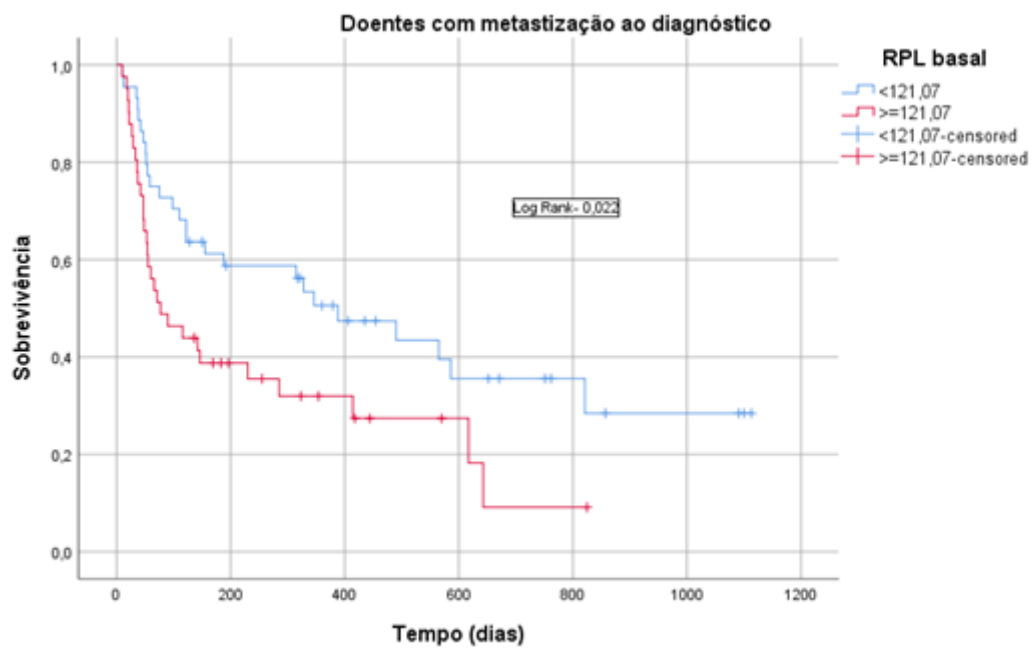
Variáveis		Análise Univariada			Análise Multivariada		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Idade	<65	1					
	≥65	1,250	0,782-1,997	0,346			
Sexo	Masculino	1					
	Feminino	0,875	0,558-1,371	0,559			
Ecog	0	1			1		
	1	1,352	0,708-2,581	0,361	0,772	0,346-1,724	0,527
	2	3,156	1,577-6,313	<b>0,001</b>	0,824	0,325-2,088	0,683
	3	7,194	3,060-16,914	<b>&lt;0,001</b>	0,927	0,325-2,664	0,887
Localização	Cabeça	1			1		
	Corpo	1,012	0,571-1,794	0,968	0,632	0,328-1,219	0,171
	Cauda	2,384	1,077-5,277	<b>0,032</b>	2,478	0,941-6,522	0,066
Estadio	Localizado	1			1		
	Localmente avançado	2,046	0,474-8,834	0,338	0,894	0,178-4,494	0,892
	Metastizado	5,715	1,393-23,441	<b>0,015</b>	1,694	0,338-8,485	0,521
Tratamento	Cirurgia+QT	1			1		
	Cirurgia	0,724	0,209-2,505	0,610	0,999	0,256-3,906	0,999
	QT paliativa	2,241	1,102-4,556	<b>0,026</b>	1,706	0,765-3,803	0,192
	Tratamento sintomático	6,824	3,730-12,486	<b>&lt;0,001</b>	7,078	3,100-16,161	<b>&lt;0,001</b>
RNL	<3,54	1			1		
	≥3,54	2,831	1,775-4,515	<b>&lt;0,001</b>	1,900	1,008-3,583	<b>0,047</b>
RPL	<121,07	1			1		
	≥121,07	1,907	1,213-2,998	<b>0,005</b>	0,830	0,445-1,550	0,559
Ca 19-9	≤27	1					
	>27	1,000	1,000-1,000	0,531			
Colestase	Sim	0,760	0,473-1,221	0,256			
	Não	1					
Invasão perineural	Sim	3,648	0,893-14,891	0,071			
	Não	1					
Invasão vascular	Sim	2,689	1,164-6,213	<b>0,021</b>	2,951	1,214-7,174	<b>0,017</b>
	Não	1			1		



*Figura 11- Curva de sobrevivência de doentes submetidos a QT paliativa, estratificada pela RNL*



*Figura 12- Curva de sobrevivência de doentes com metastização ao diagnóstico, estratificada pela RNL*



*Figura 13- Curva de sobrevivência de doentes com metastização ao diagnóstico, estratificada pela RPL*

*Tabela XII- Relação entre a diferença de RNL e a modalidade terapêutica*

		DifRNL			
		Diminuição	Aumento	Total	
Tratamento	Cirúrgico+ QT adjuvante	N	4	32	36
		%	50%	56,1%	55,4%
	QT paliativa	N	2	15	17
		%	25%	26,3%	26,2%
Cirurgia	N	2	10	12	
	%	25%	17,5%	18,5%	
Total	N	8	57	65	
	%	100%	100%	100%	

**Tabela XIII-** Relação entre a diferença de CA 19-9 e a modalidade terapêutica

		DifCA 19-9			
		Diminuição	Aumento	Total	
Tratamento	Cirúrgico+ QT adjuvante	N	27	5	32
		%	84,4%	15,6%	100%
	QT paliativa	N	5	11	16
		%	31,3%	68,8%	100%
	Cirurgia	N	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100%
Total	N	40	17	57	
	%	70,2%	29,8%	100%	

**Tabela XIV-** Relação entre a diferença de CA 19-9 e a localização da neoplasia

		DifCA 19-9			
		Diminuição	Aumento	Total	
Localização da neoplasia	Cabeça	N	36	10	46
		%	78,3%	21,7%	100%
	Corpo	N	3	6	9
		%	33,3%	66,7%	100%
	Cauda	N	1	1	2
		%	50%	50%	100%
Total	N	40	17	57	
	%	70,2%	29,8%	100%	