

# Análise da sobrevida de pacientes com câncer de pâncreas

## Survival analysis of patients with pancreatic cancer

Murilo Jebai Monteiro<sup>1</sup>, Thiago Mamôru Sakae<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Estimar a taxa de sobrevida por câncer de pâncreas. **Métodos:** Trata-se de estudo com delineamento de coorte retrospectiva, realizado no período de 2007 a 2018, em um hospital terciário no Sul do Brasil. A amostra foi composta de 66 indivíduos que realizaram acompanhamento no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão (SC), cujo sítio primário da doença tenha sido o pâncreas. **Resultados:** Dos 66 prontuários avaliados, 35 pertenciam a pessoas do sexo masculino (53%), com média de idade de diagnóstico de 64,3 anos. O estágio mais prevalente foi o IV (46 pacientes, correspondente a 69,7%). O tempo médio de sobrevida global foi de 462,02 dias (desvio-padrão de 90,76), e a mediana foi de 320 dias. **Conclusão:** Identificou-se uma prevalência maior em pessoas do sexo masculino, idosos e caucasianos e em indivíduos no estadiamento IV.

**Palavras-chave:** Neoplasias pancreáticas; Análise de sobrevida; Perfil de saúde

### ABSTRACT

**Objective:** To estimate the survival rate for pancreatic cancer. **Methods:** This is a retrospective cohort study conducted from 2007 to 2018 in a tertiary hospital in Southern Brazil. The sample consisted of 66 individuals followed up at *Hospital Nossa Senhora da Conceição*, in Tubarão (SC), whose primary site of the disease was the pancreas. **Results:** Of the 66 medical records assessed, 35 were of male (53%) individuals, with a mean age at diagnosis of 64.3 years. The most prevalent stage was IV (46 patients, corresponding to 69.7%). The mean overall survival time was 462.02 days (standard deviation of 90.76) and the median was 320 days. **Conclusion:** Higher prevalence of males, elderly people, and Caucasians was observed, as well as IV staging.

**Keywords:** Pancreatic neoplasms; Survival analysis; Health profile

## INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas figura como uma doença de baixa incidência, sendo menor do que 0,5% na população mundial.<sup>1</sup> No Brasil, conforme o Instituto Nacional do Câncer (Inca), a patologia representa apenas 2% dos casos notificados entre todos os tipos de cânceres. Apesar disso, merece destaque, visto que representa o quarto câncer em número de mortes no Brasil. Ainda, ocupava o sexto lugar na causa de morte por câncer no

país em 2019,<sup>2</sup> enquanto nos Estados Unidos ocupava o quarto lugar.<sup>1</sup>

A *American Cancer Society*, em 2016, estimou que, no mesmo ano, cerca de 53.070 pessoas seriam diagnosticadas com câncer de pâncreas, e que, destas, 41.780 iriam a óbito.<sup>3</sup> Essa alta letalidade é explicada pela ausência de sintomas precoces e pelo fato de não ser recomendado o rastreio rotineiro, conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS). Logo, a identificação da

<sup>1</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.

**Data de submissão:** 16/5/2019. **Data de aceite:** 22/9/2019.

**Autor correspondente:** Thiago Mamôru Sakae. Avenida José Acácio Moreira, 787 – Dehon – CEP: 88704-900 – Tubarão, SC, Brasil – Tel.: 55 (48) 36213950 – E-mail: thiagosakae@gmail.com

**Fonte de auxílio à pesquisa:** nenhuma.

**Conflitos de interesse:** nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** CAAE: 2.963.501.

**Contribuição dos autores:** Concepção e delineamento do projeto: MJM e TMS.

Coleta, análise e interpretação de dados: MJM e TMS.

Redação e revisão crítica do manuscrito: MJM e TMS.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MJM e TMS.

doença ocorre em estágios mais avançados, geralmente com a presença de metástase,<sup>4,5</sup> e, conseqüentemente, a sobrevida em 5 anos varia entre 2% e 5%.<sup>3-5</sup>

O pâncreas, órgão retroperitoneal, pode ser dividido em exócrino e endócrino. Os ácinos, porção exócrina do pâncreas, são responsáveis pela produção do suco pancreático, enquanto as ilhotas de Langerhans, na função endócrina, secretam a insulina e o glucagon.<sup>6</sup> O câncer pode se desenvolver em qualquer porção do órgão, sendo, contudo, observado com maior frequência na porção exócrina. O adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) representa 90% a 95% da totalidade das neoplasias e tem origem exócrina.<sup>3,4</sup>

O PDAC possui três lesões precursoras: *pancreatic intra epitelial neoplasia* (PanIN; subdividida em 1, 2 e 3), *intraductal papillary mucinous neoplasms* (IPMN) e *mucinous cystic neoplasm* (MCN), sendo a primeira a mais estudada. Enfatiza-se que algumas alterações genéticas relacionadas ao PDAC ocorrem precocemente, como mutação K-Ras e a perda do gene p16, enquanto outras se apresentam tardiamente, como a perda/mutação do gene p53 e da SMAd4.<sup>4</sup>

Diversos fatores aumentam os riscos do desenvolvimento de câncer de pâncreas, destacando-se: o tabagismo (que pode aumentar em até três a cinco vezes o risco), a idade (sendo que 80% dos diagnósticos são feitos entre a sétima e a oitava década de vida), a história familiar positiva para tal doença e a pancreatite crônica. Outros fatores são: o sexo masculino, a origem afro-americana, a dieta rica em gordura animal e a obesidade.<sup>3,5,7</sup>

O diagnóstico geralmente ocorre em estágios avançados pela inespecificidade dos sintomas, que incluem: náuseas, vômitos, perda de peso e dor epigástrica. Pode ocorrer, também, início recente de *diabetes mellitus*. Sinais como icterícia, Corvoisier e nódulo de Virchow aparecem em quadros mais avançados.<sup>3,8,9</sup>

Conforme a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), o tratamento e o prognóstico são guiados pelo estadiamento TNM, que avalia o tamanho tumoral, o comprometimento linfonodal e as metástases à distância. Exames de imagem, como a ultrassonografia (USG) endoscópica e a tomografia computadorizada (TC), são essenciais para o estadiamento.<sup>8</sup> Apesar de não existir biomarcador específico para câncer de pâncreas, o CA 19.9 é muito utilizado para monitorização terapêutica e vigilância da recorrência em pacientes com câncer pancreático prévio.<sup>9</sup>

O presente artigo teve como objetivo avaliar a sobrevida de pessoas com câncer de pâncreas, assim como os fatores que a influenciam.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo de delineamento de coorte retrospectiva. A amostra avaliada correspondeu a pessoas atendidas no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão (SC), com diagnóstico de câncer de pâncreas, com exceção dos casos de câncer de pâncreas neuroendócrino, que realizaram seguimento na instituição, especificamente no setor da Unionco, no período de 2007 a 2018. Inicialmente, foram selecionados 79 pacientes, sendo que 13 foram excluídos devido à falta de dados no prontuário.

Os critérios de inclusão no estudo foram os pacientes com diagnóstico de câncer de pâncreas, cujo sítio primário foi o pâncreas, de ambos os sexos, acima de 18 anos e que, no momento do estudo, não estavam internados na instituição.

Para coleta das informações, os autores da pesquisa elaboraram um protocolo, baseado em dados obtidos da revisão da literatura.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul), sob CAEE 2.963.501.

Para análise estatística dos dados, descreveram-se as variáveis numéricas por medidas de tendência central e dispersão, testadas pelo teste *t* de Student ou análise de variância (Anova). Utilizou-se o coeficiente de correlação linear de Spearman ( $r^2$ ) para testar a correlação entre as variáveis numéricas. Para a análise de sobrevida, utilizou-se o método de Kaplan-Meier. Quando necessário, usou-se o teste de log-rank (Mantel Cox) para a comparação dos tempos de sobrevida entre os grupos. Utilizou-se o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos). O nível de significância adotado foi de 95% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Dos 79 prontuários selecionados, 66 preencheram critérios de inclusão e exclusão exigidos pelo estudo. Destes, 18 (27,27%) foram excluídos devido à falta de informação sobre acompanhamento. Do total de prontuários, 47 (71,2%) referiram-se a indivíduos que foram a óbito. A média de idade ao diagnóstico foi de 64,3 anos (desvio-padrão – DP de 12,13), variando de 35 a 86 anos. Houve maior prevalência do sexo masculino (35; 53%), etnia caucasiana (63; 95,5%) e estadiamento IV (45; 68,2%). Ainda, 30 (45,5%) dos casos eram de pessoas tabagistas e 13 (28,3%) eram etilistas (Tabela 1).

Dos prontuários analisados, 35 correspondiam a pessoas do sexo masculino. Não houve diferença na média de dias de sobrevida de acordo com sexo ( $p=0,304$ ). Também não foi observada correlação entre o aumento de dias de sobrevida e uso de quimioterapia ( $p=0,707$ ) (Tabela 2).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos da amostra com diagnóstico de câncer de pâncreas

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	35 (53,0)
Feminino	31 (47,0)
Raça	
Branca	63 (95,5)
Negra	3 (4,5)
Tabagismo	
Tabagista	30 (45,5)
Não tabagista	15 (22,7)
Etilismo	
Etilista	13 (28,3)
Não etilista	33 (71,7)
Estádio	
II	4 (6,0)
III	3 (4,5)
IV	45 (68,1)
Cirurgia	
Sim	24 (36,4)
Não	42 (63,6)
Quimioterapia	
Sim	32 (48,5)
Não	34 (51,5)
Radioterapia	
Sim	2 (3,0)
Não	64 (97,0)
Óbito	
Sim	47 (71,2)
Não	18 (27,3)

**Tabela 2.** Tempo de sobrevida dos indivíduos da amostra, de acordo com as variáveis analisadas no presente estudo

Variável	Média	IC95%	Valor de p (log-rank)
Geral	462,02	284,13-639,91	-
Sexo			0,590
Masculino	480,76	241,72-719,79	
Feminino	371,65	210,18-533,11	
Tabagismo			0,462
Sim	491,615	174,87-808,35	
Não	469,89	261,33-678,455	
Etilismo			0,272
Sim	461,65	20,35-902,95	
Não	527,16	247,75-806,56	
Estádio			0,022*
II/III	1.047,85	339,33-382,76	
IV	196,45	133,69-259,13	
Cirurgia			0,879
Sim	487,21	170,07-804,35	
Não	437,29	240,91-63,67	
Quimioterapia			0,532
Sim	417,70	269,70-565,70	
Não	536,93	201,91-871,96	

\*p&lt;0,05.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre os níveis de CA19-9 e os dias de sobrevida ( $r^2$  Spearman's de -0,049;  $p=0,713$ ) e a idade ao diagnóstico e os dias de sobrevida ( $r^2$  Spearman's de -0,089;  $p=0,510$ ) (Figura 1).

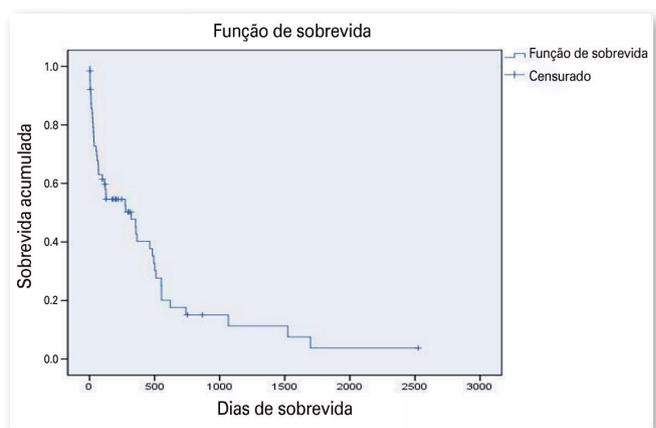
Analisando a sobrevida de acordo com o número de dias a partir da data do diagnóstico, verificou-se que a média geral foi de 462,02 dias (DP de 90,76).

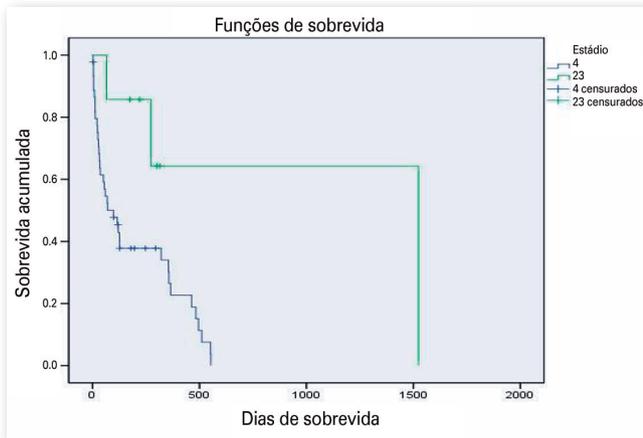
Na análise de sobrevida por sexo, obteve-se uma média de 371,65 dias (DP de 82,37) para o sexo feminino e 489,76 dias (DP de 121,95) para o sexo masculino. Entretanto, não houve significância quanto ao cruzamento do sexo com dias de sobrevida.

Não houve associação do tabagismo quando relacionado ao número de dias de sobrevida. Dos prontuários que continham as informações, 30 pacientes eram tabagistas e 15 não tabagistas. Entretanto, entre os prontuários em geral, 21 não possuíam tal registro. O estudo não encontrou associação estatisticamente significativa entre a variável etilismo e o número de dias de sobrevida.

Nos prontuários analisados, o estadiamento observado foi de estágio II (quatro indivíduos), estágio III (três indivíduos) e estágio IV (45 indivíduos). Observou-se que a média de sobrevida foi menor no estágio IV (média de 196,45 dias; DP de 32,01) do que no grupo composto pelos estágios II e III (média de 1.047,85 dias; DP de 382,76). Na comparação entre os dias de sobrevida e o estadiamento, obteve-se significância estatística, sendo o valor de  $p=0,022$  pelo teste de log-rank (Figura 2).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a realização de cirurgia e os dias de sobrevida. Também não foi encontrada associação entre a presença da quimioterapia e dias de sobrevida.

**Figura 1.** Gráfico de sobrevida geral, analisado pelo método de Kaplan-Meier, dos indivíduos da amostra com diagnóstico de câncer de pâncreas.



**Figura 2.** Gráfico de sobrevida, analisada pelo método de Kaplan-Meier, de acordo com grau de estadiamento dos indivíduos da amostra.

## DISCUSSÃO

### Sobrevida global

Observou-se, no presente estudo, uma sobrevida mediana de 321,00 dias (DP de 113,60) em pessoas portadoras de câncer de pâncreas. De acordo com os dados da sexta edição do estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que analisou as informações referentes ao total de 121.713 pessoas, encontrou-se uma mediana de sobrevida de aproximadamente 378 dias (12,6 meses), considerando todos os estadiamentos.<sup>10</sup> Uson Júnior et al., em um estudo retrospectivo com 65 indivíduos, realizado com os dados do Registro Hospitalar de Câncer, do Hospital Israelita Albert Einstein, encontraram a sobrevida mediana de aproximadamente 621 dias (20,7 meses).<sup>11</sup> Em ambos os estudos, foram incluídos na avaliação os pacientes submetidos à pancreatectomia.

Vários fatores implicam na diferença de sobrevida relatada. Citam-se, por exemplo, a classe econômica e a escolaridade, que podem resultar no atraso do diagnóstico, o que permite que a doença avance e seja descoberta já em estágios, tardios ou paliativos e, conseqüentemente, diminuindo a sobrevida do paciente.

### Sobrevida por sexo

Observou-se que a diferença entre os resultados nos sexos masculino e feminino foi semelhante na população e no período estudados. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dias de sobrevida e o sexo. Espíndola et al. observaram a incidência semelhante para ambos os sexos, mas identificaram a sobrevida em 2 anos nula para o sexo

masculino, e de 12,1% para o sexo feminino.<sup>8</sup> Siegel et al. relataram maior incidência em indivíduos do sexo masculino (29.200) do que no sexo feminino (26.240), corroborando o presente estudo. Contudo, quando verificado o número de mortes com relação à incidência, demonstrou-se maior mortalidade no sexo feminino, com risco 16% maior de óbito.<sup>12</sup> De acordo com a AJCC,<sup>10</sup> refuta-se essa relação, identificando maior porcentagem de casos em pessoas do sexo feminino (50,6%) quando comparada com o sexo masculino (49,4%). Porém, no referido estudo, o sexo não foi avaliado como fator prognóstico isolado.<sup>10</sup>

Essa diferença entre os estudos citados em relação à incidência entre os sexos e a taxa de mortalidade entre os sexos pode estar associada a uma mudança epidemiológica do câncer de pâncreas ou a diferentes realidades nas populações estudadas.

### Sobrevida por tabagismo

Houve uma alta prevalência de tabagistas no estudo (45,5%). Ao realizar a análise da relação entre o tabagismo com os dias de sobrevida, não se obteve significância estatística. Villeveuve et al. observaram uma relação entre tabagismo e câncer de pâncreas, mas o estudo não demonstrou a interação entre tabagismo e os dias de sobrevida a partir do diagnóstico.<sup>13</sup>

### Sobrevida por etilismo

A prevalência de etilismo encontrada no presente estudo foi relativamente baixa (28,3%). Não foi identificada relação estatisticamente significante entre o etilismo e os dias de sobrevida. Num estudo de caso-controle realizado em Ontário,<sup>14</sup> com 1.734 pessoas, o etilismo aumentou o risco de desenvolver câncer de pâncreas. Entretanto não foi realizado cruzamento com a sobrevida. Outro estudo<sup>15</sup> também encontrou relação entre etilismo e câncer de pâncreas, mas não descreveu associação com sobrevida.

### Sobrevida por estadiamento

No presente estudo, os pacientes em grau de estadiamento IV apresentaram maior prevalência (69,7%). Assim, observou-se que a mediana de sobrevida no estágio IV foi de 98 dias e no nos estágios II e III de 1.524 dias ( $p=0,022$ ). A AJCC descreve a mediana de 2,5 meses (75 dias) no estágio IV.<sup>10</sup> Uson Júnior et al.<sup>11</sup> encontraram as seguintes medianas: no estágio II, 31,3 meses (cerca de 939 dias); no estágio III, 25,7 meses (cerca de 771 dias); e no estágio IV, 13,3 meses (cerca de 400 dias).<sup>11</sup> Apesar da divergência entre os dados, as pessoas em estágio IV apresentam menor tempo de sobrevida.

## Sobrevida por cirurgia

Nos prontuários analisados, em 24 (36,4%) foi realizada a cirurgia de pancreatemia. A mediana de sobrevida encontrada nessa amostra foi de 126 dias (DP de 207), porém, não se observou significância estatística na sobrevida entre aqueles que realizaram ou não a cirurgia. Conforme a AJCC, a sobrevida global identificada foi de 12,6 meses (cerca de 380 dias) contra 3,5 meses (cerca de 110 dias) naqueles que não realizaram a cirurgia.<sup>10</sup> Uson et al.<sup>11</sup> verificaram que sobrevida mediana foi de 7,6 meses (cerca de 228 dias) naqueles que realizaram a cirurgia.<sup>11</sup> Essa diferença na sobrevida pode decorrer da falta de dados do estado clínico do paciente no momento da realização da cirurgia.

## Sobrevida e quimioterapia

Dos 66 prontuários analisados, 32 (48,5%) eram de pessoas submetidas à quimioterapia. Entretanto, não se observou associação entre a realização da quimioterapia e a sobrevida. De forma semelhante, Uson Júnior et al. demonstraram em seus resultados a maior sobrevida naqueles indivíduos que realizaram mais de duas linhas de quimioterapia. Nesse caso, a sobrevida mediana foi de 23,5 meses (cerca de 710 dias), enquanto para os que realizaram duas ou uma linha, foi de, respectivamente, 10,2 e 15,6 meses.<sup>11</sup>

## Sobrevida e nível de CA19-9

O presente estudo não demonstrou significância estatística com o nível de CA19-9 como fator prognóstico independente. De acordo com Uson Júnior et al.,<sup>11</sup> os resultados corroboram os do presente estudo, sem identificação de associação entre o nível de CA19-9 e os dias de sobrevida.<sup>11</sup> Entretanto, Zhao et al., num estudo composto de 806 pessoas, encontraram significância entre o nível de CA19-9 e o prognóstico do paciente, sendo que o nível sérico de CA19-9 menor ou igual 37U/mL foi relacionado a maior sobrevida. Outro resultado relatado pelos autores foi a sobrevivência mediana de 22 meses para aqueles com CA19-9≤37U/mL e de 16 meses para o grupo com CA19-9>37U/mL.<sup>16</sup>

## CONCLUSÃO

Observou-se, no presente estudo, que o câncer de pâncreas possui um prognóstico bastante reservado, sendo a sobrevida mediana global de cerca de 320 dias. Vale ressaltar que o estadiamento IV, além de apresentar menor sobrevida, também foi o grupo com maior número de pacientes no momento do diagnóstico. Isso se deve ao fato de o câncer de pâncreas não apresentar sinais e ou sintomas precoces. Identificou-se, ainda,

maior prevalência de casos entre pessoas do sexo masculino, idosos e caucasianos. Acredita-se que, devido ao fato de não possuir rastreamento e por ser uma doença silenciosa, os meios como a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia são necessários para a otimização da sobrevida dos pacientes portadores da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Capurso G, Signoretti M, Valente R, Arnelo U, Lohr M, Poley JW, et al. Methods and outcomes of screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk individuals. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(9):833-42. doi: <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i9.833>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Estatísticas de câncer. 2018 [citado 2021 Nov 21]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
3. American Cancer Society (ACS). Cancer facts and figures 2016 in Atlanta. Atlanta: ACS; 2016 [cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>
4. Polireddy K, Chen Q. Cancer of the pancreas: molecular pathways and current advancement in treatment. *J Cancer.* 2016;7(11):1497-514. doi: <https://doi.org/10.7150/jca.14922>
5. Zavoral M, Minarikova P, Zavada F, Salek C, Minarik M. Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2011;17(24):2897-908. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0247-6>
6. Moore KL, Dalley AF. Anatomia orientada para clínica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
7. Serrano AL. Factores de riesgo y diagnóstico temprano del cáncer de pâncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(5):382-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.10.004>
8. Espíndola LM, Mota A, Gomes EA, Campos OA, Schneider IJ. Two-year survival of patients affect by pancreatic cancer and survival associated factors in Santa Catarina. *Arq Catarin Med.* 2013;42(2):62-9.
9. Reynolds RB, Folloder J. Clinical management of pancreatic cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2014;5(5):356-64. PMID: 26114016.
10. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Ritchey J, Stewart AK, Winchester DP, et al. Validation of the 6th edition AJCC pancreatic cancer staging system. *Cancer.* 2007;110(4):738-44. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22852>
11. Uson Júnior PL, França MS, Rodrigues HV, Macedo AL, Goldenberg A, Smaletz O, et al. Higher overall survival in metastatic pancreatic cancer: the impact of where and how treatment is delivered in São Paulo. *Einstein.* 2015;13(3):347-51. doi: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015A03303>
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
13. Villeuve PJ, Johnson KC, Hanley AJ, Mao Y. Canadian cancer registries epidemiology research group. *European Journal of Cancer Prevention.* 2000;9(1):49-58.
14. Rahman F, Cotterchio M, Cleary SP, Gallinger S. Association between alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in United States. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0124489. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124489>
15. Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiebaud AC, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer in United States. *Am J Epidemiol.* 2009;169(9):1043-51. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwp034>
16. Zhao Y, Wang C. Clinicopathological features, recurrence patterns, and prognosis of pancreatic adenocarcinoma with normal serum CA19-9. A consecutive series of 154 cases from a single institute in Beijing. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(4):855-65. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04209-w>