


PO 15 – IMPACTO PROGNÓSTICO DA PERDA DE PESO, BIOMARCADORES DE INFLAMAÇÃO E INFLUÊNCIA DO ESTADIO NA SOBREVIVÊNCIA DE DOENTES COM ADENOCARCINOMA DO PÂNCREAS TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA

PO 15 – PROGNOSTIC IMPACT OF WEIGHT LOSS, INFLAMMATION BIOMARKERS AND INFLUENCE OF THE STAGE ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA TREATED WITH CHEMOTHERAPY

 LEONOR VASCONCELOS DE MATOS¹, ANDREIA COELHO¹, MARIA TERESA NEVES¹,
 LEONOR FERNANDES¹, RENATO CUNHA²,  MÁRIO FONTES-SOUSA³, MARIANA MALHEIRO¹,
 JOANA GRAÇA¹, ANA PLÁCIDO¹, ANA MARTINS¹

¹ Centro Hospitalar Lisboa Ocidental E.P.E.

² Hospital do Espírito Santo de Évora

³ CUF Infante Santo Hospital

INTRODUÇÃO: O adenocarcinoma do pâncreas (AP) constitui uma das mais mortais neoplasias malignas, com < 10% dos doentes vivos ao fim de um ano. Mais de 80% dos doentes com AP desenvolvem caquexia, a co-morbidade mais marcante deste cancro. O síndrome caquexia-anorexia representa uma entidade sistémica de perda de peso (PP) intencional, não completamente reversível por adequado suporte nutricional. A inflamação sistémica parece ser um componente-chave na sua fisiopatologia e, neste contexto, diferentes scores têm vindo a ser validados como marcadores de prognóstico. A quimioterapia (QT) é o tratamento standard do AP, com impacto na sobrevivência. A maioria dos estudos em caquexia envolvem heterogeneidade de tumores e tratamentos, com pouca evidência existente no impacto da PP no continuum da doença.

OBJETIVOS: Este estudo pretendeu estudar a associação da variação de peso (VP) na sobrevivência dos doentes com diagnóstico de AP tratados com QT, e influência do estadio de doença. Foram ainda avaliados potenciais biomarcadores inflamatórios com valor preditivo e prognóstico (modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) e rácio neutrófilo/linfócito (RNL)).

POPULAÇÃO E MÉTODOS: Estudo de coortes retrospectivo, observacional, de 2013 a 2019, de doentes diagnosticados com AP e submetidos a QT. Parâmetros demográficos e de composição corporal foram registados ao diagnóstico e 3 meses após início de QT. Score mGPS e RNL foram colhidos longitudinalmente. Os doentes foram divididos em 2 coortes, de acordo com a VP após QT: PP (perda de peso > 5%) e PP-ausente (PP< 5%, peso estável ou ganho peso). Os endpoints principais foram PP e tempo de sobrevivência (TS), com estratificação por estadio de doença. Análise estatística com recurso a métodos descritivos, regressão logística para testar a associação entre as variáveis e outcomes e análise de sobrevivência com modelo de cox, teste

log-rank e métodos *Kaplan-Meier*. Todas as análises foram realizadas com o software Stata 15.1.

RESULTADOS: De um total de 117 doentes, 65 reuniram os critérios de inclusão, com idade mediana de 69 anos (47-90), 48% mulheres. A maioria dos doentes (60%) apresentava doença avançada (localmente irrecorrível/metastizada) ao diagnóstico. Aos 3 meses após início de QT, 54% dos doentes tinha PP. Na análise multivariada de preditores de PP, doença avançada foi um preditor independente deste outcome (OR 4.66; IC 95% 1.11 to 19.6; p=0.035). Com uma mediana de tempo de seguimento desde o diagnóstico de 14.8 meses, a taxa de sobrevivência aos 12 meses foi de 64.6%. O TS dos doentes com PP-ausente foi de 33.2 versus 18.5 meses para doentes com PP (HR 2.28; IC 95% 1.15 to 4.5; p=0.019; log-rank p=0.03). Na estratificação por estadio de doença, nos doentes com doença precoce a PP diminuiu significativamente o TS (21.9 vs 67.6 meses; HR 23.68; IC 95% 2.39-234.75; p=0.007), enquanto que PP não teve influência no TS dos doentes com doença avançada. Na análise de sobrevivência, localização no corpo ou cauda do pâncreas (HR 2.34, IC 95% 1.42-3.86, p=0.001), PP (HR 1.07, IC 95% 1.01-1.12, p=0.001) e RNL elevado aos 3 meses (HR 1.09, IC 95% 1.04-1.14, p=0.001,) foram independentemente associados com menor TS.

DISCUSSÃO: Os resultados demonstram que a PP é um fator independente de pior prognóstico em doentes com AP a realizar QT, com relevância na doença em estadio precoce. Adicionalmente, o RNL surge como um biomarcador independente de prognóstico neste contexto, podendo ser um marcador surrogate do status de inflamação sistémica nestes doentes.

CONCLUSÕES: Particularmente no AP em estadio precoce, a PP, como fator modificável no decurso da doença, deverá ser alvo de intervenções dirigidas, que possam ter repercussões favoráveis no prognóstico destes doentes.



Leonor Vasconcelos de Matos¹, Andreia Coelho¹, Maria Teresa Neves¹, Leonor Fernandes¹, Renato Cunha², Mário Fontes e Sousa¹, Mariana Malheiro¹, Joana Graça¹, Ana Plácido¹, Ana Mar¹
¹ Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, ² Serviço de Oncologia Médica, Hospital do Espírito Santo

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma do pâncreas (AP) constitui uma das mais mortais neoplasias malignas, com < 10% dos doentes vivos ao fim de um ano. Mais de 80% dos doentes com AP desenvolvem caquexia, a co-morbilidade mais marcante deste cancro. O síndrome caquexia-anorexia representa uma entidade sistémica de perda de peso (PP) intencional, não completamente reversível por adequado suporte nutricional. A inflamação sistémica parece ser um componente-chave na sua fisiopatologia e, neste contexto, diferentes scores têm vindo a ser validados como marcadores de prognóstico. A quimioterapia (QT) é o tratamento standard do AP com impacto na sobrevivência. A maioria dos estudos em caquexia envolvem heterogeneidade de tumores e tratamentos, com pouca evidência existente no impacto da PP no *continuum* da doença.

RESULTADOS

- De um total de 117 doentes, 65 reuniram os critérios de inclusão, com idade mediana de 69 anos (47-90), 48% mulheres. A maioria dos doentes (60%) apresentava doença avançada (localmente irrecorrível/metastizada). Aos 3 meses após início de QT, 54% dos doentes apresentava PP.
- Na análise multivariada, doença avançada foi preditor independente de PP (OR 4.66; IC 95% 1.11 to 19.6; p=0.035).

OBJETIVOS

Este estudo pretende estudar o impacto da variação de peso (VP) na sobrevivência dos doentes com diagnóstico de AP tratados com QT, e influência do estadió de doença. Foram ainda avaliados potenciais biomarcadores inflamatórios com valor preditivo e prognóstico (*modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS) e rácio neutrófilo/linfócito (RNL)).

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudo de coortes retrospectivo, observacional, de 2013 a 2019, de doentes diagnosticados com AP e submetidos a QT. Parâmetros demográficos e de composição corporal foram registados antes e após a QT; mGPS e RNL foram colhidos longitudinalmente. Os doentes foram divididos em 2 coortes, de acordo com a VP após QT: PP-*ausente* e PP. Os endpoints principais foram VP e tempo de sobrevivência (TS), com estratificação por estadió de doença. Análise estatística com recurso a métodos descritivos, regressão logística para testar a associação entre as variáveis e *outcomes* e análise de sobrevivência com modelo de cox, teste log-rank e métodos Kaplan-Meier. Todas as análises foram realizadas com o software Stata 15.1.

B) Sobrevivência

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas, de acordo com VP.

Variável	População total (n=65)	PP ¹ (n=35)	PP- <i>ausente</i> ² (n=30)	p-value
Género				0.102
Masculino	34 (52)	15 (43)	19 (63)	
Feminino	31 (48)	20 (57)	11 (37)	
Idade (anos)	69 (47-83)	71 (51-83)	68 (47-81)	0.742
Peso prévio(Kg)	73 (41-99)	70 (41-98)	74 (52-99)	0.442
Peso ao diagnóstico (Kg)	65 (40-99)	65 (41-94)	63 (40-99)	0.802
Altura (cm)	162 (145-181)	162 (145-181)	163 (148-181)	0.593
% PP nos últimos 6 meses	8 (33-0)	7 (32-0)	11 (33-0)	0.500
Índice de massa corporal (IMC) ao dx³	24 (18-33)	24 (18-31)	24 (18-33)	0.890
Obesidade (≥ 30)	7 (11)	5 (14)	2 (7)	
Excesso de Peso (25 - 29.9)	19 (29)	9 (26)	11 (37)	
Normal (18.5 - 24.9)	36 (55)	20 (57)	16 (53)	
Risco de desnutrição < 18.5)	3 (5)	1 (3)	1 (3)	
Caquexia	36 (55)	16 (46)	20 (67)	0.095
Extensão da doença				2.321
Localizada ou localmente avançada potencialmente ressecável	26 (40)	11 (31)	15 (50)	
Avançada irrecorrível ou metastizada	39 (60)	24 (69)	15 (50)	
Localização do tumor				0.494
Cabeça	42 (65)	24 (69)	18 (60)	
Corpo	12 (19)	8 (23)	4 (13)	
Cauda	11 (17)	3 (9)	8 (27)	
ECOG Performance Status (PS)				0.047
ECOG PS 0	32 (49)	16 (46)	16 (53)	
ECOG PS 1	27 (42)	19 (51)	9 (30)	
ECOG PS 2	6 (9)	1 (2)	5 (17)	
Cirurgia	31 (48)	18 (50)	13 (45)	0.681
Intenção terapêutica				0.175
Neoadjuvante	11 (17)	9 (26)	11 (37)	
Adjuvante	20 (31)	6 (17)	5 (17)	
Paliativa	34 (52)	20 (57)	14 (47)	
Número de linhas de QT				0.618
1	61 (94)	32 (91)	29 (97)	
≥ 2	4 (6)	3 (9)	1 (3)	
Esquemas de QT				0.573
mFOLFIRINOX	30 (47)	18 (51)	12 (40)	
Gemcitabina	24 (38)	13 (37)	12 (40)	
GemCap	4 (6)	1 (3)	3 (10)	
GemNabP	4 (6)	2 (6)	2 (7)	
Capecitabina/5-FU	2 (3)	1 (3)	1 (3)	

¹Se perda >3% de peso corporal; ²Se perda <3% ou qualquer ganho de peso; ³Categorias IMC, de acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde. Valores são mediana (mín-max) ou n (%). PP: Perda de Peso; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; QT: Quimioterapia; mFOLFIRINOX: Fluorouracil, Irinotecano, 5-fluorouracil, Oxaliplatina modificado; GemCap: Gemcitabina Capecitabina; GemNabP: Gemcitabina Nab-Paclitaxel; 5-FU: 5-Fluorouracil.

Tabela 2 - Peso e medidas de inflamação, Início e aos 3 meses

Variável	População total	PP	PP- <i>ausente</i>	p-value
Peso Inicial (Kg)	65 (40-99)	65 (41-94)	63 (40-99)	0.802
Variação de Peso	-6 (27 - 24)	-10 (27 - 4)	0 (5 - 24)	<0.001
IMC Inicial (Kg/m²)	24 (18-33)	24 (18-33)	24 (18-33)	0.890
Variação IMC	6 (27 - 24)	-11 (27 - 4)	0 (5 - 24)	<0.001
RNL Inicial	3 (1 - 12)	2 (1 - 12)	3 (1 - 11)	0.029
RNL elevado (>5)	20 (31)	8 (23)	12 (40)	2.229
RNL aos 3 meses	3 (0-34)	3 (0-34)	3 (1-14)	0.269
RNL elevado (>5)	18 (29)	10 (29)	8 (27)	0.025
mGPS Inicial				0.323
0	53 (88)	28 (85)	25 (92)	
1	1 (2)	0 (0)	1 (4)	
2	6 (10)	5 (15)	1 (4)	
Variação mGPS				0.962
0	46 (84)	27 (77)	19 (82)	
1	2 (3)	3 (9)	2 (9)	
2	7 (13)	5 (14)	2 (9)	

Valores são mediana (mín-max) ou n (%). PP: Perda de Peso; IMC: Índice de massa corporal; RNL: Rácio neutrófilo/linfócito; mGPS: modified Glasgow Prognostic Score.

A) Variação de peso

Tabela 3 - Regressão logística multivariada para o *outcome* PP

Variável	Coefficientes	OR	IC 95%	p-value
Género (Feminino)	1.06	2.13	0.53-8.67	0.289
Idade	0.15	1.01	0.93-1.09	0.883
ECOG PS Inicial (2-3)	-0.43	0.77	0.24-2.46	0.664
Estadió doença (avançada irrecorrível ou metastizada)	2.10	4.66	1.11-19.6	0.035
PP ao dx (%)	0.12	1.01	0.92-1.09	0.902
IMC	0.61	1.07	0.86-1.34	0.539
Cirurgia (sim)	1.30	4.04	0.49-33.19	0.194
mGPS (1-2)	1.85	7.23	0.89-58.88	0.064
RNL	-2.32	0.63	0.43-0.93	0.020

Idade, IMC, perda de peso e RNL foram incluídos como variáveis contínuas. PP: Perda de Peso; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMC: Índice de massa corporal; RNL: Rácio neutrófilo/linfócito; mGPS: modified Glasgow Prognostic Score.

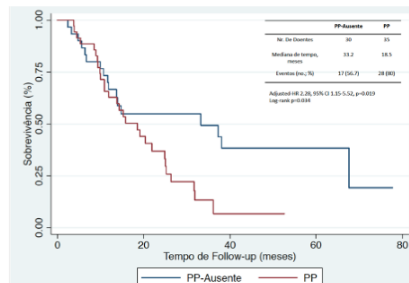


Figura 1 - Curvas Kaplan-Meier para TS, Análise de sobrevivência, ajustada para idade e ECOG PS.

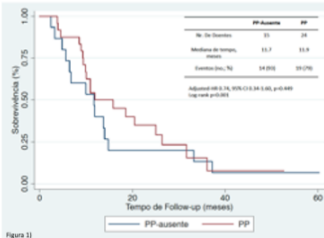


Figura 2

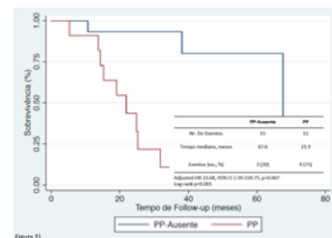


Figura 2

Figuras 2 e 3 - Curvas Kaplan-Meier para TS, de acordo com estadió: Figura 2) Doença localmente avançada irrecorrível ou metastizada; Figura 3) Doença localizada ou localmente avançada potencialmente ressecável. Análise de sobrevivência, ajustada para idade e ECOG PS.

Tabela 4 - Modelo de regressão de Cox para TS, ajustado à idade, ECOG PS e estadió de doença.

Variável	HR	IC 95%	p-value
Idade	1.03	1.01-1.07	0.051
ECOG PS (2-3)	1.83	0.93-3.61	0.079
Estadió de doença (Avançada irrecorrível ou metastizada)	2.16	1.26-3.71	0.005
Localização do tumor (Corpo/Cauda)	2.34	1.42-3.86	0.001
Caquexia (sim)	0.95	0.43-2.08	0.889
Perda de peso	1.07	1.01-1.12	0.014
RNL elevado aos 3 meses (>5)	1.09	1.04-1.14	0.001

- Com uma mediana de seguimento de 14.8 meses, a taxa de sobrevivência aos 12 meses foi de 64.6%.
- Os TS dos doentes com PP-*ausente* foi de 33.2 versus 18.5 meses para doentes com PP (HR 2.28; IC 95% 1.147 to 4.522; p=0.019; log-rank p=0.03).
- Na estratificação por estadió de doença, nos doentes com doença precoce a PP diminuiu significativamente o TS (21.9 vs 67.6 meses; HR 23.68; IC 95% 2.39-234.75; p=0.007), enquanto que a PP não teve influência na TS dos doentes com doença avançada.
- Na análise de sobrevivência, localização no corpo ou cauda do pâncreas (HR 2.34, IC 95% 1.42-3.86, p=0.001), PP (p=0.001) e RNL elevado aos 3 meses (p=0.001), foram independentemente associados com menor TS.

Discussão e Conclusões

Os resultados demonstram que a PP é um fator independente de pior prognóstico em doentes com AP a realizar QT, com relevância na doença em estadió precoce. Adicionalmente, o RNL surge como um biomarcador independente de prognóstico neste contexto, podendo ser um marcador *surrogate* do status de inflamação sistémica nestes doentes.

Particularmente no AP em estadió precoce, a PP, como fator modificável no decurso da doença, deverá ser alvo de intervenções dirigidas, que possam ter repercussões favoráveis no prognóstico destes doentes.

Referências: 1. Rawla P, Sunkara T, Gadgil V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. World J Oncol. 2018;9(12):30-37. 2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2018. Population and Health Perspectives. 2018;9(12):3018-30. 3. Neoptolemos J, Staiger H, Bass C, Duric J, Ghilezi M, et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019;381(22):2010-20. 4. Saito M, Miller KL, Arnold A. Cancer Statistics, 2018. CA Cancer Clin. 2018;68(1):7-18. 5. Conner T, Chongprek P, Hsu M, Borch D, Giamberini M, Brannan T, et al. RFLP/MSI status prediction for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2013;364(18):181-2. 6. Sun Y, Zhang H, Sun Y, Zhang L, Gong Y, et al. Survey of cachexia in digestive system cancer patients and its impact on clinical outcomes. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2014;17(7):968-71.

