

Marcos Vinicius Perini

**Estudo dos fatores clínico-patológicos no
prognóstico de pacientes submetidos à
ressecção de adenocarcinoma pancreático**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho
Digestivo

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Monteiro
da Cunha

**São Paulo
2005**

Perini, MV. Estudo dos fatores clínico-patológicos no prognóstico de pacientes submetidos à ressecção de adenocarcinoma pancreático. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências. 2005.

Errata

Páginas 42,43,46,47,48,49,50, nos gráficos:

onde se lê “sobrevivencia”, leia-se “sobrevivência”.

onde se lê “a”, leia-se “à”.

Marcos Vinicius Perini

**Estudo dos fatores clínico-patológicos no
prognóstico de pacientes submetidos à
ressecção de adenocarcinoma pancreático**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho
Digestivo

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Monteiro
da Cunha

**São Paulo
2005**

***A meu pai, antes de tudo meu melhor amigo, exemplo maior de médico e
homem...***

A minha querida mãe, por seu carinho irrestrito...

***A Fabiola, por abdicar de minha presença tantas vezes, por trilharmos
juntos nosso caminho...***

A meus irmãos e sobrinhos, pela alegria que me trazem.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Eduardo Monteiro da Cunha, professor, exemplo moral e científico, pelo apoio e dedicação prestados nestes anos.

Ao Prof. Dr. Marcel C. C. Machado, exemplo de cirurgião e cientista, pelos ensinamentos em minha formação.

Ao Prof. Dr. Joaquim José Gama-Rodrigues pela oportunidade de realização desta Dissertação.

Ao Dr. André Montagnini, mentor e incentivador deste trabalho, pelo convívio e amizade prestados em todos os momentos.

Ao meu amigo, Prof. Dr. Fábio Pinatel Lopasso, que desde acadêmico sempre me incentivou e acolheu, pelo exemplo de cirurgião, pesquisador e pessoa.

Aos mais que amigos do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares, Dra. Sonia Penteado, Dr. José Jukemura, Dr. Emilio Abdo, Dr. Ricardo Jureidini pelo convívio e ensinamentos adquiridos.

A Dra. Roseli Patzina pela revisão das lâminas e sugestões.

Ao Prof. Dr. Kiyoshi Iriya, pelo exemplo de competência e amizade.

Ao acadêmico José Luis de Almeida, pela ajuda no momento final.

“ Nenhum homem é uma *Ilha*, um ser inteiro em si mesmo; todo homem é uma partícula do *Continente*, uma parte da *terra*. Se um *Pequeno Torrão* carregado pelo *Mar* deixa a *Europa*, ou a *Herdade* de um *amigo* seu, ou até mesmo a *sua própria*, também a *morte* de um único homem *me* diminui, porque eu pertença a *Humanidade*.

Portanto, nunca procures saber por quem os *sinos* dobram.

Eles dobram por *ti*.”

John Donne

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	7
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	9
3.1 Dados demográficos.....	10
3.2 Sinais e sintomas.....	10
3.3 Patologia clínica.....	11
3.4 Ressecção pancreática.....	11
3.5 Ressecção da veia porta.....	12
3.6 Duração do ato operatório.....	12
3.7 Transfusão de sangue.....	12
3.8 Complicações.....	12
3.9 Mortalidade.....	13
3.10 Permanência hospitalar.....	13
3.11 Anatomia patológica.....	13
3.12 Sobrevivência.....	17
3.13 Análise estatística.....	18

4. RESULTADOS.....	19
4.1 Dados demográficos.....	20
4.2 Sinais e sintomas.....	22
4.3 Patologia clínica.....	22
4.4 Ressecção pancreática.....	23
4.5 Ressecção da veia porta.....	24
4.6 Duração do ato operatório.....	28
4.7 Transfusão de sangue.....	29
4.8 Complicações.....	29
4.9 Mortalidade.....	32
4.10 Permanência hospitalar.....	33
4.11 Anatomia patológica.....	33
4.12 Sobrevivência.....	40
5. DISCUSSÃO.....	51
6. CONCLUSÕES.....	70
7. BIBLIOGRAFIA.....	73
APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS

CaPa	câncer do pâncreas
CEA	antígeno cárcinoembrionário
DPT	duodenopancreatectomia com preservação do piloro
GDP	gastroduodenopancreatectomia
IMOS	Insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas
N	número de pacientes
p	nível de significância
PCC	pancreatectomia corpo-caudal
PO	dia de pós-operatório
PT	pancreatectomia total
R0	ressecção sem lesão microscópica residual
R1	ressecção com lesão microscópica residual
R2	ressecção com lesão macroscópica residual
VP	veia porta

LISTA DE SIGLAS

ESPAC	Grupo Europeu de Estudos do Câncer do Pâncreas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
OMS	Organização Mundial da Saúde
SCVBP	Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas
UICC	União Internacional contra o Câncer

LISTA DE SÍMBOLOS

%	per cento
cm	centímetros
m	meses
N	número de pacientes
<	menor que
>	maior que
=	igual a
min	minutos
ng	nanogramas
U	unidades
ml	mililitros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do câncer de pâncreas exócrino segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).....	14
Quadro 2 - Graduação histopatológica do adenocarcinoma pancreático....	15
Quadro 3 - Classificação da União Internacional contra o Câncer em relação ao tamanho tumoral, acometimento linfonodal e metástase à distância.....	16
Quadro 4 - Estadiamento do adenocarcinoma pancreático preconizado pela UICC.....	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Distribuição dos pacientes segundo sexo e idade.....	20
Tabela 2	- Distribuição dos pacientes segundo estágio clínico e sexo.....	21
Tabela 3	- Sintomas e sinais presentes e sua incidência.....	22
Tabela 4	- Valores mínimos, máximos, médios e desvio padrão das variáveis de patologia clínica estudadas.....	23
Tabela 5	- Número de ressecções da veia porta.....	25
Tabela 6	- Relação entre ressecção cirúrgica e comprovação histológica de invasão tumoral na veia porta.....	25
Tabela 7	- Ressecção da veia porta e sua distribuição em relação ao sexo.....	25
Tabela 8	- Análise da variação do tamanho tumoral em relação à ressecção venosa portal.....	26
Tabela 9	- Variáveis analisadas e sua significância em relação a ressecção venosa portal.....	27
Tabela 10	- Ressecção da veia porta e estágio clínico.....	28
Tabela 11	- Duração do ato operatório em relação ao procedimento realizado.....	28
Tabela 12	- Incidência de complicações no pós-operatório.....	30
Tabela 13	- Tipos de complicações presentes no pós-operatório e suas incidências.....	30
Tabela 14	- Incidência de hemorragia no pós-operatório.....	31
Tabela 15	- Tamanho tumoral médio.....	33
Tabela 16	- Diferenciação tumoral dos adenocarcinomas ductais.....	34
Tabela 17	- Número médio de linfonodos dissecados por cirurgia realizada.....	34

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes segundo estágio UICC.....	35
Tabela 19 - Número de linfonodos ressecados por estágio.....	35
Tabela 20 - Número de linfonodos acometidos por estágio.....	36
Tabela 21 - Presença de invasão vascular.....	36
Tabela 22 - Presença de invasão neural.....	37
Tabela 23 - Condições da margem de ressecção da peça cirúrgica.....	37
Tabela 24 - Análise da variação do tamanho tumoral em relação ao estado de comprometimento da margem coledociana.....	38
Tabela 25 - Análise da variação do tamanho tumoral em relação ao estado de comprometimento da margem pancreática.....	39
Tabela 26 - Correlação entre a presença de acometimento tumoral nas margens de ressecção pancreática.....	39
Tabela 27 - Correlação entre a presença de acometimento tumoral nas margens de ressecção coledociana da peça cirúrgica.....	40
Tabela 28 - Sobrevida global média por estágio.....	41
Tabela 29 - Variáveis que apresentaram correlação significativa com a sobrevivência dos pacientes com CaPa submetidos a ressecção cirúrgica na análise univariada.....	44
Tabela 30 - Variáveis sem correlação significativa com a sobrevivência dos pacientes com CaPa submetidos a ressecção cirúrgica na análise univariada.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Número de pacientes e raça.....	21
Gráfico 2 -	Número de ressecções pancreáticas e tipos de ressecção.....	24
Gráfico 3 -	Número de pacientes e necessidade de transfusão sangüínea intra-operatória.....	29
Gráfico 4 -	Sobrevivência global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica.....	42
Gráfico 5 -	Sobrevivência global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica quanto ao estágio (TNM).....	43
Gráfico 6 -	Sobrevivência global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica quanto ao sexo.....	46
Gráfico 7 -	Sobrevivência global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica quanto à ressecção venosa portal.....	47
Gráfico 8 -	Sobrevivência global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica quanto à diferenciação tumoral.....	48
Gráfico 9 -	Sobrevivência global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica quanto a presença de invasão neural.....	49
Gráfico 10 -	Sobrevivência global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica em relação ao comprometimento da margem de secção pancreática.....	50

RESUMO

Perini, MV. *Estudo dos fatores clínico-patológicos no prognóstico de pacientes submetidos à ressecção de adenocarcinoma pancreático (Dissertação Mestrado).* São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

INTRODUÇÃO: O câncer do pâncreas apresenta taxa de mortalidade semelhante a sua incidência, sendo uma das principais causas de morte por câncer no mundo.

OBJETIVO: O objetivo do presente estudo é avaliar os fatores clínico-patológicos envolvidos na sobrevivência dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica.

CASUÍSTICA E MÉTODO: Foram estudados retrospectivamente 56 pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático operados no Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP no período de 1990 a 2003.

RESULTADOS: Houve 32 (57,1%) pacientes do sexo feminino e 24 (42,8%) do masculino com idade média de 58,1 anos. A maioria dos pacientes apresentou sintomas, sendo o emagrecimento mais comum (81,5%), seguido da icterícia (80,4%) e de náuseas/vômitos (24,1%). A duodenopancreatectomia com preservação do piloro foi realizada em 51,8%, seguida da gastroduodenopancreatectomia (41,1%), pancreatectomia total (3,6%) e pancreatectomia corpo-caudal (3,6%). A ressecção venosa portal foi realizada em 10 pacientes (17,9%). A duração média do ato operatório foi de 611,4 minutos. Houve complicações em 24 pacientes (44,4%), sendo a fístula pancreática a mais comum (22,6%), seguida de retardo no esvaziamento gástrico (20,4%), sangramento (12,9%) e infecção (11,1%). Não houve óbito intra-operatório e três (5,3%) pacientes apresentaram hemorragia no pós-operatório necessitando re-abordagem cirúrgica. Dois destes vieram a falecer. O tamanho tumoral médio foi de 3,31cm, sendo que a variante moderadamente diferenciada foi a mais comum (66%). Invasão vascular esteve presente em 41,1% dos casos e neural em 80,4%. A margem de ressecção estava comprometida com células neoplásicas em 18 pacientes (32,1%). Quatro pacientes eram do estágio IA, sete do IB, 12 do IIA, 29 do IIB e dois do III. O tempo médio de acompanhamento foi de 21,1 meses, e a sobrevivência média foi de 24,9 meses. Os pacientes do sexo masculino apresentaram sobrevivência menor que os do sexo feminino ($p=0,009$) assim como os pacientes submetidos a ressecção venosa portal ($p=0,025$). Os indivíduos com tumores indiferenciados ($p=0,001$), com invasão neural ($p=0,041$) e cuja margem cirúrgica pancreática apresentava células neoplásicas ($p=0,012$) também apresentaram sobrevivência menor.

CONCLUSÃO: Concluiu-se que sexo, ressecção venosa portal, acometimento da margem pancreática, diferenciação tumoral e invasão peri-neural estão associados com a sobrevivência dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreáticos submetidos a ressecção.

Descritores: sobrevivência, prognóstico, adenocarcinoma, cirurgia, patologia cirúrgica, pancreaticoduodenectomia, pancreatectomia, neoplasias pancreáticas.

SUMMARY

Perini, MV. Clinical and pathological prognostic factors after resection for pancreatic cancer. São Paulo: Faculdade da Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

INTRODUCTION: Pancreatic cancer is one of the main cancer related deaths in the world and its incidence is similar to its mortality.

OBJECTIVE: The aim of the present study is to correlate clinical and pathological finding with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection.

MATERIAL AND METHODS: Fifty six patients resected at "Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP" were retrospectively studied between 1990 and 2003.

RESULTS: There were 32 females (57,1%) and 24 males (42,8%) with mean age of 58,1 years. The majority of patients were symptomatic.

Pylorus preserving duodenopancreatectomy were performed in 51,8%, followed by classical duodenopancreatectomy (41,1%), distal pancreatectomy (3,6%) and total pancreatectomy (3,6%). Weight loss was present in 81,5%, jaundice in 80,4% and nausea/vomiting in 24,1%. Portal vein resection was performed in 10 patients (17,9%). Mean operative time was 611,4 minutes. There was no intra-operative mortality. Post operative complication occurred in 24 patients (44,4%), and pancreatic fistula was the most common complication (22,6%), followed by delayed gastric emptying (20,4%), bleeding (12,9%) and infection (11,1%). Three patients were re-operated because of bleeding (5,4%) and two of them died because of systemic complications. Mean tumor size was 3,31cm and most of them had moderate differentiation. (66%). Vascular and neural invasion were present in 41,1% and 80,4%, respectively. Positive margin was present in 18 patients (32,1%). Four patients were stage IA, seven stages IB, 12 stages IIA, 29 stages IIB and two stages III. Mean follow up and survival time were 21,17 and 24,9 months, respectively. Male patients had lower survival time ($p=0,009$), as had patients with portal vein resection ($p=0,025$). Undifferentiated tumors ($p=0,025$) with neural invasion ($p=0,041$) and with positive margin status ($p=0,012$) also had lower survival rates.

CONCLUSION: It was concluded that sex, portal vein resection, tumor differentiation and peri-neural invasion are statistically associated with survival.

Keywords: survival, prognosis, adenocarcinoma, surgery, surgical pathology, pancreaticoduodenectomy, pancreatectomy, pancreatic neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer do pâncreas ocupa o quarto lugar como causa de morte por câncer nos Estados Unidos da América (EUA) e o sexto no Reino Unido, representando cerca de 10,4% dos tumores do aparelho digestivo (Parker, Tong et al., 1996). Nos EUA cerca de 29.000 casos novos são diagnosticados por ano e cerca de 28.000 pacientes morrem por este tipo de tumor (Crocetti, Capocaccia et al., 2004; Imamura e Sobue, 2004). No Brasil, o CaPa representa 2% de todos os tipos de câncer e é responsável por 4% de todas as mortes por câncer (Pinto, 1991). Moraes (2002), estudando a evolução do padrão alimentar e a mortalidade por câncer de pâncreas nas capitais do Brasil, observou comportamento ascendente das taxas de mortalidade padronizadas por idade para câncer de pâncreas no Brasil, correspondendo a um incremento médio anual de 1,31 por cento no período analisado. Os valores mais elevados foram encontrados nas regiões Sul e Sudeste (7,05/100.000 em Porto Alegre; 4,13/100.000 no Rio de Janeiro) (Moraes, 2002).

No município de São Paulo, no período de 1997 a 1998, a incidência de câncer de pâncreas foi de 6,4casos/100.000 habitantes para o sexo masculino e de 4,6casos/100.0000 habitantes para o sexo feminino, sendo que, no período de 1969 a 1998, a tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade permaneceu estável (Ministério da Saúde, 2001).

A sobrevivência geral em cinco anos dos pacientes com CaPa é de menos de 2%. Cerca de 8% dos pacientes sobrevivem quatro anos e 50%

sobrevivem três ou mais meses após o diagnóstico (Crocetti, Capocaccia et al., 2004; Imamura e Sobue, 2004; Michaud, 2004).

Há 30 anos, a mortalidade da cirurgia era seis vezes maior que sobrevivência em 5 anos e muitos autores advogavam a realização de cirurgia paliativa com desvio do trato biliar e digestivo alto em detrimento da ressecção tumoral (Crile, 1970; Shapiro, 1975).

A sobrevivência média dos pacientes que são submetidos à ressecção pancreática com doença não metastática é de 11 a 20 meses, sendo que a sobrevivência em 5 anos é de cerca de 5 a 10% (Ghaneh, Kawesha et al., 2002; Richter, Niedergethmann et al., 2003; Ghaneh e Neoptolemos, 2004). Já a sobrevivência dos pacientes não submetidos a ressecção sem doença metastática é de 6 a 11 meses e os com doença metastática, de 2 a 6 meses (Kayahara, Nagakawa et al., 1993; Amikura, Kobari et al., 1995; Delcore, Rodriguez et al., 1996) . Portanto há nítido aumento na expectativa de vida dos pacientes após a ressecção cirúrgica.

A maioria dos pacientes submetidos à ressecção apresenta recorrência após um período médio de 9 a 12 meses. Os principais locais de recorrência são o retroperitoneo (34-87%), o peritoneo (19-53%), o fígado (38-73%) e os órgãos extra-abdominais (8-29%) (Ihse, Anderson et al., 1996; Karpoff, Klimstra et al., 2001). A recorrência hepática acontece em média de cinco a 11 meses após a ressecção e isto provavelmente se deve a presença de micrometástases hepáticas presentes no momento da ressecção. A recidiva local é mais tardia, ocorrendo, em média, 13 meses após a ressecção. Isto se deve à doença

retroperitoneal residual e à agressividade tumoral, representadas pela invasão vascular, peri-neural e linfática (Karpoff, Klimstra et al., 2001).

O nível sérico do marcador tumoral CA 19-9 não apresenta implicações na sobrevivência dos pacientes (Gattani, Mandeli et al., 1996; Pavai e Yap, 2003), estando mais relacionado ao diagnóstico de malignidade pancreática e sua resposta ao tratamento instituído (Nazli, Bozdog et al., 2000; Micke, Bruns et al., 2003; Ziske, Schlie et al., 2003). O número de plaquetas apresentado pelos pacientes no momento da ressecção apresenta correlação com a sobrevivência segundo alguns estudos (Echenique Elizondo, 2000; Suzuki, Aiura et al., 2004; Brown, Domin et al., 2005).

A idade dos pacientes apresenta influência na sobrevivência, sendo menor nos pacientes com mais de 60 anos (Neoptolemos, Stocken et al., 2001).

A necessidade de transfusão sangüínea representa um dos fatores prognósticos relacionados ao procedimento cirúrgico implicados na sobrevivência dos pacientes com adenocarcinoma pancreático. Estudos retrospectivos mostram que pacientes que receberam transfusão sangüínea durante o ato operatório apresentaram sobrevivência menor que seus pares (Yeo, Cameron et al., 1995; Yeo, Cameron et al., 1997; Sohn, Yeo et al., 2000).

A presença de complicações operatórias tem sido analisada quanto à sua influência na sobrevivência dos pacientes após a ressecção. A maioria dos estudos não demonstrou que a ocorrência de complicação possa afetar a sobrevivência destes pacientes (Yeo, Cameron et al., 1995; Yeo, Cameron et al., 1997; Sohn, Yeo et al., 2000).

O tipo de ressecção realizada (duodenopancreatectomia ou gastroduodenopancreatectomia) não altera a sobrevivência dos pacientes com adenocarcinoma pancreático (Lin e Lin, 1999; Seiler, Wagner et al., 2000; Tran, Smeenk et al., 2004).

A ressecção da veia porta ou do eixo mesentérico-portal suscita controvérsias quanto à sua influência na sobrevivência tardia dos pacientes com adenocarcinoma pancreático. Alguns estudos demonstraram aumento na sobrevivência de pacientes submetidos a ressecção venosa portal (Asada, Itaya et al., 1963; Fortner, 1973; Pedrazzoli, DiCarlo et al., 1998), enquanto outros não mostraram diferença de sobrevivência (Takahashi, Ogata et al., 1994; Sperti, Pasquali et al., 1996; Leach, Lee et al., 1998; van Geenen, ten Kate et al., 2001; Tseng, Raut et al., 2004). Há também os que demonstram sobrevivência menor após ressecção portal (Allema, Reinders et al., 1994; Sperti, Pasquali et al., 1996; Roder, Stein et al., 1996; Launois, Stasik, 1999).

Outros fatores prognósticos com implicação favorável na sobrevivência dos pacientes submetidos à ressecção pancreática por adenocarcinoma são margem livre de doença neoplásica, ausência de acometimento linfonodal, tumores bem ou moderadamente diferenciados, diâmetro tumoral < 2 cm, ausência de invasão peri-neural e ausência de invasão vascular macroscópica (Trede, Schwall et al., 1990; Cameron, Pitt et al., 1993; Conlon, Klimstra et al., 1996; Neoptolemos, Russell et al., 1997; Yeo, 1998; Sohn, Yeo et al., 2000; Balcom, Rattner et al., 2001; Neoptolemos, Stocken et al., 2001; Connor, Bosonnet et al., 2004; Schmidt, Powell et al., 2004).

Entretanto, os únicos fatores prognósticos independentes que apresentaram correlação com a sobrevivência na análise multivariada foram a diferenciação tumoral e a ausência de acometimento linfonodal (Conlon, Klimstra et al., 1996; Stephens, Kuhn et al., 1997; Yeo, Sohn et al., 1998; Neoptolemos, Stocken et al., 2001).

Em alguns estudos, a condição da margem de ressecção não se correlacionou com a sobrevivência como variável independente, entretanto quando relacionada com as outras variáveis, associou-se fortemente com a diferenciação tumoral e o envolvimento linfonodal. Isto sugere fortemente que a ressecção com margem microscópica positiva (R1) é indicativo de agressividade biológica mais do que um fator técnico ou determinado pelo tamanho tumoral (Allema, Reinders et al., 1995; Neoptolemos, Stocken et al., 2001).

Entretanto outros estudos sugerem que a margem de ressecção é fator preditivo importante de sobrevivência nestes pacientes (Baumel, Huguier et al., 1994; Mosca, Giulianotti et al., 1997; Sperti, Pasquali et al., 1996; Wagner, Redaelli et al., 2004).

Assim, a análise da literatura mostra a existência de controvérsias e dúvidas quanto ao valor prognóstico dos vários parâmetros utilizados na avaliação do adenocarcinoma pancreático; aspectos estes que, ademais, não têm sido considerados em relatos indexados da literatura médica brasileira.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar os aspectos clínicos e patológicos de pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica e correlacioná-los com a sobrevivência tardia.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Cinquenta e seis pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção pancreática no Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1990 a 2003 foram avaliados retrospectivamente.

Foram excluídos os pacientes portadores de doença metastática. Os dados foram colhidos por um único pesquisador através do preenchimento de formulário padronizado aplicado aos prontuários.

3.1 Dados demográficos

Os dados demográficos analisados foram sexo, idade e etnia (amarela, negra, branca). Para a análise da sobrevivência em relação à idade, os pacientes foram divididos em dois grupos(> 60 anos e < 60 anos).

3.2 Sinais e sintomas

As informações referentes à história clínica foram coletadas da ficha de internação e os sintomas e sinais pesquisados foram: emagrecimento, icterícia e a presença de náuseas e/ou vômitos. Emagrecimento foi considerado como a perda de peso relacionada à doença.

3.3 Patologia clínica

Foram coletados e analisados os seguintes dados de patologia clínica: glicemia, bilirrubinas, marcadores tumorais CA 19-9 e antígeno carcinoembrionário (CEA). Os valores de patologia clínica utilizados não excediam trinta dias anteriormente ao procedimento cirúrgico, havendo preferência aos exames coletados próximos ao dia da cirurgia.

Icterícia foi caracterizada por níveis de bilirrubina sérica total superiores a 1,2mg/dl. *Diabetes mellitus* foi evidenciado quando os níveis de glicemia de jejum eram maiores ou iguais a 126mg/dl em dois episódios. (Diabetes Association, 2003). O nível de corte para categorização do antígeno carcinoembrionário (CEA) e do CA 19-9 em normal e elevado foi de 5 ng/ml e 37UI/ml, respectivamente (Riker, Libutti et al., 1997; Ritts, 1998).

3.4 Ressecção pancreática

O tipo de cirurgia foi determinado conforme a descrição cirúrgica em gastroduodenopancreatectomia, duodenopancreatectomia com preservação do piloro, pancreatectomia corpo-caudal e pancreatectomia total.

A reconstrução do trânsito digestivo nos pacientes submetidos a gastroduodenopancreatectomia e duodenopancreatectomia foi realizada utilizando-se a técnica de dupla alça (Machado, da Cunha et al., 1976).

3.5 Ressecção da veia porta

Foi considerada ressecção da veia porta quando houve remoção cirúrgica da veia porta por invasão tumoral ou suspeita de invasão tumoral, quer seja esta ressecção tangencial quer segmentar.

3.6 Duração do ato operatório

O tempo de duração do procedimento cirúrgico foi extraído das anotações da ficha anestésica e foi considerado o intervalo entre a incisão da pele e o término de sua síntese.

3.7 Transfusão de sangue

A transfusão de concentrado de hemáceas foi obtida também da ficha anestésica. Somente foi analisada a transfusão sangüínea intra-operatória.

3.8 Complicações

As complicações encontradas foram classificadas e estudadas. Retardo esvaziamento gástrico foi definido como a impossibilidade de introdução de dieta oral antes do sétimo dia de pós-operatório e/ou a presença de vômitos após introdução da dieta oral.

O diagnóstico de fístula pancreática foi estabelecido nos pacientes em que se observou exteriorização pelo dreno abdominal de material contendo amilase em concentração três vezes maior que a amilase sérica após o sétimo dia de pós-operatório.

Hemorragia foi definida como a perda sangüínea com queda no hematócrito e necessidade de transfusão de concentrado de hemáceas. Foi dividida em digestiva quando decorrente de sangramento do trato digestivo (melena ou hematêmese) e cirúrgica quando decorrente de sangramento no leito operatório ou da parede abdominal.

Infecção foi diagnosticada quando da presença de febre a partir do terceiro dia de pós-operatório associada à leucocitose ou outros sinais clínicos e laboratoriais de processo infeccioso, sendo necessária a troca de antimicrobiano.

3.9 Mortalidade

Mortalidade hospitalar foi considerada como óbito ocorrido durante os primeiros 30 dias de pós-operatório e mortalidade intra-operatória como o óbito ocorrido durante a realização do procedimento cirúrgico.

3.10 Permanência hospitalar

Foram considerados os dias que se sucederam ao ato operatório até o momento da alta hospitalar.

3.11 Anatomia patológica

A classificação histopatológica utilizada foi a da Organização Mundial da Saúde – 2000 (Quadro 1)(Kloppel, 2000).

Quadro 1 - Classificação do câncer de pâncreas exócrino segundo a Organização Mundial da Saúde, 2000

Adenocarcinoma ductal	Mucinoso não cístico Carcinoma com células em anel de sinete Carcinoma adenoescamoso Indiferenciado Indiferenciado com células osteoclásticas gigantes
Cistoadenocarcinoma seroso	
Cistoadenocarcinoma mucinoso	Não invasivo Invasivo
Carcinoma de células acinares	
Pancreatoblastoma	
Carcinoma sólido pseudo-papilífero	

A graduação histopatológica adotada está apresentada no quadro 2 (Kloppel, Lingenthal et al., 1985).

Quadro 2 - Graduação histopatológica dos adenocarcinomas pancreáticos

Grau tumoral	Diferenciação glandular	Produção de mucina	Número de Mitoses por campo	Características nucleares
Grau I	Bem diferenciado	Intensa	<5	Pouco polimorfismo, arranjo polar
Grau II	Moderadamente diferenciado	Irregular	6-10	Polimorfismo moderado
Grau III	Pouco diferenciado	Ausente	>10	Polimorfismo acentuado e tamanho aumentado

O tamanho tumoral foi determinado em centímetros e obtido do laudo do exame patológico macroscópico. Invasão histológica da veia porta foi verificada quando havia acometimento da adventícia ou da muscular média pelo tumor. A margem de ressecção foi considerada comprometida (positiva) quando foram encontradas células tumorais, nas margens pancreática ou coledociana. Ressecção R0 foi considerada quando não havia tumor microscópico residual nas margens da ressecção; ressecção R1 foi considerada quando havia tumor microscópico residual e ressecção R2 quando havia tumor residual macroscópico. Os linfonodos foram denominados regionais (peripancreáticos) de acordo com a classificação da UICC (Sobin KL, 2002). Os linfonodos que ao exame microscópico revelaram metástases tumorais foram designados como

acometidos (N1) e os sem doença neoplásica como sem acometimento (N0) (Sobin KL, 2002).

Quadro 3 - Classificação da União Internacional contra o Câncer em relação tamanho tumoral, acometimento linfonodal e metástase à distância

Tumor primário	
T0	Sem evidências do tumor primário
Tx	Tumor primário não pode ser localizado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm ou menos
T2	Tumor com mais de 2 cm confinado ao pâncreas
T3	Tumor se estende além do pâncreas mas não envolve tronco celíaco ou artéria mesentérica superior
T4	Tumor se estende além do pâncreas e envolve tronco celíaco ou artéria mesentérica superior

Linfonodos regionais (N)	
Nx	Acometimento linfonodal não avaliável
N0	Acometimento linfonodal ausente
N1	Acometimento linfonodal presente

Metástase à distância (M)	
Mx	Metástase à distância não avaliável
M0	Metástase à distância ausente
M1	Metástase à distância presente

Linfonodos dissecados incluíram todos os linfonodos cirurgicamente retirados, quer tenham acometimento tumoral quer não. Invasão vascular e neural foram verificadas quando havia células tumorais nos micro-vasos e ao redor dos nervos junto ao tumor.

As lâminas foram revistas por um único patologista que procedeu ao re-estadiamento de todas as peças conforme a classificação da UICC (Quadro 3 e 4) (Sobin KL, 2002).

Quadro 4 - Estadiamento do adenocarcinoma pancreático preconizado pela União Internacional contra o Câncer (UICC)

Estádio	Tumor	Linfonodo	Metástase
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	qualquer N	M0
IV	qualquer T	qualquer N	M1

3.12 Sobrevivência

Os pacientes foram classificados em vivos, mortos pela doença (excluindo a mortalidade operatória), mortos por outras causas e perda de seguimento. Perda de seguimento foi definida como a ausência de retorno

ambulatorial por período superior a ao dobro do agendado. A sobrevivência foi calculada em meses.

3.13 Análise estatística

Análise estatística descritiva da amostra foi realizada através da análise qualitativa das variáveis categóricas. Teste de chi-quadrado e de Fischer foram utilizados para comparação das variáveis categóricas. Para as variáveis numéricas, média, mediana, desvio padrão e intervalo de confiança foi utilizado o teste T de Student com intervalo de confiança de 95%, servindo para pontos de corte e para sua categorização. Os diferentes grupos (duodenopancreatectomia e gastroduodenopancreatectomia) foram analisados e comparados quanto à sua homogeneidade. Realizou-se a análise descritiva de todos os pacientes.

As curvas de sobrevivência foram calculadas usando a análise de Kaplan-Meier (Kaplan, 1958) e o teste de log-rank foi utilizado avaliar a diferença entre as curvas de sobrevivência. O nível de significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 - Dados demográficos

Trinta e dois (57,1%) pacientes eram do sexo feminino, sendo que a idade média geral foi de 57,9 anos, variando de 39 a 78 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes segundo sexo e idade

Sexo	Masculino	Feminino	Total
N (%)	24 (42,9%)	32 (57,1%)	56 (100%)
Idade média (anos)	58,12	57,88	57,91
Faixa etária (anos)	41-71	39-78	39-78

A tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes por sexo e estadió clínico, onde não se observa diferença estatisticamente significativa ($p=0,246$).

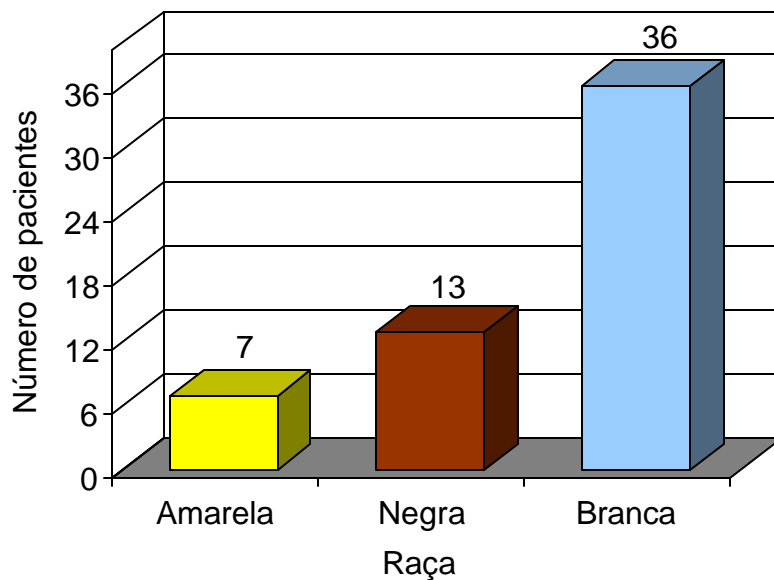
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo estágio clínico e sexo

Estádio	N	Masculino (%)	Feminino (%)
IA	4	0	4 (7,1%)
IB	8	2 (3,6%)	6 (10,7%)
IIA	12	5 (8,9%)	7 (12,5%)
IIB	30	16 (28,6%)	14 (25%)
III	2	1 (1,8%)	1 (1,8%)
Total	56	24 (42,9%)	32 (57,1%)

p=0,246

A maioria dos pacientes era da raça branca (64,2%), seguida da negra e amarela (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Número de pacientes de acordo com a raça



4.2 – Sinais e sintomas

Os sintomas foram agrupados conforme a tabela 3 e qualificados em presentes e ausentes. Observamos que a maioria dos pacientes apresentou algum tipo de sintoma, sendo que os mais comuns foram o emagrecimento e a icterícia. Em dois pacientes não foi possível recuperar os dados referentes ao emagrecimento ou à ocorrência de náuseas ou vômitos.

Tabela 3 - Sintomas e sinais presentes e sua incidência

Sintomas/sinais presentes	N	%
Emagrecimento	44	81,5
Icterícia	45	80,4
Náusea/vômito	13	24,1

4.3 - Patologia clínica

As variáveis de patologia clínica estudadas encontram-se na tabela 4, com seus respectivos valores médios, máximos, mínimos e desvio padrão.

A glicemia sérica de jejum pré-operatória foi obtida em 54 (96,4%) pacientes. Dos pacientes estudados, 21 (37,5%) apresentavam *diabetes mellitus*.

A dosagem sérica de bilirrubinas também foi obtida em 54 pacientes (96,4%), variando de 0,3 a 35 mg/dl.

Dos 56 pacientes estudados, somente 30 apresentam dosagem de CEA e 35 de CA 19-9. A dosagem média de CA 19-9 foi de 1277ng/ml. Nove pacientes (25,7%) dos pacientes apresentaram nível sérico de CA 19-9 normal.

A dosagem média de CEA foi de 6,8UI/ml. Dezoito (60%) dos pacientes apresentavam nível sérico de CEA normal.

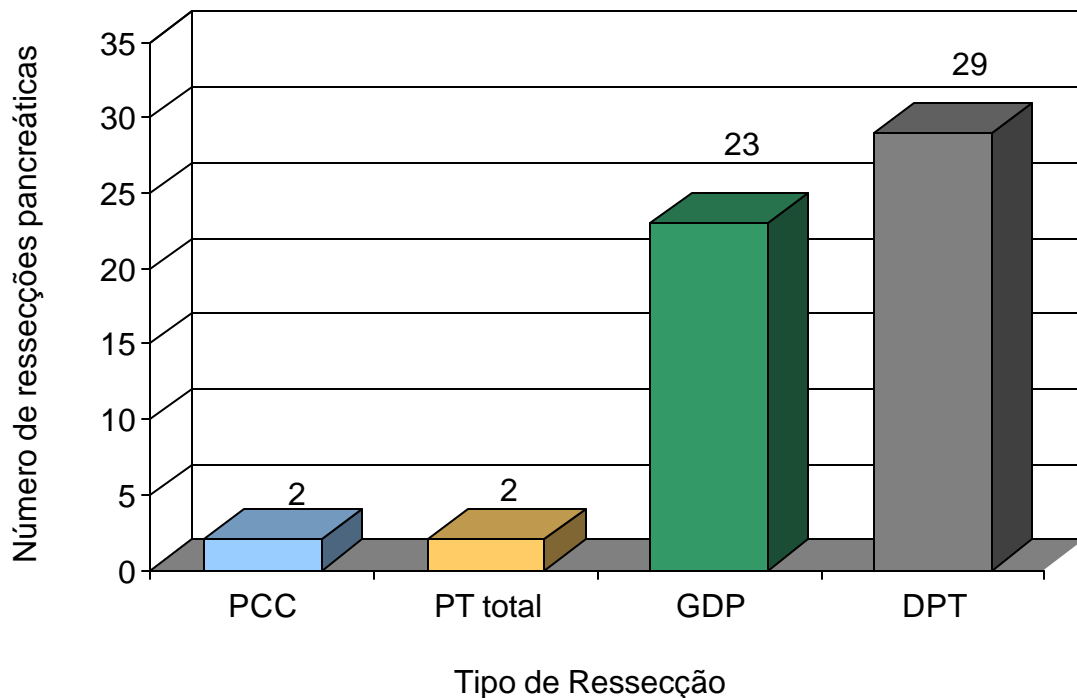
Tabela 4 - Valores mínimos, máximos, médios e desvio padrão das variáveis de patologia clínica estudadas

Variável (unidade)	N	Valor mínimo	Valor máximo	Valor médio	Desvio padrão
Glicemia (mg/dl)	54	55	375	124,7	55,5
Bilirrubina total (mg/dl)	54	0,3	35	12,7	10,1
CA 19-9 (ng/ml)	35	0,6	24629	1277	4289
CEA (UI/ml)	30	0,2	46	6,8	9,2

4.4 – Ressecção pancreática

O número de ressecções pancreáticas está indicado no gráfico 2. Dos 56 pacientes, 29 (51,8%) foram submetidos a duodenopancreatectomia com preservação do piloro, 23 (41,1%) a gastroduodenopancreatectomia, dois (3,6%) a pancreatectomia corpo-caudal e dois (3,6%) a pancreatectomia total.

Gráfico 2 - Número de ressecções pancreáticas e tipos de ressecção



Legenda: DPT – duodenopancreatectomia, GDP – gastroduodenoapancreatectomia, PCC – panceatectomia corpo-caudal e PT - pancreatectomia total

4.5 - Ressecção da veia porta

A ressecção da veia porta foi necessária em dez (17,9%) pacientes (Tabela 5) e a confirmação histológica de invasão da veia porta por tecido tumoral foi possível em dois (3,5%) casos (Tabela 6). Os pacientes do sexo masculino foram submetidos a maior número de ressecções da veia porta, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. A ressecção a veia porta não aumentou a incidência de complicações pós-operatórias nem

aumentou o tempo cirúrgico de forma significativa. A Tabela 7 mostra a associação da ressecção da veia porta e o sexo.

Tabela 5 - Número de ressecções da veia porta (VP)

Ressecção VP	N	%
Não	46	82,1
Sim	10	17,9
Total	56	100

Tabela 6 - Relação entre ressecção cirúrgica e comprovação histológica de invasão tumoral na veia porta

Invasão	N	%
Cirúrgica	10	17,9
Histológica	2	3,6

Tabela 7 - Ressecção da veia porta e sua distribuição em relação ao sexo

Ressecção veia porta	Não	Sim	Total
Sexo			
Masculino	18	6	24
Feminino	28	4	32
Total	46	10	56

p=0,27

Quando foi estudada a variação do tamanho tumoral em relação à ressecção venosa portal ou não, observou-se que os pacientes com tumores maiores apresentaram maior número de ressecção venosa, sendo esta diferença de significância estatística (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise da variação do tamanho tumoral em relação à ressecção venosa portal

Ressecção venosa portal	Tamanho tumoral médio (cm)	N
Não	3,12	46
Sim	4,15	10
Total	3,31	56

p=0,01

Além do tamanho do tumor, a única variável que se relacionou significativamente à necessidade de ressecção da veia porta foi a presença de acometimento histológico na margem de ressecção pancreática (Tabela 9).

Tabela 9 - Variáveis analisadas e sua significância em relação a ressecção venosa portal

Variáveis estudadas	p
Raça	0,18
Sexo	0,22
Tipo de cirurgia	0,47
Transfusão sangüínea intra-operatória	0,58
Tamanho tumoral	0,01
Comprometimento linfonodal	0,70
Invasão neural	0,39
Invasão vascular	0,91
Margem pancreática comprometida	0,04
Margem coledociana comprometida	0,33
Presença de complicação	0,08
Fístula pancreática	0,36
Retardo esvaziamento gástrico	0,97
Infecção	0,90
Hemorragia	0,46

Os pacientes que foram submetidos à ressecção da veia porta apresentaram estágio mais avançado que os pacientes que não tiveram ressecção venosa, havendo diferença significativa. Na Tabela 10 observa-se o número de pacientes submetidos à ressecção da veia porta e os respectivos estádios.

Tabela 10 - Ressecção da veia porta e estágio clínico

Estádio clínico	IA	IB	IIA	IIB	III
Ressecção veia porta					
Ausente	4	6	10	26	0
Presente	0	2	2	4	2
Total	4	8	12	30	2

p=0,02

4.6 - Duração do ato operatório

A duração do ato operatório por tipo de ressecção realizada encontra-se indicada na tabela 9. A duração média de todos os procedimentos foi de 611,4 minutos, variando de 240 a 780 minutos. O tempo cirúrgico na ressecção distal foi menor quando comparado ao das ressecções cefálicas.

Tabela 11 - Duração do ato operatório em relação aos procedimentos realizados

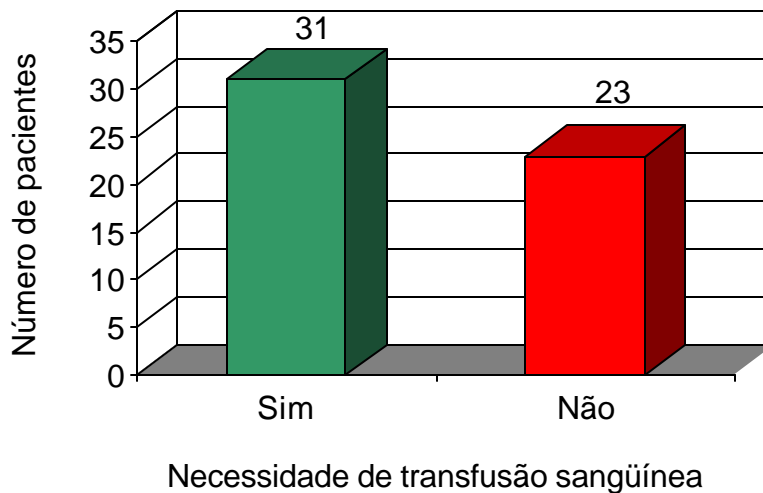
Tipo de ressecção	N	Duração Mínima (min)	Duração máxima (min)	Duração média (min)	Desvio padrão
PCC	1*	240	240	240	-
Pancreatectomia total	2	580	635	607,5	38,8
GDP	23	540	780	642,5	75,4
DPT	29	400	720	599,8	77,3

* em um paciente não foi possível a aquisição dos dados intra-operatórios

4.7 - Transfusão de sangue

A transfusão de sangue foi necessária em 31 pacientes (57,4%), sendo que nestes pacientes a média de unidades transfundidas foi de 2,03 UI por paciente. O gráfico 3 ilustra o número de casos com e sem necessidade de transfusão.

Gráfico 3 - Número de pacientes e necessidade de transfusão sangüínea intra-operatória



4.8 – Complicações

A análise das complicações pós-operatórias foi possível em 54 dos 56 doentes operados. Vinte e quatro pacientes (44,4%) apresentaram um ou mais tipos de complicação (Tabela 12).

Tabela 12 - Incidência de complicações no pós-operatório

	N	%
Ausente	30	55,6
Presente	24	44,4
Total	54	100

Das complicações analisadas, a mais freqüente foi a fístula pancreática, encontrada em doze (22,6%) pacientes, seguida do retardo de esvaziamento gástrico, presente em 11 casos (20,4%). Oito (14,8%) pacientes apresentaram algum tipo de hemorragia no período pós-operatório e infecção foi encontrada em cinco casos (Tabela 13).

Tabela 13 - Tipos de complicações presente no pós-operatório e suas incidências

Tipo de complicação	N / N total	%
Fístula pancreática	12/53*	22,6
Retardo esvaziamento gástrico	11/54	20,4
Sangramento	8 /54	14,8
Infecção	6 /54	11,1
Total	24/54	44,4

* em uma paciente não foi possível encontrar a dosagem de amilase do líquido do dreno abdominal.

Fístula pancreática foi encontrada em 13 pacientes (22,6%) e em nenhum deles houve necessidade de tratamento cirúrgico.

O retardo no esvaziamento gástrico ocorreu em 7 (30,4%) dos 23 pacientes submetidos a gastroduodenopancreatectomia e em 4 (14,2%) dos 28 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com preservação do piloro. A análise estatística destes dados não mostrou diferença significativa ($p=0,61$) na ocorrência de retardo de esvaziamento gástrico entre as modalidades cirúrgicas.

Hemorragia no pós-operatório ocorreu em sete pacientes (12,9%), sendo que a hemorragia digestiva, caracterizada por melena, foi o tipo mais comum (5,5%), seguida da hemorragia no leito operatório (3,7%), na parede abdominal (1,8%) e na pancreatojejunoanastomose (1,8%) (Tabela 14).

Tabela 14 - Incidência de hemorragia pós-operatória

Tipo	N / N total	%
Digestiva (melena)	3 / 54	5,55
Leito operatório	2 / 54	3,70
Parede abdominal	1 / 54	1,85
Pancreatojejuno anastomose	1 / 54	1,85
Total	7 / 54	12,9

Os três pacientes com hemorragia digestiva foram tratados conservadoramente com transfusão sangüínea. O paciente com sangramento na parede abdominal apresentava hemorragia no orifício de drenagem da pancreatojejunoanastomose. O tratamento com hemostasia após anestesia local foi suficiente para coibir o sangramento. Os dois pacientes que apresentaram sangramento no leito operatório necessitaram de re-abordagem cirúrgica. Um foi re-operado no segundo pós-operatório sendo encontrada sangramento retroperitoneal que foi hemostasiado, apresentando boa evolução e alta no 11º pós-operatório. O segundo paciente também foi re-operado no segundo dia após a cirurgia, entretanto não se identificou sangramento localizado. O paciente com sangramento tardio na pancreatojejunoanastomose, necessitou de re-abordagem cirúrgica no 31º PO.

Infecção da ferida operatória foi o tipo de infecção mais comum, presente em três casos (5,5%), seguida da infecção em cateter central, presente em dois casos (3,7%). Um paciente apresentou colite pseudomembranosa (1,8%). Todos apresentaram boa evolução.

4.9 – Mortalidade

Não houve mortalidade operatória.

Um dos pacientes re-operados no 2º PO por sangramento no leito operatório evoluiu com insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS), e faleceu no 11º PO.

O paciente com sangramento na anastomose pancreato-jejunal foi reoperado no 31º PO e faleceu de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas no 48º PO. A mortalidade hospitalar foi, portanto, de 3,57%.

4.10 - Tempo de permanência hospitalar

O tempo de permanência hospitalar médio foi de 14,8 dias, com desvio padrão de 5,91 dias. Os dois pacientes que foram submetidos a pancreatectomia corpo-caudal apresentaram os menores tempos e internação hospitalar, ao passo que os pacientes que apresentaram complicações no pós-operatório ficaram internados por mais tempo. Nos pacientes que não apresentaram complicações, o tempo médio de internação foi de 12,5 dias e nos que apresentaram complicações, o tempo médio foi de 18 dias ($p=0,001$).

4.11 - Anatomia patológica

O tamanho médio dos tumores foi de 3,3cm (Tabela 15).

Tabela 15 - Tamanho tumoral médio

	Mínimo	Máximo	Médio	Desvio padrão
Tamanho tumoral (cm)	1,5	6,5	3,3	1,20

Trinta e sete pacientes (66,1%) apresentavam tumores moderadamente diferenciados, 17 (30,3%) tumores bem diferenciados e dois (3,6%), tumores

pouco diferenciados (Tabela 16). O número médio de linfonodos ressecados foi de 14,4 ($\pm 9,12$) sem que houvesse diferença entre os tipos de ressecção (duodenopancreatectomia e gastroduodenopancreatectomia) (Tabela 17).

Tabela 16 - Diferenciação tumoral dos adenocarcinoma ductais

Adenocarcinoma	N	%
Bem diferenciado	17	30,35
Moderadamente diferenciado	37	66,07
Pouco diferenciado	2	3,57
Total	56	100

Tabela 17 - Número médio de linfonodos ressecados por tipo de cirurgia realizada

Tipo de ressecção	Número Médio	Variação	Desvio padrão
PCC	22,5	22 – 23	0,50
Pancreatectomia total	10	7 – 13	4,24
GDP	16,17	2 – 53	10,74
DPT	12,86	2 – 39	7,81
Total	14,46	2 – 53	9,12

p=0,51

A distribuição dos pacientes pelos diversos estádios mostra que 32 (57,2%) apresentam acometimento linfonodal (N1) quando da ressecção

cirúrgica (estádio IIB e III), sendo poucos (7,1%) aqueles cujo tumor tinha menos de 2 cm e estava restrito ao pâncreas (estado IA) e que quanto mais avançado o estágio, maior o número de linfonodos acometidos (Tabelas 18 e 19).

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes segundo estágio do UICC

Estádio	N	%
IA	4	7,14
IB	8	14,2
IIA	12	21,4
IIB	30	53,7
III	2	3,50
Total	56	100

Tabela 19 - Número de linfonodos acometidos por estágio

Estádio	N	Número Médio Ressecado	Número Médio Acometido
IA	4	7,75	na
IB	8	11,25	na
IIA	12	12,75	na
IIB	30	17,27	3,87
III	2	9,0	1,50
Total	56	14,46	2,13

na: não se aplica

Quando estratificados segundo a UICC, observa-se aumento no número de linfonodos ressecados por estágio até o estágio IIB (Tabela 20).

Tabela 20 - Número de linfonodos ressecados por estágio

Estádio	N	Número Médio	Variação	Desvio padrão
IA	4	7,75	2-15	6,75
IB	8	11,25	5-18	4,06
IIA	12	12,75	5-26	7,54
IIB	30	17,27	3-53	10,32
III	2	9,0	5-13	5,67
Total	56	14,46	2-53	9,12

Invasão vascular foi observada em 33 (41,1%) pacientes e invasão neural em 23 (80,4%) (Tabela 21 e 22).

Tabela 21 - Presença de invasão vascular

Invasão vascular	N	%
Não	33	58,9
Sim	23	41,1
Total	56	100

Tabela 22 - Presença de invasão neural

Invasão Neural	N	%
Não	11	19,6
Sim	45	80,4
Total	56	100

Dezoito (32,1%) pacientes apresentavam células neoplásicas nas margens de ressecção (pancreática ou coledociana) caracterizando ressecção R1 (Tabela 23), mesmo empregando o exame histopatológico intra-operatório em 60,7% dos casos.

Entretanto, mesmo apresentando margem comprometida, onze (60%) destes pacientes estavam vivos aos 15 meses de seguimento.

Tabela 23 - Condições da margem de ressecção da peça cirúrgica

Margem	N	%
Comprometida	18	32,1
pancreática	14	25,0
coledociana	4	7,14
Livre	38	67,9
Total	56	100

Os pacientes que apresentaram tumor residual microscópico na margem coledociana apresentavam diâmetro tumoral maior que os pacientes com margens livres de acometimento, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$) (Tabela 24).

Tabela 24 - Análise da variação do tamanho tumoral em relação ao estado de comprometimento da margem coledociana

Margem coledociana comprometida	Tamanho tumoral médio (cm)	N
Não	3,21	52
Sim	4,62	4
Total	3,31	56

$p=0,02$

O tamanho tumoral nos pacientes com tumor residual microscópico na margem pancreática não foi estatisticamente diferente em relação aos pacientes sem tumor residual na margem de secção cirúrgica (Tabela 25).

Tabela 25 – Análise da variação do tamanho tumoral em relação ao estado de comprometimento da margem pancreática

Margem pancreática comprometida	Tamanho tumoral médio (cm)	N
Não	3,27	42
Sim	3,14	14
Total	3,31	56

$p=0,71$

Nas Tabelas 26 e 27 estão apresentadas as correlações entre as condições da margem de ressecção (pancreática e coledociana, respectivamente) e o tipo de cirurgia realizada, ressecção da veia porta, diferenciação tumoral, acometimento linfonodal, invasão neural e invasão vascular.

Tabela 26 - Correlação entre a presença de acometimento tumoral nas margens de ressecção pancreática

Variáveis	p
Tipo de cirurgia	0,54
Ressecção da veia porta	0,04
Diferenciação tumoral	0,68
Acometimento linfonodal	0,43
Invasão vascular	0,43
Invasão neural	0,03

Tabela 27 - Correlação entre a presença de acometimento tumoral nas margens de ressecção coledociana

Variáveis	<i>p</i>
Tipo de cirurgia	0,94
Ressecção da veia porta	0,33
Diferenciação tumoral	0,13
Acometimento linfonodal	0,41
Invasão vascular	0,49
Invasão neural	0,78

4.12 – Sobrevivência

O tempo de acompanhamento médio foi de 21,17 meses, variando de 0,4 a 61,7 meses. No momento da análise estatística, quatro pacientes (7,4%) estavam vivos com tempo de seguimento entre 25,3 e 61,7 meses. A sobrevivência global média por estágio está representada na tabela 28, onde estão apresentados o desvio padrão e a variância. Houve menor sobrevivência nos estádios mais avançados, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,05$). A sobrevivência global média foi de 24,9 meses e encontra-se representada no gráfico 4, enquanto a sobrevivência por estágio é apresentada no gráfico 5.

Tabela 28 - Sobrevivência global média por estágio

Estádio	N	Sobrevivência média (meses)	Variância	Desvio padrão
IA	4	35,3	8,5-56,7	21,01
IB	7	42,1	7,5-51,4	19,48
IIA	12	20,6	3,0-43,4	13,37
IIB	29	23,6	1,7-47,9	13,39
III	2	10,7	0,4-10,7	7,25
Total	54	24,9	0,4-56,7	14,84

A sobrevivência cumulativa observada em um ano foi de 67%; em dois anos, 42%; em três anos, 32%; em quatro anos, 11% e, em 5 anos, de 7%.

Gráfico 4 - Sobrevida global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção cirúrgica

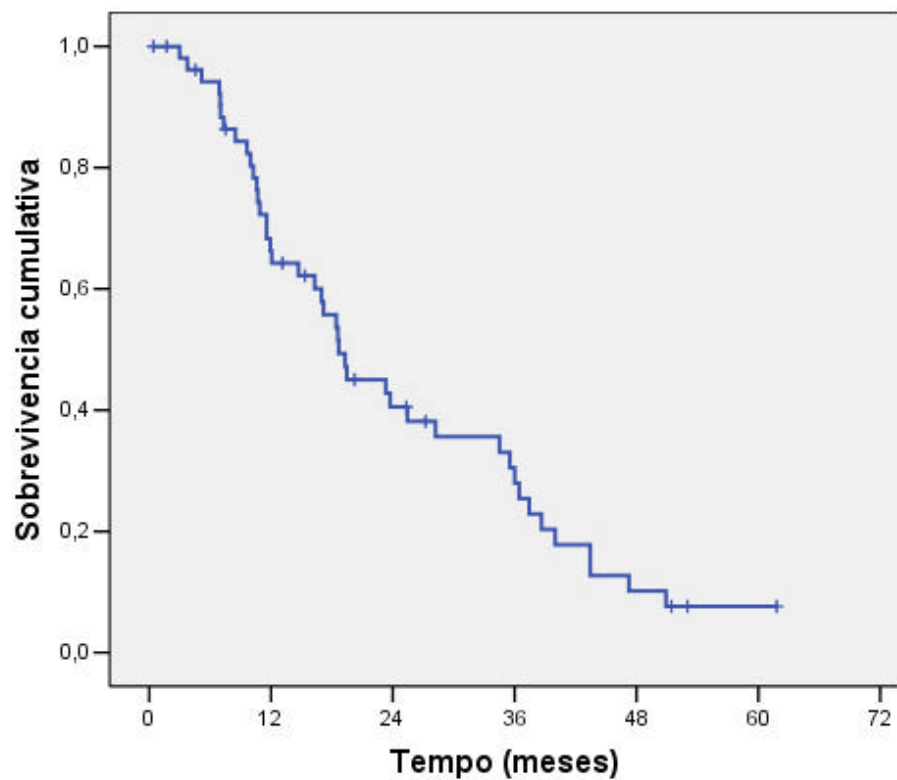
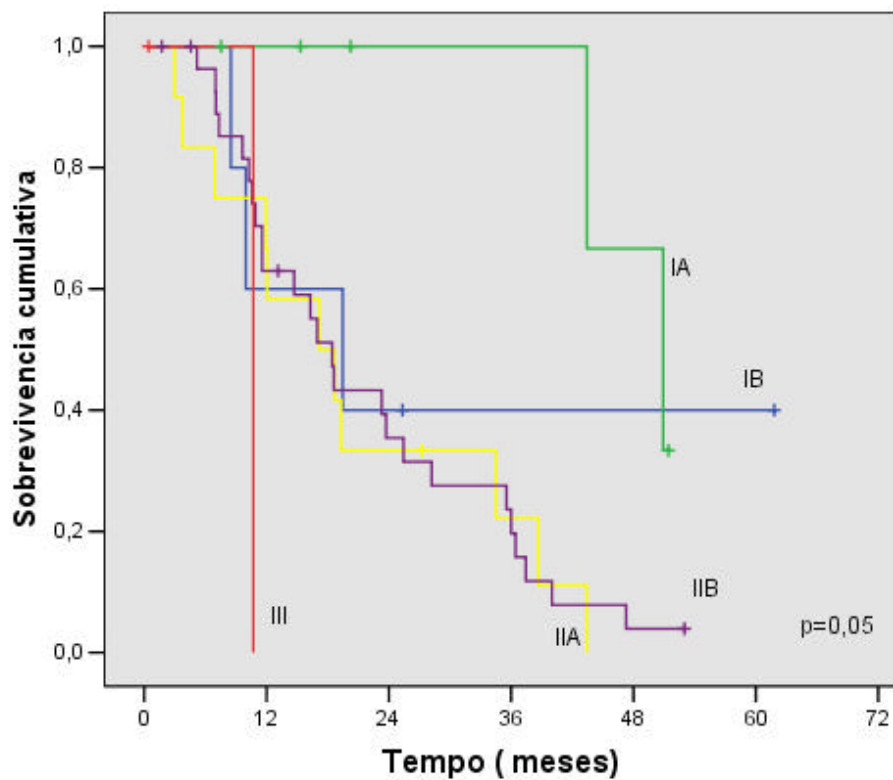


Gráfico 5 - Sobrevida global cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção cirúrgica



Na tabela 29, observamos as variáveis que apresentaram correlação estatisticamente significativa na análise univariada ($p < 0,05$).

Tabela 29 - Variáveis que apresentaram correlação com a sobrevivência dos pacientes com CaPa submetidos a ressecção cirúrgica na análise univariada

Variáveis	<i>p</i>
Sexo	0,009
Ressecção cirúrgica da veia porta	0,025
Diferenciação tumoral	0,001
Invasão neural	0,041
Margem pancreática comprometida	0,012

A tabela 30 mostra as variáveis estudadas que não apresentaram correlação com a sobrevivência dos pacientes na análise univariada ($p > 0,05$).

Tabela 30 - Variáveis sem correlação com a sobrevivência dos pacientes com CaPa submetidos a ressecção cirúrgica na análise univariada

Variáveis estudadas	<i>p</i>
Raça	0,14
Idade (60anos)	0,55
Emagrecimento	0,25
Obstrução gástrica	0,69
Diabetes	0,71
Icterícia	0,78
CEA	0,07
CA 19-9	0,17
Tipo de ressecção	0,54
Transfusão sangüínea intra-operatória	0,58
Fístula pancreática	0,46
Retardo esvaziamento gástrico	0,26
Infecção	0,18
Hemorragia	0,68
Tamanho tumoral (2cm)	0,37
Tamanho tumoral maior que 3 cm	0,07
Linfonodo acometido	0,52
Invasão vascular	0,50
Margem coledociana comprometida	0,82

Os gráficos de número 6 a 10 referem-se às curvas de sobrevivência cumulativa relacionada aos parâmetros que apresentaram diferença na análise univariada em relação aos meses de pós-operatório.

Gráfico 6 - Sobrevida cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção cirúrgica quanto ao sexo

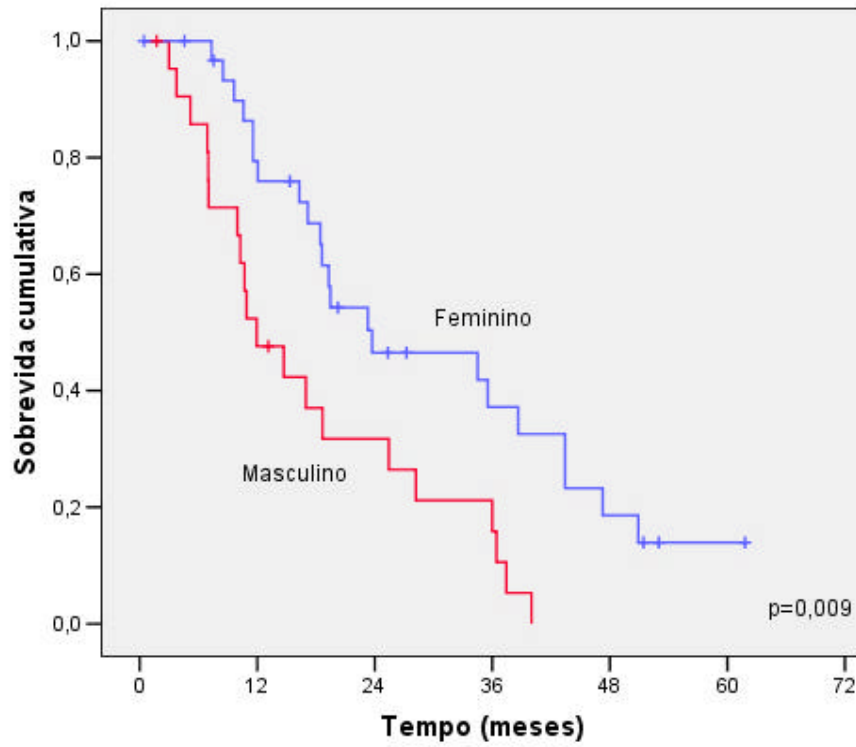


Gráfico 7 - Sobrevivência cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção cirúrgica quanto a ressecção venosa portal

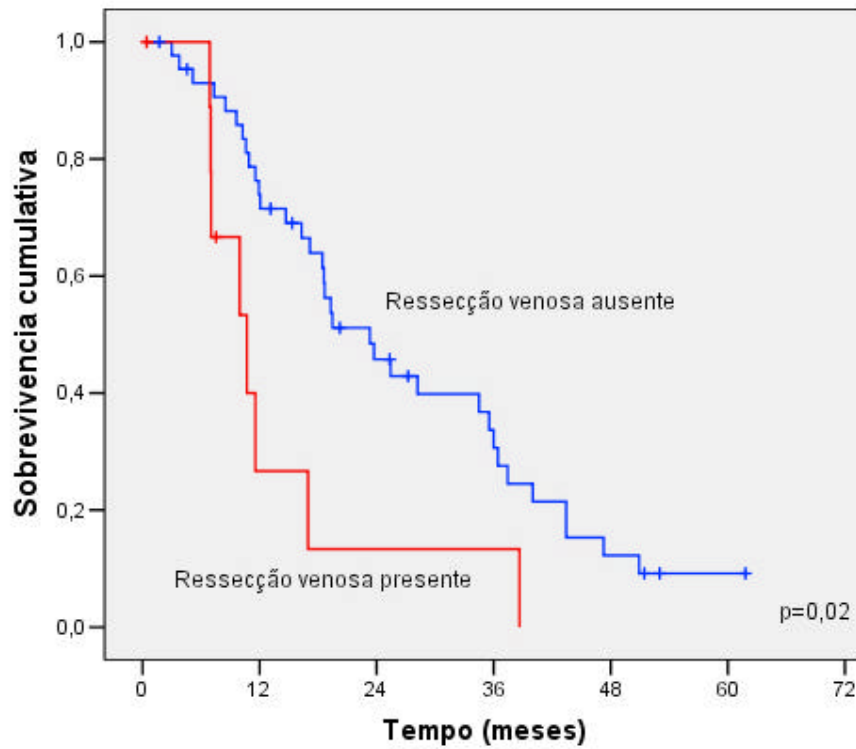


Gráfico 8 - Sobrevivência cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção cirúrgica quanto a diferenciação tumoral

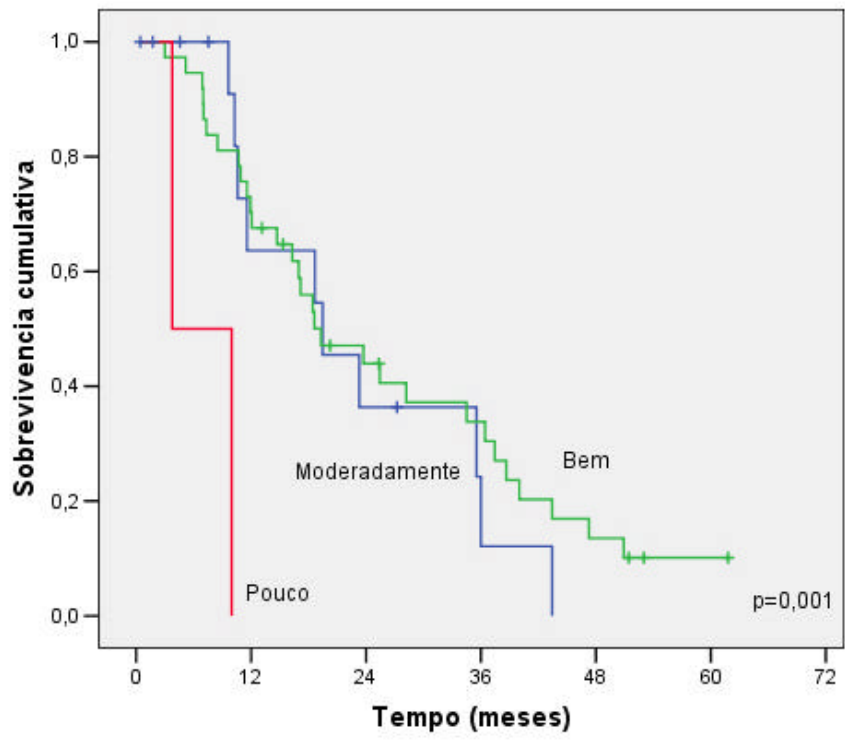


Gráfico 9 - Sobrelevência cumulativa dos pacientes portadores de de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção cirúrgica quanto a presença de invasão neural

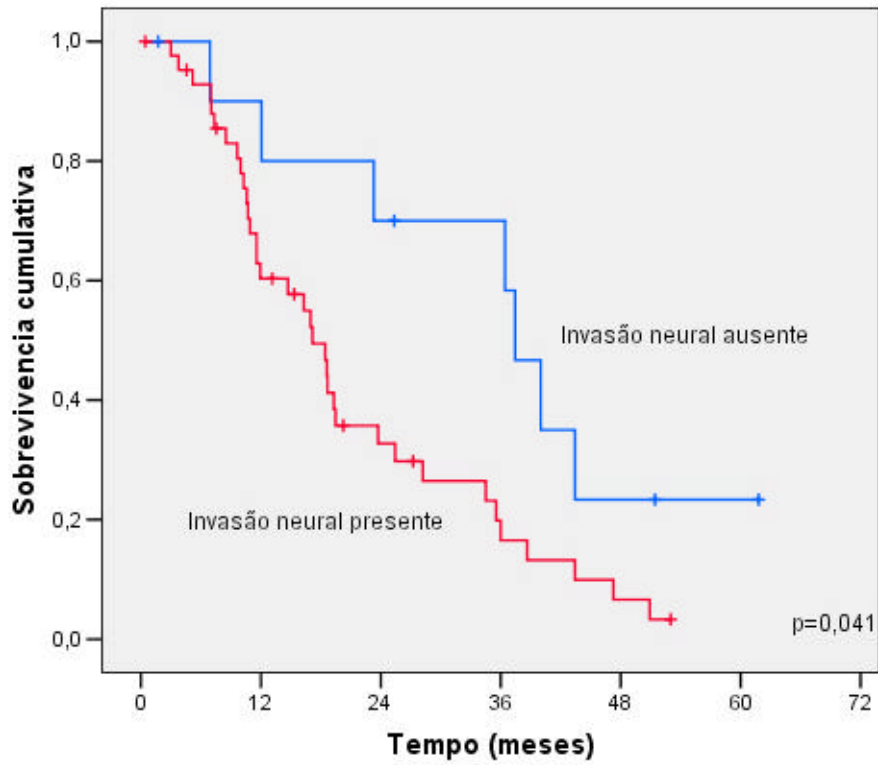
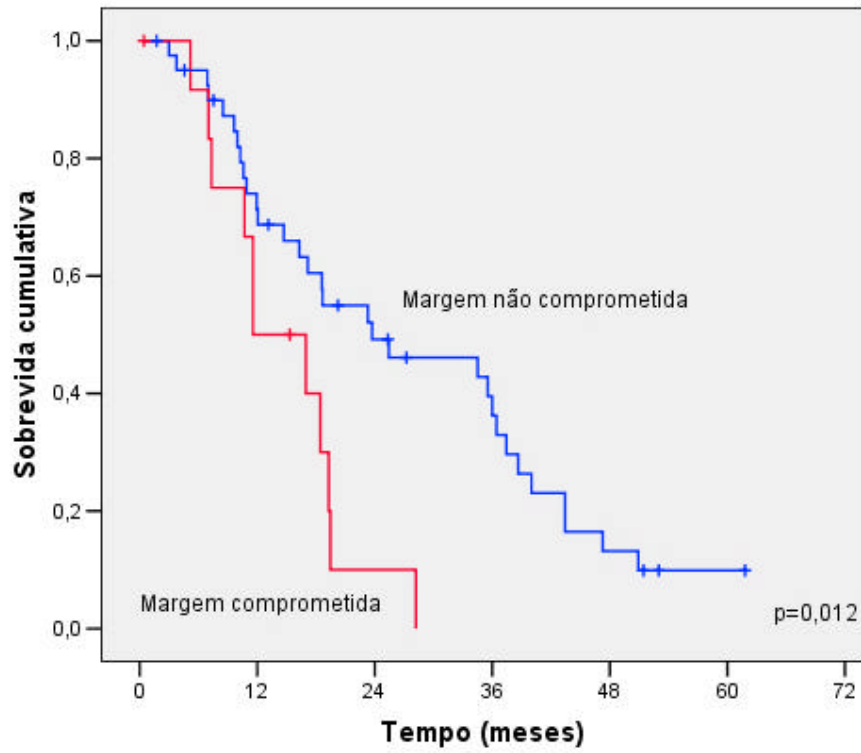


Gráfico 10 - Sobrevida cumulativa dos pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático submetidos a ressecção cirúrgica em relação ao comprometimento da margem de secção pancreática



5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

De todos os tumores do trato gastro-intestinal, o câncer do pâncreas está associado a pior sobrevivência, uma vez que a maioria dos pacientes morre dentro do primeiro ano após o diagnóstico (Parker, Tong et al., 1996). Embora o tratamento cirúrgico tenha evoluído com morbi-mortalidade aceitáveis, grande parte dos pacientes apresenta recorrência após a ressecção.

O pico de incidência do adenocarcinoma pancreático é entre os 65 e 75 anos, sendo que cerca de 80% dos casos são diagnosticados entre 60 e 80 anos. Acomete mais comumente o homem, sendo a relação homem/mulher de 1,6 / 1 (Boring, Squires et al., 1994; Crocetti, Capocaccia et al., 2004; Ferretti e Gafa, 2004; Imamura e Sobue, 2004). Dados indicam que a incidência entre as mulheres está aumentando (Riela, Zinsmeister et al., 1992; Gold e Goldin, 1998).

Observou-se no presente estudo maior sobrevivência no sexo feminino, com significância estatística ($p=0,009$). Esta diferença possivelmente resultou do maior número de mulheres apresentar tumores no estágio I em relação aos doentes do sexo masculino.

A idade não foi fator prognóstico independente quanto à sobrevivência, como observado em outros estudos (Cameron, Pitt et al., 1993; Neoptolemos, Russell et al., 1997).

Os marcadores tumorais estudados (CEA e CA 19-9) não mostraram correlação com a sobrevivência quando categorizados tendo como linha de

corde os valores pré-estabelecidos. Outros estudos demonstram que a sobrevivência não é influenciada pelo nível do marcador, servindo o CA 19-9 como parâmetro de ressecabilidade (Ziske, Schlie et al., 2003), guia na resposta ao tratamento (pacientes com queda do CA 19-9 apresentaram melhor sobrevivência) e no diagnóstico da recidiva tumoral (Riker, Libutti et al., 1997; Katz, Hanlon et al., 1998; Ritts, 1998; Micke, Bruns et al., 2003).

A radicalidade da duodenopancreatectomia com preservação do piloro para o tratamento do CaPa constitui objeto de discussão na literatura. Acreditava-se que esta cirurgia, por não remover o tecido circunvizinho à cabeça pancreática, comprometeria a linfadenectomia regional.

Relatos conflitantes quanto ao tempo de esvaziamento gástrico, recidiva tumoral e sobrevivência a longo prazo (Williamson RCN, 1993; Zerbi, Balzano et al., 1995; Mosca, Giulianotti et al., 1997; Yeo, 1998) motivaram a realização de um consenso na padronização do tratamento cirúrgico do CaPa (Pedrazzoli, Beger et al., 1999). A partir de então, séries de casos de diferentes centros especializados não mostraram diferença estatisticamente significativa de sobrevivência quando se comparou a duodenopancreatectomia com preservação do piloro e a gastroduodenopancreatectomia (Sohn, Yeo et al., 2000; Balcom, Rattner et al., 2001; Nimura, 2002; Nimura, 2004).

Os três estudos clínicos prospectivos controlados comparando estas duas modalidades de tratamento cirúrgico também não mostraram diferença na sobrevivência tardia (Lin e Lin, 1999; Seiler, Wagner et al., 2000; Tran, Smeenk et al., 2004; Seiler, Wagner et al., 2005).

Um estudo tailandês analisou 31 pacientes e não observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos exceto pela incidência maior de esvaziamento gástrico retardado no grupo com preservação do piloro (Lin e Lin, 1999). Estes resultados foram corroborados pelo estudo holandês onde foram alocados 170 pacientes, sendo 83 pacientes submetidos a cirurgia de Whipple e 87 a duodenopancreatectomia com preservação do piloro (Tran, Smeenk et al., 2004).

O terceiro estudo, da Universidade de Berne, na Suíça, que avaliou 64 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com preservação do piloro e 66 pacientes submetidos a gastroduodenopancreatectomia, não constatou diferenças entre os grupos quanto às complicações cirúrgicas, inclusive o retardo no esvaziamento gástrico, embora houvesse maior morbidade no grupo submetido a gastroduodenopancreatectomia (Seiler, Wagner et al., 2000). Os resultados a longo prazo (média de 63 meses de pós-operatório) deste estudo foram re-avaliados, com especial atenção ao ganho de peso, qualidade de vida e sobrevivência tardia, não sendo constatadas diferenças entre estes dois grupos (Seiler, Wagner et al., 2005).

No presente trabalho, a comparação dos resultados obtidos nos pacientes submetidos a duodenopancreatectomia com preservação do piloro e naqueles submetidos a gastroduodenopancreatectomia, não mostrou diferença na ocorrência de complicações cirúrgicas ou na sobrevivência a longo prazo ($p > 0,05$).

A primeira ressecção e reconstrução do tronco mesentérico-portal realizada como parte da duodenopancreatectomia foi descrita por Moore et al. em 1951 (Moore, Sako et al., 1951). Desde esta época várias técnicas têm sido propostas para a reconstrução venosa através de sutura primária ou com a utilização de próteses sintéticas ou enxertos autólogos.

Há diversas formas de realizar esta ressecção venosa, variando de acordo com a necessidade de utilização de enxerto autólogo, heterólogo ou sintético e quanto à necessidade de ligadura da veia esplênica (Tseng, Raut et al., 2004) . Variantes na técnica de reconstrução venosa têm sido descritas (van Geenen, ten Kate et al., 2001; Yoshimi, Asato et al., 2003), inclusive em nosso meio (Machado, Figueira et al., 2004).

A dificuldade na dissecação e clampeamento dos vasos para a ressecção tem sido contornada com diferentes estratégias de acesso ao eixo mesentérico-portal, sendo que a técnica geralmente utilizada no Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HC-FMUSP preconiza a completa liberação da face posterior da cabeça do pâncreas antes da ressecção venosa (Machado, Penteado et al., 2001).

A ressecção da veia porta durante as ressecções pancreáticas com intuito de aumentar a sobrevivência dos pacientes com CaPa foi proposta pela escola japonesa em 1961 (Asada, Itaya et al., 1963) e divulgada no ocidente por Fortner (Fortner, 1973), que propôs o que denominava pancreatectomia regional, preconizando a ressecção venosa em conjunto com a retirada dos tecidos retroperitoneais vizinhos. A comparação destes pacientes com os outros

não submetidos à ressecção ampliada, não mostrou aumento da sobrevivência (Fuhrman, Leach et al., 1996).

Diferentemente da pancreatectomia regional, a ressecção portal atualmente realizada visa tão somente a obtenção de margens livres de neoplasia frente ao acometimento tumoral dos vasos do eixo mesentérico-portal, não devendo ser empregada com o intuito de ampliar a ressecção linfática (Pedrazzoli, DiCarlo et al., 1998; Yeo, Cameron et al., 2002; Pedrazzoli, Pasquali et al., 2002; Nimura, 2004).

A taxa de ressecção venosa durante a realização da duodenopancreatectomia varia de 10 a 30%, conforme o centro onde o procedimento é realizado. Taxas de ressecção venosa de 13% têm sido relatadas em alguns serviços europeus (Allema, Reinders et al., 1994; Sperti, Pasquali et al., 1996; Mosca, Giulianotti et al., 1997; Launois, Stasik et al., 1999; van Geenen, ten Kate et al., 2001; Pedrazzoli, Pasquali et al., 2002), 30% em serviços norte-americanos (Fortner, 1973; Harrison e Brennan, 1997; Leach, Lee et al., 1998; Tseng, Raut et al., 2004) e de cerca de 50% em grupos japoneses (Takada, 1999; Nimura, 2002; Nakagohri, Kinoshita et al., 2003).

A comprovação histológica de invasão venosa pelo tumor ocorre em apenas um terço dos casos devido à dificuldade existente durante o ato operatório na distinção entre infiltração tumoral e processo inflamatório perivascular (Launois, Stasik et al., 1999; Tseng, Raut et al., 2004).

Alguns estudos demonstram que a morbidade da ressecção venosa do tronco mesentérico-portal não difere da duodenopancreatectomia sem

ressecção vascular (Capussotti, Massucco et al., 2003; Nakagohri, Kinoshita et al., 2003).

Da mesma maneira, de acordo com alguns relatos da literatura, não há diferença entre a sobrevivência do pacientes submetidos à ressecção da veia porta e a daqueles em que a ressecção venosa não é necessária (Takahashi, Ogata et al., 1994; Sperti, Pasquali et al., 1996; Leach, Lee et al., 1998; Bachellier, Nakano et al. 2001; van Geenen, ten Kate et al., 2001; Nakagohri, Kinoshita et al., 2003; Tseng, Raut et al., 2004).

Entretanto, outros autores relatam sobrevivência menor nos pacientes submetidos a reconstrução venosa portal (Allema, Reinders et al., 1994; Sperti, Pasquali et al., 1996; Roder, Stein et al., 1996). Alguns estudos mostraram que, muito embora a ressecção da veia porta não diminua a sobrevivência dos pacientes, o comprometimento microscópico da margem de ressecção (R1) é mais comum nos pacientes submetidos à ressecção vascular (Nakagohri, Kinoshita et al., 2003; Tseng, Raut et al., 2004).

No presente estudo observamos que a ressecção venosa esteve associada significativamente ao comprometimento microscópico da margem de ressecção pancreática da peça ($p=0,044$) e ao tamanho tumoral ($p=0,014$).

Pode-se também observar que a sobrevivência de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica do eixo mesentérico-portal foi significativamente menor comparativamente àqueles sem ressecção venosa, muito embora a porcentagem de comprometimento vascular tumoral tenha sido a mesma relatada na literatura (Capussotti, Massucco et al., 2003).

A morbidade das ressecções pancreáticas relatada na literatura varia de 30 a 60% (Bacchella, 1986; Trede, Richter et al., 2001). O retardo no esvaziamento gástrico e a fístula pancreática são as principais complicações, variando de 14-70% e 2-24%, respectivamente. O abscesso abdominal e a hemorragia apresentam incidência variável de 2-15% e 1-12%. (Yeo, Cameron et al., 1997; Bottger e Junginger, 1999; Buchler, Wagner et al., 2003; Bassi, Butturini et al., 2004).

Cumprе salientar que as definições destas complicações são heterogêneas, o que determina grande variação nos índices relatados. Neste sentido, Bassi et al., em uma revisão de literatura sobre as definições de fístula pancreática, encontrou 26 tipos diferentes de definições (Bassi, Butturini et al., 2004), o que motivou a realização de uma reunião internacional de consenso visando uniformizar a definição de fístula pancreática pós-operatória (Bassi, Butturini, et al., 2005).

A ocorrência de complicações, a perda sangüínea intra-operatória, o nível sérico de bilirrubina e o diâmetro do ducto pancreático estão relacionados com maior mortalidade (Farley, Schwall et al., 1996; Cunningham, Weyant et al., 1998; Halloran, Ghaneh et al., 2002).

O abscesso intra-abdominal ocorre em cerca de 1-12% dos casos, sendo sua causa principal a fístula da anastomose pancreato-jejunal; seu tratamento pode ser realizado através da punção realizada por método de imagem ou através de intervenção cirúrgica (Halloran, Ghaneh et al., 2002; Nimura, 2002; Buchler, Wagner et al., 2003).

A hemorragia pós-operatória ocorre em 2-15% dos casos e quando acontece nas primeiras 24h geralmente é decorrente de hemostasia incompleta ou sangramento de alguma anastomose. A hemorragia do leito operatório requer re-abordagem cirúrgica, sendo que o sangramento decorrente da anastomose pode ser inicialmente tratado conservadoramente (Nimura, 2002; Buchler, Wagner et al., 2003).

A hemorragia tardia é definida com sendo o sangramento que ocorre de uma a três semanas do pós-operatório (Cunningham, Weyant et al., 1998). Está geralmente relacionada à fístula pancreática que determina a erosão dos vasos do retroperitônio ou a formação de pseudo-aneurisma. Este tipo de sangramento apresenta mortalidade de 15 a 58% (Halloran, Ghaneh et al., 2002). A sua investigação deve incluir estudo endoscópico, tomográfico e eventualmente angiográfico. A realização de angiografia constitui também um método terapêutico, pois permite a embolização do vaso responsável pelo sangramento. Muitas vezes o tratamento não cirúrgico é incapaz de cessar a hemorragia, sendo necessária a laparotomia para hemostasia do vaso sangrante. Na eventualidade de fístula pancreática determinante de hemorragia, alguns autores advogam ou a realização de nova anastomose pancreática ou a totalização da pancreatectomia (Farley, Schwall et al., 1996; Cunningham, Weyant et al., 1998; Halloran, Ghaneh et al., 2002; Buchler, Wagner et al., 2003).

A fístula pancreática ainda representa o maior problema das ressecções pancreáticas. Sua incidência varia de 2 a 24% e esta discrepância, como

referido anteriormente, pode ser explicada pelas diferentes definições aplicadas nos diversos estudos (Bassi, Butturini et al., 2004). O risco de mortalidade decorrente da fístula pancreática pode chegar a 28%, sendo o sangramento e a sepse retroperitoneal os maiores fatores implicados. Dentre os fatores predisponentes, inclui-se o pequeno diâmetro do ducto pancreático, a textura amolecida do pâncreas, geralmente encontrada no pacientes com tumores de papila ou do duodeno e a técnica anastomótica empregada (Sohn, Yeo et al., 2000; Halloran, Ghaneh et al., 2002).

A maioria dos trabalhos não demonstra associação entre a presença de fístula pancreática e a sobrevivência dos pacientes (Geer e Brennan, 1993; Allema, Reinders et al., 1995; Yeo, Cameron et al., 1997; Buchler, Wagner et al., 2003; Schmidt, Powell et al., 2004), o que foi corroborado no presente estudo.

No presente estudo não houve associação entre a presença de complicações cirúrgicas e a sobrevivência em que pese a incidência maior de complicações como a fístula pancreática. Isto possivelmente decorre do fato de ter sido usada uma definição mais rigorosa de fístula pancreática neste estudo.

Cumprе salientar, entretanto, que, em se utilizando este conceito de fístula pancreática, não houve necessidade de re-abordagem cirúrgica ou intervencionista em nenhum dos pacientes, fato apontado por outros autores que utilizam conceitos menos rigorosos para o diagnóstico de fístula pancreática e que por isso retiram mais precocemente os drenos abdominais (Yeo, Cameron et al., 1997; Cunningham, Weyant et al., 1998).

Alguns estudos sugerem que a transfusão sangüínea no intra-operatório possa contribuir para a diminuição da sobrevivência a longo prazo destes pacientes (Geer e Brennan, 1993;Allema, Reinders et al., 1995;Yeo, Cameron et al., 1997;Schmidt, Powell et al., 2004). Isto poderia ser explicado pela associação de fatores conjuntos à anemia pré-operatória, como caquexia e desnutrição, em conjunto com fatores imunológicos (Cooperman, Chivati et al., 2000), à semelhança do que têm sido descrito para o adenocarcinoma de cólon (van de Watering, Brand et al., 2001). Entretanto, outros estudos não confirmam a associação entre estes dois eventos (Geer e Brennan, 1993; Benassai, Mastroilli et al., 2000; Park, Kim et al., 2002). No presente estudo, a necessidade de transfusão sangüínea intra-operatória não apresentou relação estatisticamente significativa quanto à sobrevivência dos pacientes.

Na maioria dos tumores, o tamanho da neoplasia apresenta relação com o tempo de aparecimento das primeiras células tumorais. Embora o adenocarcinoma pancreático muitas vezes se comporte desta maneira, isto nem sempre ocorre. Principalmente por sua agressividade biológica, o câncer do pâncreas muitas vezes pode metastatizar mesmo na fase evolutiva inicial.

Tumores considerados precoces, menores de 2cm, confinados ao pâncreas, sem presença de metástase linfonodal ou invasão vascular ou linfática, podem apresentar evolução desfavorável (Trede, Richter et al., 2001). Trede observou que apenas nove (2,9%) de seus 308 pacientes submetidos a ressecção preenchiem o critério de tumor precoce e destes, apenas seis (1,9%) estavam vivos após 5 anos.

No SCVBP-HC-FMUSP dos 54 pacientes analisados, apenas quatro (7,14%) pacientes preenchem os critérios para tumor precoce e apresentaram sobrevivência média de 35,3 meses.

Em grandes casuísticas com centenas de ressecções para o câncer do pâncreas, o tamanho médio dos tumores estudados é de 3cm (Yeo, Cameron et al., 1997; Schmidt, Powell et al., 2004). O tamanho médio dos tumores analisados neste estudo foi de 3.31cm, não havendo correlação significativa desta variável com a sobrevivência dos pacientes ($p=0,07$). O fato de não haver correlação positiva pode ser explicado pelo número reduzido de pacientes estudados e pela interferência das outras variáveis.

O adenocarcinoma pancreático é classificado em bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado (Kloppel, Lingenthal et al., 1985). Há relação entre a sobrevivência e diferenciação tumoral, sendo que os pacientes portadores de tumores bem diferenciados apresentam sobrevivência estatisticamente maior que os portadores de tumores pouco diferenciados (Geer e Brennan, 1993; Conlon, Klimstra et al., 1996; Yeo, Cameron et al., 1997; Yeo, Sohn et al., 1998; Sohn, Yeo et al., 2000; Schmidt, Powell et al., 2004). Estes dados da literatura foram comprovados no presente estudo pela maior sobrevivência dos pacientes com tumores bem diferenciados ($p=0,001$).

O real valor da linfadenectomia no tratamento do CaPa ainda é objeto de controvérsias, principalmente quando se comparam os estudos ocidentais com os orientais.

No final da década de 80, Ishikawa *et al.* relataram aumento da sobrevivência dos pacientes submetidos a linfadenectomia ampla (Ishikawa, Ohhigashi *et al.*, 1988). Manabe *et al.* também relataram sobrevivência de 33,4% em 5 anos nos pacientes submetidos a linfadenectomia extensa, sendo que nenhum paciente submetido a linfadenectomia não ampliada sobreviveu mais do que três anos numa casuística de 74 pacientes com seguimento de 21 anos (Manabe, Ohshio *et al.*, 1989). Entretanto estes resultados nunca puderam ser reproduzidos no meio cirúrgico ocidental.

Estudos descritivos de séries de casos não controlados envolvendo apenas uma intuição não demonstraram aumento na sobrevivência dos pacientes submetidos a ressecções linfonodais mais extensas (Mukaiya, Hirata *et al.*, 1998; Henne-Bruns, Vogel *et al.*, 2000).

O conceito utilizado para definir a extensão da linfadenectomia nas dudenopancreatectomias é o que foi preconizado na Conferência de Consenso em Castelfranco, Veneto, Itália em 1998, onde as cirurgias foram classificadas em padrão, radical e ampliada (Pedrazzoli, Beger *et al.*, 1999). A linfadenectomia padrão envolve a ressecção das seguintes cadeias linfonodais à direita do ligamento hepato-duodenal (12b1, 12b2, 12c), anteriores (17a, 17b) e posteriores (13a e 13b) ao pâncreas, à direita da artéria mesentérica superior e a cadeia 8a (região anterior à artéria hepática comum). A linfadenectomia radical envolve, além das cadeias da linfadenectomia padrão, a fásia de Gerota, esqueletização da artéria hepática própria e comum, tronco celíaco, linfonodos do ligamento hepato-duodenal, esqueletização da artéria

mesentérica superior, tecidos anteriores à aorta e veia cava. A linfadenectomia radical ampliada envolve os tecidos descritos para a linfadenectomia radical associada à ressecção de todo tecido conectivo estendendo-se de 3cm à direita do duodeno até a porção medial do rim esquerdo e desde o hiato esofágico até a origem das artérias ilíacas.

O primeiro estudo controlado prospectivo realizado para avaliação da extensão da linfadenectomia interessou 81 pacientes portadores de adenocarcinoma pancreático de diversas instituições italianas, sendo que 41 pacientes foram submetidos à linfadenectomia padrão e 40 à linfadenectomia ampliada. Esta envolvia a dissecação dos linfonodos do tronco celíaco, pedículo hepático e a esqueletização da raiz da artéria mesentérica superior (AMS). Houve, em média, 20 linfonodos ressecados no grupo submetido a linfadenectomia ampliada, não se observando diferença estatisticamente significativa na sobrevivência dos dois grupos (Pedrazzoli, DiCarlo et al., 1998).

O segundo estudo, também controlado e prospectivo, realizado por uma única instituição americana terciária envolveu 294 pacientes portadores de tumores periampulares, sendo 146 submetidos à linfadenectomia padrão e 148 à linfadenectomia radical (Yeo, Cameron et al., 2002). Cumpre salientar que a definição de linfadenectomia radical difere da definição utilizada pelo grupo italiano (Pedrazzoli, DiCarlo et al., 1998). No estudo da *John Hopkins Medical School* a linfadenectomia estendida incluiu a ressecção dos linfonodos do tronco celíacos sem que este fosse esqueletizado. Já a raiz da artéria mesentérica superior era dissecada em sua porção lateral direita e anterior,

preservando-se o plexo celíaco do lado esquerdo da artéria, com intuito de preservar a inervação intestinal e diminuir, assim, a incidência de diarreia no pós-operatório. Todos os pacientes submetidos à linfadenectomia ampliada também foram submetidos à antrectomia, enquanto que os pacientes com linfadenectomia padrão foram submetidos à duodenopancreatectomia com preservação do piloro. O número médio de linfonodos ressecados na linfadenectomia ampliada foi de 27, contra 16 da padrão. Neste estudo também não se observou aumento da sobrevivência dos pacientes submetidos à linfadenectomia ampliada em relação a linfadenectomia padrão (Yeo, Cameron et al., 2002).

Outro estudo clínico prospectivo não controlado, realizado em Torino, Itália, envolvendo 149 pacientes, também não evidenciou aumento na sobrevivência dos pacientes tratados com linfadenectomia estendida (Capussotti, Massucco et al., 2003).

Em 2004, Nimura et al., defensores da linfadenectomia ampliada, publicaram o resultado de estudo clínico multicêntrico japonês controlado onde 112 pacientes foram alocados e divididos em linfadenectomia ampliada e padrão, e não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência (Nimura, 2004).

Os doentes analisados no presente estudo foram tratados com linfadenectomia padrão, que compreende a ressecção dos linfonodos peripancreáticos anteriores, posteriores, inferiores, superiores e os à direita da

artéria mesentérica superior, sendo o número médio de linfonodos ressecados de 14,4 por paciente.

A cadeia linfonodal acometida pelo tumor parece desempenhar papel importante no prognóstico dos pacientes com CaPa, como demonstrado por Connor *et. al.* (Connor, Bosonnet *et al.*, 2004). Este estudo baseou-se na seqüência da drenagem linfática peri-pancreática, uma vez que os linfonodos da cadeia 17a , como definido pela Sociedade Japonesa de Pâncreas (Japanese Pancreas Society, 2003), drenam para a cadeia 8a e linfonodos das cadeias 13 e 14 drenam para os linfonodos 16b1. Considerando-se que o acometimento das margens de ressecção é mais freqüente nos pacientes com comprometimento linfonodal da cadeia 16b1, pode-se concluir que esta invasão linfonodal provavelmente decorre de invasão local da fâscia de Treitz, e não disseminação ganglionar de segunda ordem. Ademais os autores observaram que os pacientes com linfonodos 8a acometidos apresentam sobrevivência não muito diferente dos pacientes com doença irresecável.

As margens de ressecção pancreática proximal e distal desempenham papel importante na recorrência local da doença e conseqüentemente na sobrevivência dos pacientes. A margem pancreática distal corresponde à secção do colo do pâncreas e é facilmente identificada pelo patologista; entretanto a margem junto aos vasos mesentéricos é de identificação mais difícil se não for bem demarcada na peça cirúrgica pelo cirurgião.

O conceito de doença residual macroscópica (R2), microscópica (R1) ou ausente (R0) na margem de ressecção pode orientar ou eventualmete alterar o

tratamento adjuvante dos pacientes e isto acaba influenciando diretamente na sobrevivência (Neoptolemos, Stocken et al., 2001; Wagner, Redaelli et al., 2004). A literatura ocidental relata incidência de margem microscopicamente comprometida após cirurgia de ressecção no CaPa de 15 a 30% (Conlon, Klimstra et al., 1996; Sperti, Pasquali et al., 1996; Sohn, Yeo et al., 2000; Cooperman, 2001).

Trede et al., estudando retrospectivamente 133 pacientes não submetidos a tratamento adjuvante, observaram que a presença de tumor na margem de ressecção determina menor sobrevivência em relação aos pacientes com margens livres de neoplasia (Trede, Schwall et al., 1990). Esta observação coincide com os achados deste e de outros estudos (Gall, Kessler et al., 1991; Kayahara, Nagakawa et al., 1993).

Embora diminuída, a sobrevivência de pacientes com adenocarcinoma pancreático submetidos à ressecção cirúrgica com margens positivas é superior àquela descrita para os pacientes com doença metastática e para aqueles submetidos a tratamento paliativo (Lillemoe, Cameron et al., 1996).

A incidência de pacientes com R1 é mais comum em pacientes em que se realiza também a ressecção de veia porta (Nakagohri, Kinoshita et al., 2003; Tseng, Raut et al., 2004), entretanto quando ajustados quanto ao tamanho tumoral, não se observa diferença estatística (Tseng, Raut et al., 2004).

Alguns estudos retrospectivos analisaram a sobrevivência de pacientes R1 não submetidos a tratamento adjuvante (Trede, Schwall et al., 1990). Outros estudos analisaram a influência do tratamento adjuvante nos pacientes

operados mas com margens positivas, levando a resultados conflitantes: Geer *et al.* e Sperti *et al.* não encontraram margem positiva como fator prognóstico (Geer e Brennan, 1993; Sperti, Pasquali et al., 1996), enquanto outros autores concluem que a margem comprometida tem influência na sobrevivência (Yeo, Sohn et al., 1998; Wagner, Redaelli et al., 2004).

Estes resultados foram esclarecidos através do estudo multicêntrico prospectivo controlado realizado pelo Grupo Europeu de Estudos do Câncer do Pâncreas (ESPAC-1), que englobou 541 pacientes, e concluiu que a presença de tumor residual nas margens de ressecção está associada a um tumor biologicamente mais agressivo e que estes pacientes se beneficiam de terapia quimioterápica adjuvante (Neoptolemos, Stocken et al., 2001).

Na presente casuística, 18 pacientes (32.1%) apresentaram doença residual após a ressecção, sendo que a margem pancreática foi a mais comumente comprometida (25%). A utilização do exame histopatológico intra-operatório é rotina em muitos serviços de cirurgia pancreática; no presente estudo, ela foi julgada necessária pelo cirurgião em 60,7% .Os valores encontrados quanto a incidência de margem comprometida são similares aos relatados na literatura (Trede, Schwall et al., 1990; Conlon, Klimstra et al., 1996; Sperti, Pasquali et al., 1996; Sohn, Yeo et al., 2000 ; Cooperman, 2001).

Analisando-se os resultados obtidos com a ressecção de 54 pacientes, observamos que a presença de tumor residual à microscopia apresenta forte correlação com a sobrevivência ($p=0,012$), uma vez que 50% dos pacientes com margem positiva estavam mortos aos 12 meses de pós-operatório em

comparação aos 24 meses dos pacientes com margens livres. Este achado justifica plenamente a realização do exame histopatológico de congelação das margens de ressecção (pancreática, coledociana, na raiz do mesocólon e retroperitoneal) e da ressecção venosa portal com o intuito de se obter margens livres de acometimento neoplásico.

Os resultados do presente trabalho também comprovaram as observações da literatura que mostram que a invasão neural está associada à sobrevivência menor ($p=0,04$) nos doentes com adenocarcinoma pancreático (Conlon, Klimstra et al., 1996; Nakao, Harada et al., 1996; Sperti, Pasquali et al., 1996; Takahashi, Ishikura et al., 1997; Hirai, Kimura et al., 2002).

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Nas condições do presente estudo pode-se concluir que:

- 1- A sobrevivência dos pacientes com adenocarcinoma pancreático é maior no sexo feminino.
- 2- O nível sérico dos marcadores tumorais estudados (CEA e CA19-9) não se correlaciona com a sobrevivência tardia.
- 3- As complicações pós-operatórias das ressecções pancreáticas não alteraram sobrevivência tardia de pacientes com adenocarcinoma pancreático.
- 4- A necessidade de ressecção da veia porta está associada a menor sobrevivência tardia.
- 5- O tamanho do tumor não foi fator independente preditivo de sobrevivência.
- 6- O comprometimento linfonodal não apresentou significância estatística em relação à sobrevivência.
- 7- A sobrevivência dos pacientes com adenocarcinoma pancreático indiferenciado é significativamente menor do que a dos portadores de tumores diferenciados.
- 8- O acometimento da margem pancreática é fator preditivo de sobrevivência menor.

9- A presença de invasão peri-neural determina menor sobrevivência dos pacientes.

7. BIBLIOGRAFIA

- Allema, J. H., Reinders, M. E., van Gulik, T. M., Koelemay, M. J., Van Leeuwen, D. J., de Wit, L. T., Gouma, D. J., Obertop, H., (1995). Prognostic factors for survival after pancreaticoduodenectomy for patients with carcinoma of the pancreatic head region. *Cancer* 75(8): 2069-76.
- Allema, J. H., Reinders, M. E., van Gulik, T. M., van Leeuwen, D. J., de Wit, L. T., Verbeek, P. C., Gouma, D. J., (1994). Portal vein resection in patients undergoing pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 81(11): 1642-6.
- Amikura, K., Kobari, M., Matsuno, S., (1995). The time of occurrence of liver metastasis in carcinoma of the pancreas. *Int J Pancreatol* 17(2): 139-46.
- Asada, S., Itaya, H., Nakamura, K., Isohashi, T., Masuoka, S., (1963). Radical Pancreatoduodenectomy and Portal Vein Resection. Report of Two Successful Cases with Transplantation of Portal Vein. *Arch Surg* 87: 609-13.
- Association, American Diabetes, (2003). Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 26: suppl 1.
- Bacchella, T. Duodenopancreatectomia parcial. Reconstrução com duas alças jejunais isoladas. Resultados imediatos. São Paulo, 1986. [Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Cirurgia]
- Balcom, J. H. t., Rattner, D. W., Warshaw, A. L., Chang, Y., Fernandez-del Castillo, C., (2001). Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 136(4): 391-8.
- Bassi, C., Butturini, G., Molinari, E., Mascetta, G., Salvia, R., Falconi, M., Gumbs, A., Pederzoli, P., (2004). Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 21(1): 54-9.
- Bassi, C., Butturini, G., Devernis, C. et al. (2005) Post operative pancreatic fistula: consensus definition. *Surgery*. Aceito para publicação.
- Baumel, H., Huguier, M., Manderscheid, J. C., Fabre, J. M., Houry, S., Fagot, H., (1994). Results of resection for cancer of the exocrine pancreas: a study from the French Association of Surgery. *Br J Surg* 81(1): 102-7.

- Benassai, G., Mastroianni, M., Quarto, G., Cappiello, A., Giani, U., Mosella, G., (2000). Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital* 52(3): 263-70.
- Boring, C. C., Squires, T. S., Tong, T., Montgomery, S., (1994). Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 44(1): 7-26.
- Bottger, T. C., Junginger, T., (1999). Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 23(2): 164-71; discussion 171-2.
- Brown, K. M., Domin, C., Aranha, G. V., Yong, S., Shoup, M., (2005). Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 189(3): 278-82.
- Buchler, M. W., Wagner, M., Schmied, B. M., Uhl, W., Friess, H., Z'Graggen, K., (2003). Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 138(12): 1310-4; discussion 1315.
- Cameron, J. L., Pitt, H. A., Yeo, C. J., Lillemoe, K. D., Kaufman, H. S., Coleman, J., (1993). One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 217(5): 430-5; discussion 435-8.
- Capussotti, L., Massucco, P., Ribero, D., Vigano, L., Muratore, A., Calgaro, M., (2003). Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg* 138(12): 1316-22.
- Conlon, K. C., Klimstra, D. S., Brennan, M. F., (1996). Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 223(3): 273-9.
- Connor, S., Bosonnet, L., Ghaneh, P., Alexakis, N., Hartley, M., Campbell, F., Sutton, R., Neoptolemos, J. P., (2004). Survival of patients with periampullary carcinoma is predicted by lymph node 8a but not by lymph node 16b1 status. *Br J Surg* 91(12): 1592-9.
- Cooperman, A. M., (2001). Pancreatic cancer: the bigger picture. *Surg Clin North Am* 81(3): 557-74.

- Cooperman, A. M., Chivati, J., Chamberlain, R. S., (2000). Nutritional and metabolic aspects of pancreatic cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3(1): 17-21.
- Crile, G., Jr., (1970). The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 130(6): 1049-53.
- Crocetti, E., Capocaccia, R., Casella, C., Ferretti, S., Guzzinati, S., Rosso, S., Sacchettini, C., Spitale, A., Stracci, F., Tumino, R., (2004). Cancer trends in Italy: figures from the cancer registries (1986-1997). *Epidemiol Prev* 28(2 Suppl): 1-6.
- Crocetti, E., Capocaccia, R., Casella, C., Guzzinati, S., Ferretti, S., Rosso, S., Sacchettini, C., Spitale, A., Stracci, F., Tumino, R., (2004). Population-based incidence and mortality cancer trends (1986-1997) from the network of Italian cancer registries. *Eur J Cancer Prev* 13(4): 287-95.
- Cunningham, J. D., Weyant, M. T., Levitt, M., Brower, S. T., Aufses, A. H., Jr., (1998). Complications requiring reoperation following pancreatectomy. *Int J Pancreatol* 24(1): 23-9.
- Delcore, R., Rodriguez, F. J., Forster, J., Hermreck, A. S., Thomas, J. H., (1996). Significance of lymph node metastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection. *Am J Surg* 172(5): 463-8; discussion 468-9.
- Echenique Elizondo, M., (2000). Preoperative platelet count in pancreas cancer: a prognostic factor? *Rev Esp Enferm Dig* 92(11): 748-57.
- Farley, D. R., Schwall, G., Trede, M., (1996). Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 83(2): 176-9.
- Ferretti, S., Gafa, L., (2004). Upper gastrointestinal tract cancers: oesophagus, stomach, liver, gallbladder and biliary ducts, pancreas. *Epidemiol Prev* 28(2 Suppl): 34-42.
- Fortner, J. G., (1973). Regional resection and pancreatic carcinoma. *Surgery* 73(5): 799-800.
- Fortner, J. G., (1973). Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 73(2): 307-20.

- Fuhrman, G. M., Leach, S. D., Staley, C. A., Cusack, J. C., Charmsangavej, C., Cleary, K. R., El-Naggar, A. K., Fenoglio, C. J., Lee, J. E., Evans, D. B., (1996). Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg* 223(2): 154-62.
- Gall, F. P., Kessler, H., Hermanek, P., (1991). Surgical treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 17(2): 173-81.
- Gattani, A. M., Mandeli, J., Bruckner, H. W., (1996). Tumor markers in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 78(1): 57-62.
- Geer, R. J., Brennan, M. F., (1993). Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 165(1): 68-72; discussion 72-3.
- Ghaneh, P., Kawesha, A., Evans, J. D., Neoptolemos, J. P., (2002). Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9(1): 1-11.
- Ghaneh, P., Neoptolemos, J. P., (2004). Conclusions from the European Study Group for Pancreatic Cancer adjuvant trial of chemoradiotherapy and chemotherapy for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 13(4): 567-87.
- Gold, E. B., Goldin, S. B., (1998). Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 7(1): 67-91.
- Halloran, C. M., Ghaneh, P., Bosonnet, L., Hartley, M. N., Sutton, R., Neoptolemos, J. P., (2002). Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 19(2): 138-46.
- Harrison, L. E., Brennan, M. F., (1997). Portal vein involvement in pancreatic cancer: a sign of unresectability? *Adv Surg* 31: 375-94.
- Henne-Bruns, D., Vogel, I., Luttges, J., Kloppel, G., Kremer, B., (2000). Surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: staging, complications, and survival after regional versus extended lymphadenectomy. *World J Surg* 24(5): 595-601; discussion 601-2.
- Hirai, I., Kimura, W., Ozawa, K., Kudo, S., Suto, K., Kuzu, H., Fuse, A., (2002). Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas* 24(1): 15-25.

- Ihse, I., Anderson, H., Andren, S., (1996). Total pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it appropriate? *World J Surg* 20(3): 288-93; discussion 294.
- Imamura, Y., Sobue, T., (2004). Cancer statistics digest. Mortality trend of colon, rectal, liver, "gallbladder and biliary tract" and pancreas cancer in Japan by birth cohort. *Jpn J Clin Oncol* 34(8): 491-3.
- Ishikawa, O., Ohhigashi, H., Sasaki, Y., Kabuto, T., Fukuda, I., Furukawa, H., Imaoka, S., Iwanaga, T., (1988). Practical usefulness of lymphatic and connective tissue clearance for the carcinoma of the pancreas head. *Ann Surg* 208(2): 215-20.
- Japanese Pancreas Society, (2003). Classification of pancreatic carcinoma. (2nd English Edition), Kanehara, Tokyo, Japan.
- Kaplan, E. M., P., (1958). Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 53: 457-481.
- Karpoff, H. M., Klimstra, D. S., Brennan, M. F., Conlon, K. C., (2001). Results of total pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 136(1): 44-7; discussion 48.
- Katz, A., Hanlon, A., Lanciano, R., Hoffman, J., Coia, L., (1998). Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with carcinoma of the pancreas treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(2): 393-6.
- Kayahara, M., Nagakawa, T., Ueno, K., Ohta, T., Takeda, T., Miyazaki, I., (1993). An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging. *Cancer* 72(7): 2118-23.
- Kloppel, G., Lingenthal, G., von Bulow, M., Kern, H. F., (1985). Histological and fine structural features of pancreatic ductal adenocarcinomas in relation to growth and prognosis: studies in xenografted tumours and clinico-histopathological correlation in a series of 75 cases. *Histopathology* 9(8): 841-56.
- Kloppel, G. (2000). Ductal adenocarcinoma of the pancreas, in Hamilton SR, Aeltonen LA (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology of Tumours of the Digestive Tract, IARC Press: Lyon, France.
- Launois, B., Stasik, C., Bardaxoglou, E., Meunier, B., Champion, J. P., Greco, L., Sutherland, F., (1999). Who benefits from portal vein resection during

pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 23(9): 926-9.

Leach, S. D., Lee, J. E., Charnsangavej, C., Cleary, K. R., Lowy, A. M., Fenoglio, C. J., Pisters, P. W., Evans, D. B., (1998). Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 85(5): 611-7.

Lillemoe, K. D., Cameron, J. L., Yeo, C. J., Sohn, T. A., Nakeeb, A., Sauter, P. K., Hruban, R. H., Abrams, R. A., Pitt, H. A., (1996). Pancreaticoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 223(6): 718-25.

Lin, P. W., Lin, Y. J., (1999). Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 86(5): 603-7.

Machado, M. C., da Cunha, J. E., Bacchella, T., Bove, P., (1976). A modified technique for the reconstruction of the alimentary tract after pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 143(2): 271-2.

Machado, M. C., Figueira, E. R., Machado, M. A., Jukemura, J., Cunha, J. E., Perini, M. V., Bacchella, T., (2004). Portal vein resection: a modified technique for reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol* 88(1): 52-4.

Machado, M. C., Penteado, S., Cunha, J. E., Jukemura, J., Herman, P., Bacchella, T., Machado, M. A., Montagnini, A. L., (2001). Pancreatic head tumors with portal vein involvement: an alternative surgical approach. *Hepato-gastroenterology* 48(41): 1486-7.

Manabe, T., Ohshio, G., Baba, N., Miyashita, T., Asano, N., Tamura, K., Yamaki, K., Nonaka, A., Tobe, T., (1989). Radical pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer* 64(5): 1132-7.

Michaud, D. S., (2004). Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir* 59(2): 99-111.

Micke, O., Bruns, F., Schafer, U., Kurowski, R., Horst, E., Willich, N., (2003). CA 19-9 in the therapy monitoring and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. *Anticancer Res* 23(2A): 835-40.

- Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (2001). Incidência de câncer no município de São Paulo. Brasil. Mortalidade de câncer no município de São Paulo, Brasil. Tendência no período 1969-1998.
- Moore, G. E., Sako, Y., Thomas, L. B., (1951). Radical pancreatoduodenectomy with resection and reanastomosis of the superior mesenteric vein. *Surgery* 30(3): 550-3.
- Moraes, V. M. d. Evolução do padrão alimentar e tendência da mortalidade por câncer de pâncreas nas capitais do Brasil, 1980-1997 / Evolution of feeding behavior trends of the mortality the pancreatic neoplasms in Brazil states: 1980-1997. Rio de Janeiro - Brasil, 2002. [Apresentada a Escola Nacional de Saúde Pública para obtenção do grau de Mestre- Apresentada a Escola Nacional de Saúde Pública,
- Mosca, F., Giulianotti, P. C., Balestracci, T., Di Candio, G., Pietrabissa, A., Sbrana, F., Rossi, G., (1997). Long-term survival in pancreatic cancer: pylorus-preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surgery* 122(3): 553-66.
- Mukaiya, M., Hirata, K., Satoh, T., Kimura, M., Yamashiro, K., Ura, H., Oikawa, I., Denno, R., (1998). Lack of survival benefit of extended lymph node dissection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: retrospective multi-institutional analysis in Japan. *World J Surg* 22(3): 248-52; discussion 252-3.
- Nakagohri, T., Kinoshita, T., Konishi, M., Inoue, K., Takahashi, S., (2003). Survival benefits of portal vein resection for pancreatic cancer. *Am J Surg* 186(2): 149-53.
- Nakao, A., Harada, A., Nonami, T., Kaneko, T., Takagi, H., (1996). Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas* 12(4): 357-61.
- Nazli, O., Bozdog, A. D., Tansug, T., Kir, R., Kaymak, E., (2000). The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 47(36): 1750-2.
- Neoptolemos, J. P., Russell, R. C., Bramhall, S., Theis, B., (1997). Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group. *Br J Surg* 84(10): 1370-6.
- Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Dunn, J. A., Almond, J., Beger, H. G., Pederzoli, P., Bassi, C., Dervenis, C., Fernandez-Cruz, L., Lacaine, F.,

- Buckels, J., Deakin, M., Adab, F. A., Sutton, R., Imrie, C., Ihse, I., Tihanyi, T., Olah, A., Pedrazzoli, S., Spooner, D., Kerr, D. J., Friess, H., Buchler, M. W., (2001). Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 234(6): 758-68.
- Nimura, Y., (2002). Extended surgery in bilio-pancreatic cancer: the Japanese experience. *Semin Oncol* 29(6 Suppl 20): 17-22.
- Nimura, Y. N., M. Kato, H. Miyagawa, S. Yamaguchi, A. et al., (2004). Standard versus extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a multicente, randomized controlled trial. *Pancreatology* 4(Abstract): 4040.
- Park, S. J., Kim, S. W., Jang, J. Y., Lee, K. U. ,Park, Y. H., (2002). Intraoperative transfusion: is it a real prognostic factor of periampullary cancer following pancreatoduodenectomy? *World J Surg* 26(4): 487-92.
- Parker, S. L., Tong, T., Bolden, S. ,Wingo, P. A., (1996). Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 46(1): 5-27.
- Pavai, S. ,Yap, S. F., (2003). The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia* 58(5): 667-72.
- Pedrazzoli, S., Beger, H. G., Obertop, H., Andren-Sandberg, A., Fernandez-Cruz, L., Henne-Bruns, D., Luttgies, J. ,Neoptolemos, J. P., (1999). A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg* 16(4): 337-45.
- Pedrazzoli, S., DiCarlo, V., Dionigi, R., Mosca, F., Pederzoli, P., Pasquali, C., Kloppel, G., Dhaene, K. ,Michelassi, F., (1998). Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 228(4): 508-17.
- Pedrazzoli, S., Pasquali, C. ,Sperti, C., (2002). Role of surgery in the treatment of bilio-pancreatic cancer: the European experience. *Semin Oncol* 29(6 Suppl 20): 23-30.
- Pinto, F. G. C., Paulo Roberto., (1991). Mortalidade por neoplasias no Brasil (1980/1983/1985): agrupamento dos Estados, comportamento e tendências. *Rev Saude Publica* 25(4): 276-81.

- Richter, A., Niedergethmann, M., Sturm, J. W., Lorenz, D., Post, S., Trede, M., (2003). Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 27(3): 324-9.
- Riela, A., Zinsmeister, A. R., Melton, L. J., 3rd, Weiland, L. H., DiMagno, E. P., (1992). Increasing incidence of pancreatic cancer among women in Olmsted County, Minnesota, 1940 through 1988. *Mayo Clin Proc* 67(9): 839-45.
- Riker, A., Libutti, S. K., Bartlett, D. L., (1997). Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 6(3): 157-69.
- Ritts, R. P., HA., (1998). Ca 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 7: 93-1001.
- Roder, J. D., Stein, H. J., Siewert, J. R., (1996). Carcinoma of the periampullary region: who benefits from portal vein resection? *Am J Surg* 171(1): 170-4; discussion 174-5.
- SAAK, The Swiss Group for Clinical Cancer Research (1997). Association between blood transfusion and survival in a randomised multicentre trial of perioperative adjuvant portal chemotherapy in patients with colorectal cancer. The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Eur J Surg* 163(9): 693-701.
- Schmidt, C. M., Powell, E. S., Yiannoutsos, C. T., Howard, T. J., Wiebke, E. A., Wiesenauer, C. A., Baumgardner, J. A., Cummings, O. W., Jacobson, L. E., Broadie, T. A., Canal, D. F., Goulet, R. J., Jr., Curie, E. A., Cardenes, H., Watkins, J. M., Loehrer, P. J., Lillemoe, K. D., Madura, J. A., (2004). Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg* 139(7): 718-25.
- Seiler, C. A., Wagner, M., Bachmann, T., Redaelli, C. A., Schmied, B., Uhl, W., Friess, H., Buchler, M. W., (2005). Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 92(5): 547-56.
- Seiler, C. A., Wagner, M., Sadowski, C., Kulli, C., Buchler, M. W., (2000). Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. Classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. *J Gastrointest Surg* 4(5): 443-52.

- Shapiro, T. M., (1975). Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 182(6): 715-21.
- Sobin KL, W. C. e., (2002). Classification of Malignant Tumours (6th ed) Wiley-Liss: New York.
- Sohn, T. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L., Koniaris, L., Kaushal, S., Abrams, R. A., Sauter, P. K., Coleman, J., Hruban, R. H. ,Lillemoe, K. D., (2000). Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 4(6): 567-79.
- Sperti, C., Pasquali, C., Piccoli, A. ,Pedrazzoli, S., (1996). Survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 83(5): 625-31.
- Stephens, J., Kuhn, J., O'Brien, J., Preskitt, J., Derrick, H., Fisher, T., Fuller, R. Lieberman, Z., (1997). Surgical morbidity, mortality, and long-term survival in patients with peripancreatic cancer following pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 174(6): 600-3.
- Suzuki, K., Aiura, K., Kitagou, M., Hoshimoto, S., Takahashi, S., Ueda, M. ,Kitajima, M., (2004). Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology* 51(57): 847-53.
- Takada, T., (1999). Surgery for carcinoma of the pancreas in Japan. Past, present, and future aspects. *Digestion* 1: 114-9.
- Takahashi, S., Ogata, Y. ,Tsuzuki, T., (1994). Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg* 81(8): 1190-3.
- Takahashi, T., Ishikura, H., Motohara, T., Okushiba, S., Dohke, M. ,Kato, H., (1997). Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol* 65(3): 164-70.
- Tran, K. T., Smeenk, H. G., van Eijck, C. H., Kazemier, G., Hop, W. C., Greve, J. W., Terpstra, O. T., Zijlstra, J. A., Klinkert, P. ,Jeekel, H., (2004). Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 240(5): 738-45.

- Trede, M., Richter, A., Wendl, K., (2001). Personal observations, opinions, and approaches to cancer of the pancreas and the periampullary area. *Surg Clin North Am* 81(3): 595-610.
- Trede, M., Schwall, G., Saeger, H. D., (1990). Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 211(4): 447-58.
- Tseng, J. F., Raut, C. P., Lee, J. E., Pisters, P. W., Vauthey, J. N., Abdalla, E. K., Gomez, H. F., Sun, C. C., Crane, C. H., Wolff, R. A., Evans, D. B., (2004). Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 8(8): 935-49; discussion 949-50.
- van de Watering, L. M., Brand, A., Houbiers, J. G., Klein Kranenbarg, W. M., Hermans, J., van de Velde, C., (2001). Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 88(2): 267-72.
- van Geenen, R. C., ten Kate, F. J., de Wit, L. T., van Gulik, T. M., Obertop, H., Gouma, D. J., (2001). Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery* 129(2): 158-63.
- Wagner, M., Redaelli, C., Lietz, M., Seiler, C. A., Friess, H., Buchler, M. W., (2004). Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91(5): 586-94.
- Williamson RCN, B. N., Cooper MJ, Davies ER, (1993). Gastric emptying and enterogastric reflux after conservative and conventional pancreatoduodenectomy. *Surgery* 1993 114: 82-86.
- Yeo, C. J., (1998). Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Oncol Clin N Am* 7(1): 143-56.
- Yeo, C. J., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Sitzmann, J. V., Hruban, R. H., Goodman, S. N., Dooley, W. C., Coleman, J., Pitt, H. A., (1995). Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 221(6): 721-31.
- Yeo, C. J., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Sohn, T. A., Campbell, K. A., Sauter, P. K., Coleman, J., Abrams, R. A., Hruban, R. H., (2002). Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and

extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236(3): 355-66; discussion 366-8.

Yeo, C. J., Cameron, J. L., Sohn, T. A., Lillemoe, K. D., Pitt, H. A., Talamini, M. A., Hruban, R. H., Ord, S. E., Sauter, P. K., Coleman, J., Zahurak, M. L., Grochow, L. B., Abrams, R. A., (1997). Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 226(3): 248-57; discussion 257-60.

Yeo, C. J., Sohn, T. A., Cameron, J. L., Hruban, R. H., Lillemoe, K. D., Pitt, H. A., (1998). Periampullary adenocarcinoma: analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 227(6): 821-31.

Yoshimi, F., Asato, Y., Tanaka, R., Nemoto, K., Shioyama, Y., Onaya, H., Yamada, K., (2003). Reconstruction of the portal vein and the splenic vein in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 50(51): 856-60.

Zerbi, A., Balzano, G., Patuzzo, R., Calori, G., Braga, M., Di Carlo, V., (1995). Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 82(7): 975-9.

Ziske, C., Schlie, C., Gorschluter, M., Glasmacher, A., Mey, U., Strehl, J., Sauerbruch, T., Schmidt-Wolf, I. G., (2003). Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 89(8): 1413-7.

APÊNDICE

Nome	R.L.H.C	Idade	Sexo	Raça	Emprego/estudo	Obstrução gástrica	Diabetes	Intericín	CEA	CA 19.9	Bilirrubina total	glicemia	Local tumor	Cirurgia	Ressecção veia porta	
ASI	318889f	41	1	1	1	1	0	1		85.6	14.9	66	1	1	1	
AMM4	2968951c	48	2	1	1	1	0	1			10.6	98	1	1	0	
ARI	13609410h	41	1	2	1	0	0	1		295.0	20.6	66	1	2	0	
ABP	3273779a	66	2	1	0	0	0	1			14.0	82	1	1	0	
AMTR	13487708a	47	2	1	0	1	1	1	0.2	40.0	4.7	168	1	2	0	
AMZ	3204595e	74	2	1	1	1	0	0			0.9	71	1	1	0	
AF	13537786f	73	2	1	1	1	1	1	3.0	793.0	5.0	235	1	1	0	
ABG	3339913d	57	2	1	1	1	0	0	3.2	20.6	0.5	95	1	2	0	
AGP	3367940a	56	1	2	1	1	0	1	1.9	7580.0	3.6	123	1	2	0	
CRS	13590643h	55	1	1	1	0	0	1			5.8	95	1	2	1	
CAMZ	13523924k	54	2	1	0	1	0	1			1.8	120	1	2	0	
CJ	3313626h	54	2	1	0	0	0	0	7.3	211.0	0.9	71	1	2	0	
CAS	13582904d	57	1	1	1	1	0	1			0.6	23.7	96	1	1	0
CS	13514376b	71	1	1	1	0	0	1	5.2		28.2	75	1	2	0	
DRB	3205070d	65	2	1	1	0	0	0	2.1	110.3	0.7	113	2	3	0	
DG	3125286d	41	1	1	1	0	0	1	1.9	5.0	21.1	88	1	1	0	
DZM	13521811i	73	2	1	1	1	0	1			11.0	117	1	1	0	
DFC	2694679c	59	2	2	1	0	1	1	3.8	38.7	18.4	167	1	1	0	
DMRT	1364996a	67	2	1	1	1	1	1	3.0	102.0	20.0	127	1	2	0	
FPO	13584300i	51	2	1	1	0	1	1	5.7	786.0	0.9	168	1	2	0	
FK	2745260c	47	2	3	0	0	1	1					1	1	1	
EG	13566771a	67	1	1	1	0	1	1			56.5	1.4	181	1	2	1
HFA	13472906b	48	1	2	1	0	0	1	25.0	51.6	20.0	91	1	1	0	
HK	13500381e	85	1	3	0	0	1	1	2.7	24629.0	16.5	138	1	2	0	
HFA	3253146e	85	1	1	1	0	0	1	2.7	156.0	13.8	81	1	1	0	
WJ	23454541k	63	1	3	1	0	0	0	2.7	30.4	0.9	77	1	2	0	
JEG	3251016f	65	2	1	1	0	1	1			35.0	201	1	1	0	
JÁ	3307094j	58	1	1	1	0	1	1			8.0	128	1	2	0	
JTS	3387054h	67	1	1	0	0	0	0	1.5	155.7	0.9	89	2	3	0	
JBR	3329335b	78	2	1	1	1	0	1			27.7	94	1	2	0	
JKK	2684247c	63	1	3	1	0	0	1			16.0	114	1	1	0	
JFP	3187738f	66	1	1	1	0	0	1	132	22	0.6	177	1	1	1	
JVR	13566644f	50	1	1	1	0	1	1	2.8	4.3	26.0	127	1	1	0	
JFSC	13507182h	52	2	1	0	0	0	1			13.0	114	1	2	0	
KII	13524830k	68	2	3	1	0	1	1	6.0	21.4	1.6	144	1	1	0	
MMM	3103413i	60	1	1	1	0	0	1			18.3	98	1	2	0	
MATS	13578911i	48	2	2	0	0	1	1		129.0	1.7	130	1	2	0	
MCG	5290417j	54	2	1	1	0	1	1	1.6	163.4	33.1	101	1	2	0	
MCI	3236344a	55	2	1	0	0	0	1	1.2	303.0	10.0	112	1	1	0	
MSI	3238961q	39	2	1	1	0	0	0	4.9	5.1	0.9	96	2	4	1	
MHAS	13575323q	60	2	1	1	1	1	1	8.2	3550.0	26.7	256	1	2	0	
MLMZ	13490295h	67	2	1	1	0	0	1	12.8	949.0	22.4	78	1	2	0	
MBS	2480237a	50	2	2	1	0	0	1			21.8	96	1	1	1	
MITC	3275915e	43	2	2	1	0	1	1			23.8	169	1	2	0	
MUS	3313521f	49	2	2	1	0	0	0	7.2	17.2	0.5	78	1	1	0	
MBM	3259067e	67	1	1	1	0	0	0	20.0	575.0	16.0	112	1	2	0	
NIJ	3193325i	44	1	3	1	0	0	1			8.4	109	1	1	0	
OCS	3325354h	55	2	2	1	0	1	1	3.0	541.0	15.0	132	1	2	0	
PFC	3255216k	50	1	2	1	0	0	1	46.0	510.0	2.5	101	1	2	0	
ROP	2870759j	60	1	1	1	1	1	1			1.8	150	1	1	1	
SSS	2096502h	64	2	2	1	0	0	1			19.7	63	1	2	0	
SSS	2038062q	60	1	2	1	0	0	0			20.6	94	1	2	0	
SAAA	13466949a	43	2	1	0	0	0	0		1017.0	0.9	88	1	2	0	
TRM	3178556k	67	2	1	1	0	1	1	5.2	1076.0	16.6	375	1	1	0	
TO	2773170p	61	2	3	1	0	1	0			0.3	202	2	4	1	
VVM	13451834k	70	1	2	1	1	1	1	1.2	678.0	30.8	160	1	2	1	

Nome	Tamanho	RQH	Diferenciação	Infraestr.	Infra.	Dispositivos	Invest. espec. / yr	Invest. neural	Estatin	Veia para patógeno	Margem	Margem progress.	Margem colichron
ASL	3.0	3183889f	3	0	12	0	1	1	IB	0	0	0	0
AMM4	3.2	2956951g	2	0	10	1	1	1	IB	0	1	1	0
ARL	3.0	13609410b	1	1	4	0	1	1	IB	0	0	0	0
ABP	1.6	3273778a	1	0	12	0	1	1	IA	0	1	1	0
AMTS	5.0	13487208d	2	0	5	1	1	1	IB	0	0	0	0
ANZ	3.0	3204569e	2	0	23	1	1	1	IA	0	0	0	0
AF	2.0	13637786f	2	1	19	1	1	1	IB	0	1	1	0
ABG	2.3	3336913d	1	1	17	0	1	1	IB	0	0	0	0
AGP	4.0	3367940a	2	1	21	1	1	1	IB	0	0	0	0
CRS	4.5	13690643b	2	1	9	0	1	1	IB	0	1	1	0
CAMZ	2.5	13523924k	2	1	16	1	1	1	IB	0	0	0	0
CI	2.5	3313626h	2	1	15	1	1	1	IB	0	1	1	0
CAS	2.0	13697904i	2	1	14	0	1	1	IB	0	0	0	0
CS	2.2	13514376h	1	0	14	0	1	1	IB	0	1	1	0
DRB	3.2	3205070d	2	0	23	1	0	0	IA	0	0	0	0
DG	3.0	3125286d	1	1	10	0	1	1	IB	0	1	0	1
DEM	2.0	13521811i	2	1	13	1	1	1	IB	0	0	0	0
DC	2.0	2660675e	2	0	2	0	1	1	IA	0	0	0	0
DWT	2.7	1366409e	1	0	26	0	1	1	IA	0	0	0	0
FBO	2.5	13694300i	2	1	38	1	1	1	IB	0	0	0	0
FK	3.0	2745260c	2	0	17	1	1	1	IA	0	0	0	0
FG	4.0	13566771a	2	1	5	0	1	1	III	0	1	1	0
HFA	4.5	13472390b	1	1	43	0	1	1	IB	0	0	0	0
HK	5.0	13500381c	2	1	20	0	0	0	IB	0	1	0	1
HFA	1.5	3253146e	2	1	15	0	0	0	IB	0	0	0	0
IV	2.4	2345461k	2	0	10	1	1	1	IA	0	0	0	0
JEG	4.5	3251016f	2	1	36	0	1	1	IB	0	0	0	0
JA	4.0	330709d	3	0	6	0	1	1	IA	0	0	0	0
JDS	2.5	33670454h	2	1	22	1	1	1	IB	0	1	1	0
JBS	1.8	3329035b	2	0	6	0	1	1	IA	0	1	1	0
JKK	4.0	2894247c	2	0	5	1	1	1	IA	0	0	0	0
JOP	5.0	3187738f	2	0	10	0	0	0	IA	0	0	0	0
JMR	4.0	13566644k	2	1	3	0	1	1	IB	0	0	0	0
JSP	2.0	13507182h	2	0	15	0	0	0	IA	0	0	0	0
KI	6.5	13624840k	2	1	14	1	1	1	IB	0	1	0	0
MM4	2.0	3102413	2	1	7	0	0	0	IB	0	0	0	0
MAT5	3.5	13678911f	2	0	16	0	1	1	IA	0	0	0	0
MFG	3.0	5290417z	2	0	8	1	1	1	IA	0	0	0	0
MCL	5.5	3235344a	1	1	11	1	1	1	IB	0	1	0	1
MSI	6.0	3235961g	1	0	13	1	1	1	III	0	1	1	0
MJAS	1.5	13676322a	1	1	9	1	0	0	IB	0	0	0	0
MLM7	2.0	13690292h	2	0	2	0	0	0	IA	0	0	0	0
MRS	5.0	2480237e	1	1	14	1	1	1	IB	0	1	1	0
MTC	3.0	3275915e	1	0	13	0	0	0	IB	0	0	0	0
MIS	3.0	3313621f	2	0	18	0	0	0	IB	0	0	0	0
MEM	5.0	3259067e	2	1	21	0	1	1	IB	0	1	1	0
NU	2.0	3193325	2	1	21	0	1	1	IB	0	0	0	0
OPS	4.0	3325354h	1	1	10	0	1	1	IB	0	0	0	0
PFC	3.0	3255216k	1	1	19	0	0	0	IB	1	0	0	0
ROP	3.0	2870758j	2	1	22	1	1	1	IB	1	0	0	0
SSS	4.5	2060503b	1	1	13	1	1	1	IB	0	0	0	0
SFS	5.0	2039062k	1	0	5	0	1	1	IA	0	1	0	1
SAAA	4.5	13496948a	2	0	12	1	1	1	IB	0	1	1	0
TBM	3.0	3178656k	2	0	11	0	0	0	IB	0	0	0	0
TO	4.0	2773170g	1	0	7	0	1	1	IB	0	0	0	0
VAM	4.0	13451834k	2	1	10	0	1	1	IB	0	1	1	0

Nome	BGHC	Duração da cirurgia (min)	Transfusão sangue	Coagulopatia	Fístula pancreática	Retardo gástrico	Infecção	Sangramento	Dias de internação	Óbito pela doença	Último Cont.	Óbit.	Subviva em meses
AS	318388f	646	1	0	0	1	0	0	18	1		21/12/1997	9.97
AMMH	2966651c	660	0	0	0	0	0	0	11	0		5/8/1996	15.33
ABL	13698410h	720	0	1	1	0	0	0	11	1		11/12/2011	10.27
ASP	327373b	660	1	1	1	1	0	0	23	1		26/9/2002	19.47
AMTS	1348720d	600	1	0	0	0	0	0	13	0		10/1/2005	20.03
AMZ	3204569a	566	1	1	0	1	1	0	14	1		11/4/2001	43.43
AF	13637786f	540	1	0	0	0	0	0	16	1		22/11/2001	7.33
ABG	3338913d	600	0	1	1	0	0	0	13	1		5/6/2003	35.53
ADP	3367949a												
CBS	1359843b	720	1	0	0	0	0	0	7	1		1/1/2005	16.97
CAMZ	13523924k	546	0	1	0	0	0	1	14	1		22/12/2002	23.73
GJ	3313626h	660	1	0	0	0	0	0	13	1		23/4/2001	18.43
QAS	1369290d	720	1	1	0	1	1	0	26			4/1/2005	14.70
CS	13614472h	600	0	1	0	0	0	1					
DRB	3395705	240	0	0	0	0	0	0	7	1		2/8/1998	12.07
DC	3125298d	720	0	0	0	0	0	0	13	1		27/1/1999	36.00
DZM	13521811i	580	1	0	0	0	0	0	13	1		1/6/2002	18.60
DC	2690775	780	1	0	0	0	0	0	13	1		2/11/1997	8.50
DABT	1369403f	540	1	1	0	1	0	0	26	0	6/6/2005	viva	27.23
EDQ	13594300	600	0	0	0	0	0	0	9	1		12/1/2005	16.30
FK	2745260c	715	1	0	0	0	0	0	12	1		25/9/1993	38.63
EG	13566771a	600	1	0	0	0	0	0	10	1		8/12/2002	10.70
HEA	13472906h	780	0	1	1	0	0	1					
HK	13500381c	570	1	0	0	0	0	0	14	1		7/2/2003	40.00
HFA	3251146a	575	1	1	0	0	0	1	46	1		28/9/2001	36.43
HA	3346464a	666	1	0	0	0	0	0	13	1		6/4/2002	11.93
JFG	3251016f	600	1	1	0	1	0	0	17	1		22/6/2002	47.27
JÁ	3307094	570	0	1	1	1	0	0	11	1		28/1/2000	3.77
JTS	3367054h												
JBB	3329635b	610	0	0	0	0	0	0	13	1		1/8/2004	28.20
PK	2894547c	720	1	0	0	0	0	0	11	1		31/09/01	19.30
JOP	3187738f	560	0	0	0	0	0	0	10	1		2/10/1997	6.90
JBR	13566644k	740	1	0	0	0	0	0	11	1		23/2/2004	25.43
JFSC	13507182h	600	0	0	0	0	0	0	11	0	6/6/2005	viva	61.80
KII	13624830k	600	1	0	0	0	0	0	16	0	6/6/2005	viva	53.00
MM	3103403	525	0	1	0	0	1	0	15	1		25/7/2003	37.43
MATS	13678911r	640	1	0	0	0	0	0	10	1		12/12/2003	17.17
MOG	5290417i	720	1	1	1	0	0	0	15	1		15/12/2004	34.50
MO	3236344a	600	1	1	1	1	1	0	11	0	14/8/1998		4.67
MSI	3235961c	560	0	0	0	0	0	0	16	0	11/5/1998		0.43
MMBS	13676329a	500	0	1	0	1	0	0	16	1		4/4/2004	24.30
MLMZ	1349329h	600	1	1	1	0	1	0	23	0		viva	25.23
MBS	2480257a	570	1	1	0	0	0	0	19	1	6/6/2005		11.57
MTC	3275915e	660	0	1	0	0	1	0	22	1		27/9/1995	11.57
MIS	3313621i	546	0	1	1	0	0	0	13	0	10/1/2004		51.43
MEM	3250367e	590	0	0	0	0	0	0	19	1		4/3/1999	5.17
MI	3169266	486	1	0	0	0	0	0	6	0	17/7/1999		13.13
OCS	3325364h	720	0	0	0	0	0	0	11	1		23/1/2000	9.63
PFC	3255216k	400	0	0	0	0	0	0	12	0	13/11/1998		1.73
ROP	2870759i	600	0	1	1	1	0	1	14	1		23/4/1993	7.00
SSS	2060503b	610	1	0	0	0	0	0	16	1		29/10/2002	10.60
SSS	2014462a	600	1	1	1	1	0	0	19	1		16/9/2001	18.67
SABA	13492939a	510	0	1	1	0	0	0	13	1		1/11/2003	11.57
TRM	3178566h	600	1	1	0	0	1	0	22	1		14/9/2001	50.90
TO	2773170a	636	1	0	0	0	0	0	13	0	19/9/1991		7.53
WMM	13451834k	720	1	0	0	0	0	1	21	1		6/3/2003	7.03

Legenda do Apêndice:

Sexo	1- masculino	2- feminino		
Raça	1- branca	2- negra	3- amarela	
Emagrecimento	0 – ausente	1- presente		
Obstrução gástrica	0- ausente	1- presente		
Icterícia	0- ausente	1- presente		
Diabetes	0- ausente	1- presente		
Local do tumor	1- cabeça	2- corpo/cauda		
Cirurgia	1- gdp	2- dpt	3- pcc	4-pt
Ressecção veia porta	0- ausente	1- presente		
Diferenciação	1- bem	2- moderadamente	3-pouco	
Linfonodo	0- sem acom.	2- acometido		
Invasão vascular	0- ausente	1- presente		
Invasão neural	0- ausente	1- presente		
Veia porta patologia	0- ausente	1- presente		
Margem	0-livre	1-acometida		
Margem pancreática	0-livre	1-acometida		
Margem coledociana	0-livre	1-acometida		
Transfusão sangue	0- ausente	1- presente		
Complicação	0- ausente	1- presente		
Fístula pancreática	0- ausente	1- presente		
Retardo esvaz. gástrico	0- ausente	1- presente		
Infecção	0- ausente	1- presente		
Sangramento	0- ausente	1- presente		
Óbito pela doença	0- não	1- sim		