

MORBIMORTALIDADE DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS TUMORES DO PÂNCREAS

Morbidity and mortality of pancreatic tumors undergoing surgical treatment

Luiza Bueno **ZENI**, Ricardo Fantazzini **RUSSI**, Alexandre Faleiro **FIALHO**,
 Ana Luiza Pagani **FONSECA**, Lyara Schaefer **SOMBRI**O, Igor Cunha **ROCHA**

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brasil

DESCRIPTORIOS - Neoplasias pancreáticas. Complicações pós-operatórias. Duodenopancreatectomia.

Correspondência:

Luiza Bueno Zeni
 E-mail: luizazeni@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
 Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 25/03/2014
 Aceito para publicação: 26/06/2014

HEADINGS - Pancreatic neoplasms. Postoperative complications. Duodenopancreatectomy.

RESUMO - Racional: O câncer de pâncreas apresenta alta taxa de mortalidade por conta do diagnóstico tardio e comportamento agressivo. O prognóstico é reservado com sobrevida de cinco anos em menos de 5% dos casos. **Objetivo:** Analisar as características demográficas, as comorbidades, o tipo de procedimento e as intercorrências pós-operatórias precoces dos pacientes de câncer de pâncreas submetidos ao tratamento cirúrgico. **Métodos:** Estudo transversal, que analisou 28 prontuários de pacientes portadores de tumores malignos do pâncreas, no período de 62 meses. A coleta de dados foi realizada a partir dos prontuários médicos do hospital. **Resultados:** Do total de participantes 53,6% eram do sexo masculino. A média de idade foi de 60,25 anos. Em relação ao procedimento, 53,6% foram submetidos à duodenopancreatectomia e o restante à derivação biliodigestiva ou pancreatctomia corpo-caudal. O adenocarcinoma ductal ocorreu em 82,1% e 92,9% dos tumores estavam localizados na cabeça do pâncreas. As complicações pós-operatórias precoces ocorreram em 64,3%, e a mais prevalente foi abscesso intra-abdominal (32,1%). Entre as duodenopancreatectomias, 77,8% apresentaram complicações pós-operatórias precoces. **Conclusão:** Há necessidade de se incentivar a detecção precoce dos tumores de pâncreas para que se consiga realizar mais operações com intenção curativa. Também, é necessário o aprimoramento das técnicas operatórias e das equipes cirúrgicas para que as complicações pós-operatórias e a morbimortalidade operatória diminuam ao longo do tempo.

ABSTRACT - Background: Pancreatic cancer has a high mortality rate due to late diagnosis and aggressive behavior. The prognosis is poor, with 5-year survival occurring in less than 5% of cases. **Aim:** To analyze demographic characteristics, comorbidities, type of procedure and early postoperative complications of patients with pancreatic cancer submitted to surgical treatment. **Methods:** Cross-sectional study with analysis of 28 medical records of patients with malignant tumors of the pancreas in a 62 month. Data collection was performed from the medical records of the hospital. **Results:** Of the total, 53,6% were male and the mean age was 60.25 years. According to the procedure, 53,6% was submitted to duodenopancreatotomy the remainder to biliodigestive derivation or distal pancreatctomy. The ductal adenocarcinoma occurred in 82,1% and 92,9% of tumors were located in the pancreatic head. Early postoperative complications occurred in 64,3% of cases and the most prevalent was intra-abdominal abscess (32,1%). Among duodenopancreatctomies 77,8% had early postoperative complications. **Conclusion:** Its necessary to encourage early detection of tumors of the pancreas to raise the number operations with curative intent. Refinements in surgical techniques and surgical teams can diminish postoperative complications and, so, operative morbimortality can also decrease over time.

INTRODUÇÃO

A incidência de câncer de pâncreas em homens é de 13,6 por 100.000, e em mulheres, de 10,7 por 100.000 nos Estados Unidos¹³. No Brasil, é responsável por cerca de 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes por essa doença⁴. O prognóstico é reservado, com sobrevida de cinco anos em menos de 5% dos casos⁷.

O adenocarcinoma ductal localiza-se preferencialmente na cabeça (47-65%) seguida do corpo e da cauda (15% e 18%)⁸. O tratamento de escolha é o cirúrgico¹⁴, apesar de que nem todos os pacientes serem candidatos a esse tipo de tratamento, cujas complicações pós-operatórias ocorrem em cerca de 33,6% e as infecções são as causas mais comuns (13,8%), seguidas de derrame pleural em 9,8%¹⁴.

Há muito tempo os portadores de câncer de pâncreas são estudados e observados, e os estudos relatam a doença está em crescente incidência^{30,17}. Contudo, também existe estudo mostrando sua redução²². De qualquer forma, ele possui prognóstico sombrio¹⁰, mas com aumento da sobrevida em longo prazo^{22,30,6}.

Assim, o objetivo deste estudo foi o de apresentar as características demográficas, comorbidades, o tipo de procedimento e as intercorrências pós-operatórias precoces dos pacientes de câncer de pâncreas submetidos ao tratamento cirúrgico.

MÉTODOS

É estudo do tipo transversal realizado no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital.

Foi realizado censo de 28 prontuários de pacientes portadores de tumores pancreáticos, submetidos a tratamento cirúrgico, entre janeiro de 2008 até fevereiro de 2013. Os prontuários foram obtidos no Serviço de Arquivo Médico, bem como no arquivo eletrônico do hospital. Os dados foram registrados em instrumento de coleta de dados construído exclusivamente para esse estudo, contendo variáveis biológicas, clínicas, das características tumorais e pós-operatórias.

Foram incluídos todos os prontuários de pacientes portadores de câncer de pâncreas submetidos a algum tipo de tratamento cirúrgico e excluídos aqueles cuja descrição cirúrgica tratou de carcinomatose peritoneal e os com dados insuficientes no prontuário.

Os resultados foram digitados no programa Microsoft Excel (OU Epi-DATA) e exportados para o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0. Foram analisados e descritos sob a forma de frequência relativa e absoluta. O teste do qui-quadrado ou o exato de Fisher foram utilizados para testar a homogeneidade de proporções. O nível de significância estabelecido foi de valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 28 pacientes. Deles, 15 (53,6%) eram homens. A média de idade foi de 60,25 anos (39-89). O peso variou entre 44 e 90 kg, com a média de 64,8 kg. Foram estudados três tipos de procedimentos cirúrgicos.

A maioria dos pacientes (53,6%) foi submetida à duodenopancreatectomia. A derivação biliodigestiva, para tratamento paliativo, foi realizada em 39,3%. Nos dois grupos a neoplasia estava localizada na cabeça do pâncreas. Em 7,1% dos pacientes foi realizado pancreatectomia corpo-caudal, já que a localização da neoplasia era em corpo/cauda.

Foram estudados, como comorbidades dos participantes, tabagismo, diabetes melito, alcoolismo e hipertensão arterial sistêmica (Tabela 1).

TABELA 1 – Hábitos de vida e comorbidades associadas

Variáveis	N	%
Tabagismo		
Fumante	07	25,0
Não-fumante	15	53,6
Ex-fumante	06	21,4
Diabetes melito		
Sim	09	32,1
Não	19	67,9
Alcoolismo		
Sim	06	21,4
Não	22	78,6
Hipertensão arterial		
Sim	11	39,3
Não	17	60,7
Outras	14	50,0

As características tumorais analisadas foram tipo histológico, localização, estadiamento T e estadiamento linfonodal N (Tabela 2).

Foram coletados os valores do marcador tumoral CA 19-9 em 24 pacientes. A análise mostrou que 50% dos pacientes possuíam valor ≤ 37 U/ml; 20,8% entre 37,1 e 369,9 U/ml; 29,2 ≥ 370 U/ml, e 14,2% não possuíam informações sobre o marcador nos prontuários. Os valores variaram entre 1,2 a 84476,5 U/ml.

TABELA 2 – Características tumorais

Variáveis	N	%
Tipo histológico		
Adenocarcinoma ductal	23	82,1
Carcinoma acinar	01	3,60
Neoplasia cística	01	3,60
Neoplasia endócrina	02	7,10
Outras	01	3,60
Localização do tumor		
Cabeça	26	92,9
Corpo/cauda	02	7,10
Estadiamento T		
T1	04	15,4
T2	04	15,4
T3	08	30,7
T4	10	38,5
Estadiamento N		
NX	09	33,3
N0	12	44,5
N1	06	22,2

A complicação cirúrgica precoce mais frequente foi o abscesso intra-abdominal (32,1%), seguido de retardo do esvaziamento gástrico (25,0%) e fístula pancreática (21,4%). Entre pacientes que realizaram duodenopancreatectomia, quatro apresentaram fístula pancreática e dois fístula pancreática e biliar. Reintervenção cirúrgica, por algum tipo de complicação pós-operatória precoce, ocorreu em cinco pacientes. As complicações não-cirúrgicas precoces que mais se destacaram foram a respiratória (50,0%) - pneumonia e insuficiência respiratória -, seguida das cardiológicas - infarto agudo do miocárdio e fibrilação atrial - e renais - hipopotassemia e acidose metabólica (Tabela 3).

TABELA 3 – Complicações pós-operatórias precoces

Complicação	n (%)
Cirúrgicas	
Abscesso intra-abdominal	09 (32,1)
Retardo no esvaziamento gástrico	07 (25,0)
Fístula pancreática	06 (21,4)
Fístula biliar	05 (17,9)
Fístula digestiva	04 (14,3)
Infecção da ferida operatória	03 (10,7)
Sepse abdominal	03 (10,7)
Hemorragia pós-operatória	02 (7,10)
Outras	05 (17,9)
Não-Cirúrgicas	
Respiratória	14 (50,0)
Cardiológica	07 (25,0)
Renal	07 (25,0)
Outras	09 (32,1)

Os pacientes masculinos apresentaram 55,6% do total das complicações pós-operatórias precoces. Os diabéticos tiveram 44,4% de complicações, e os fumantes 33,3% (Tabela 4).

Entre os participantes com o estadiamento T3, 35,4% apresentaram complicações, dos T4, apenas 17,6% apresentaram complicações, dos T1 e T2, todos apresentaram complicações pós-operatórias precoces. Ocorreu associação estatisticamente significativa entre o tamanho do tumor e todas as complicações pós-operatórias precoces ($p=0,018$) (Tabela 5).

Entre as duodenopancreatectomias, 77,8% apresentaram complicações; as derivações biliodigestivas, 16,7%, e as pancreatectomias corpo-caudal, 5,6%.

Diabetes melito esteve associada com as seguintes intercorrências pós-operatórias: fístulas (os três tipos estudados), infecções (sepsis, infecção da ferida operatória e abscesso intra-abdominal), retardo no esvaziamento

gástrico e complicação renal. O tabagismo associou-se com reintervenção cirúrgica, fístulas e complicação respiratória, e asma com fístulas (Tabela 6).

TABELA 4 – Associação entre gênero e comorbidades com as complicações pós-operatórias precoces

Variáveis	Complicações		Total n (%)	Valor de p
	Sim n (%)	Não n (%)		
Gênero				0,778
Feminino	08 (44,4)	05 (50,0)	13 (46,4)	
Masculino	10 (55,6)	05 (50,0)	15 (53,6)	
Total	10 (100)	18 (100)	28 (100)	
Fumante				0,112
Sim	06 (33,3)	01 (10,0)	07 (25,0)	
Não	07 (38,9)	08 (80,0)	15 (53,6)	
Ex-fumante	05 (27,8)	01 (10,0)	06 (21,4)	
Diabete melito				0,098
Sim	08 (44,4)	01 (10,0)	09 (32,1)	
Não	10 (55,6)	09 (90,0)	19 (67,9)	
Hipertensão arterial				1,000
Sim	07 (38,9)	04 (40,0)	11 (39,3)	
Não	11 (61,1)	06 (60,0)	17 (60,7)	
Alcoolismo				1,000
Sim	04 (22,2)	02 (20,0)	06 (21,4)	
Não	14 (77,8)	08 (80,0)	66 (78,6)	

TABELA 5 – Associação entre as características tumorais com as complicações pós-operatórias precoces

Variáveis	Complicações		Total n(%)	Valor de p
	Sim n(%)	Não n(%)		
Estadiamento T				
T1	04 (23,5)	-	04 (15,4)	0,018
T2	04 (23,5)	-	04 (15,4)	
T3	06 (35,4)	02 (22,2)	08 (30,7)	
T4	03 (17,6)	07 (77,8)	10 (38,5)	
Estadiamento N				0,570
NX	06 (33,3)	03 (33,4)	09 (33,3)	
N0	09 (50,0)	03 (33,3)	12 (44,5)	
N1	03 (16,7)	03 (33,3)	06 (22,2)	
Tipo histológico				0,626
Adenocarcinoma ductal	14 (77,6)	09 (90,0)	23 (82,1)	
Neoplasia acinar	01 (5,60)	-	01 (3,60)	
Neoplasia cística	01 (5,60)	-	01 (3,60)	
Neoplasia endócrina	01 (5,60)	01 (10,0)	02 (7,10)	
Outras	01 (5,60)	-	01 (3,60)	
Local				1,000
Cabeça	17 (94,4%)	09 (90%)	26 (92,9%)	
Corpo / Cauda	01 (5,60%)	01 (10,0%)	02 (7,10%)	

TABELA 6 – Associação entre o tipo cirúrgico e as complicações pós-operatórias precoces

Procedimentos cirúrgicos	Complicações		Total n (%)	Valor de p
	Sim n (%)	Não n (%)		
Duodenopancreatocomia	14 (77,8)	01 (10,0)	15 (53,6)	0,002
Derivação biliodigestiva	03 (16,7)	08 (80,0)	11 (39,3)	
Pancreatocomia corpo-caudal	01 (5,60)	01 (10,0)	02 (7,10)	
Total	18 (100)	10 (100)	28 (100)	

DISCUSSÃO

O câncer de pâncreas tem prevalência maior em homens^{14,17,22}. Lowenfels e Maisonneuve atribuem-na, provavelmente pela diferença entre fumantes, maior no masculino. Esta diferença tende a desaparecer pelo aumento do tabagismo entre as mulheres²⁰ ou pela tendência de as

mulheres viverem mais que os homens^{17,9}. Vários autores apontam que a prevalência de idade dos pacientes com câncer de pâncreas é acima de 60 anos^{14,22,18,11}. Rocha *et al.*²⁶, analisando pacientes em Belo Horizonte, encontraram a média 59 anos, coincidindo no Brasil as tendências mundiais.

Os pacientes submetidos à duodenopancreatocomia estavam até no estadiamento II-B²⁹, e o T3N1M0 ocorreu com mais frequência. Quando se estadiou o tumor isoladamente, constatou-se que a maioria (38,5%) estava agrupada no estadiamento T4. Entretanto, quando se analisou o procedimento cirúrgico, constatou-se que a maioria dos pacientes foi submetida à duodenopancreatocomia, pois estavam nos estadiamentos de T1 a T3, ou seja, a soma total dos tumores estadiados em T1 a T3 foi maior que os estadiados em T4 isoladamente, justificando o porquê da duodenopancreatocomia como procedimento cirúrgico prevalente, neste estudo, e não de procedimento cirúrgico paliativo. Tal dado está de acordo com outros estudos^{14,11}, que recomendam a ressecção até o estadiamento II-B. Contudo, Lefebvre *et al.*¹⁷ e Abraham *et al.*¹ demonstraram possibilidade semelhante de operação curativa em seus estudos, em torno de 11%.

O tabagismo é considerado responsável por cerca de 20-30% das neoplasias pancreáticas da população ocidental¹⁶. Lowenfels *et al.*²¹ demonstraram que fumantes desenvolveram câncer pancreático entre três e nove anos antes dos não-fumantes. A população tabagista tem risco 70% maior de malignidade pancreática que a não-tabagista. Não fumar ou cessar o tabagismo é considerado fator preventivo^{21,25}.

A incidência de diabete melito está aumentada em pacientes com câncer pancreático, mas a relação entre ele e câncer é controversa. Alguns estudos indicam que o diabete é fator de risco para o desenvolvimento de câncer no pâncreas, enquanto outros argumentam que ele pode ser manifestação do próprio câncer. Liao *et al.*¹⁹ demonstraram que pacientes diabéticos com diagnóstico de menos de dois anos possuem incidência aumentada para câncer de pâncreas; todavia, os pacientes com diagnóstico acima desse tempo não apresentaram diferença significativa. Chiari *et al.*⁵ observou que o diabete melito pode ser manifestação precoce do câncer de pâncreas em vez de um fator de risco.

Os participantes alcoolistas no pré-operatório consistiam de 1/4 do total, mas não existiam registros mencionando a quantidade de bebida alcoólica ingerida. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer publicou monografia sobre a avaliação dos riscos cancerígenos para os seres humanos e concluiu que não havia provas suficientes para atribuir o risco do álcool ao desenvolvimento do câncer do pâncreas²⁷. No entanto, Gupta *et al.*¹⁰ sustentam a ocorrência do câncer pancreático no subgrupo de pacientes com consumo excessivo de álcool, independente do tabagismo.

Estudos comprovam a maior incidência de adenocarcinoma em relação aos outros tipos histológicos² e a localização na cabeça do pâncreas^{8,17,11}.

O marcador tumoral mais comumente utilizado no diagnóstico e prognóstico do câncer de pâncreas exócrino é o carboidrato antigênico associado ao tumor (CA 19-9). Cerca de 70-90% dos pacientes com câncer de pâncreas irão expressar este marcador e a sensibilidade está relacionada ao estadiamento²⁵. Não é incomum encontrar pacientes com tumores pequenos e com valores normais de CA19-9. Estima-se que o marcador esteja elevado em apenas metade dos pacientes com tumores de 2 cm ou menos³. Kim *et al.*¹⁵ constataram que, em valor de corte de 37 U/ml, a sensibilidade e especificidade foram de 76,7% e 87,1%, respectivamente. Pacientes com níveis muito elevados de CA19-9 (maior de 1000 U/ml) têm alta probabilidade de irressuscitabilidade cirúrgica³.

Lermite *et al.*¹⁸ afirmaram que os abscessos intra-abdominais estão frequentemente associados à fístula

pancreática e biliar. A suspeita diagnóstica da fístula pode ser feita por dados clínicos e confirmada por métodos bioquímicos e de imagem. No presente estudo, o diagnóstico desta intercorrência foi baseado apenas em observação clínica, pois, conforme os registros de prontuário, não se mencionava o método utilizado para confirmação diagnóstica, apenas a presença ou não da complicação. Portanto, para o diagnóstico de fístula considerou-se o aspecto do líquido drenado; exceto em poucos casos em que se dosou a amilase no líquido drenado, nenhum exame laboratorial ou de imagem foi utilizado para estudá-la. Considerou-se fístula digestiva aquela cujo aspecto do líquido era de secreção gastrointestinal; fístula biliar, aquela cujo líquido apresentavam coloração amarelo-ouro e pancreática a de líquido com aspecto cristalino.

Fístula pancreática ocorre entre 10-15% dos pacientes submetidos à duodenopancreatectomia, de acordo com Lermite *et al.*¹⁸. Porém, como esta complicação depende de vários fatores, há autores que apontam índices menores. Kamphues *et al.*¹⁴ encontraram-na em 1,4% de 442 pacientes operados e Amico *et al.*² encontraram em 50% de 54 pacientes operados. Dentre os fatores locais relacionados à gênese da fístula pancreática, a consistência do pâncreas remanescente e o calibre do ducto pancreático merecem destaque. A avaliação subjetiva da maior consistência do pâncreas, associada à dilatação ductal, contribuiria para menor ocorrência da fístula pancreática²³. No estudo em discussão, não se relacionou esta complicação nem com a consistência da glândula (amolecida, normal ou endurecida) nem com o tipo de anastomose utilizada (ductomucosa ou por telescopagem do coto pancreático).

Retardo do esvaziamento gástrico, por definição, é estase gástrica persistente que necessita de sondagem nasogástrica por mais de 10 dias ou a incapacidade de tolerar alimento sólido até o 14º dia de pós-operatório. Vários fatores estão relacionados ao aparecimento desta complicação, destacando-se as operações abdominais prévias, o diabete, a desnutrição e as complicações intra-abdominais pós-operatória¹².

De acordo com Kamphues *et al.*¹⁴, a complicação não-cirúrgica mais prevalente foi a cardiopulmonar em 12,4% dos pacientes submetidos à duodenopancreatectomia, e a reintervenção cirúrgica ocorreu em 10,3% dos casos. Já no estudo de Rocha *et al.*²⁶, a complicação não-cirúrgica que mais aconteceu foi a pneumonia (12,2%) junto com a infecção da ferida operatória (12,2%). No atual estudo, o total de complicações pós-operatórias precoces foi de 64,3%. Esse dado está em desacordo com Kamphues *et al.*¹⁴ e de acordo com Rocha *et al.*²⁶, que obtiveram respectivamente 33,6% e 58% de total de complicações. No estudo em discussão, 77,8% dos pacientes, que submeteram-se à duodenopancreatectomia, apresentaram complicações precoces no pós-operatório; entre os que realizaram derivação biliodigestiva apenas 16,7%; e o restante que realizou pancreatectomia corpo-caudal, 5,6%. Teoricamente espera-se encontrar complicações em frequência maior nos pacientes submetidos à duodenopancreatectomia, quando comparados com os que realizaram pancreatectomia corpo-caudal. No primeiro caso, o procedimento é tecnicamente mais complexo resultando em tempo operatório maior e eventual necessidade de transfusão sanguínea. No caso em tela, o número de pacientes com tumor de corpo e cauda foi excessivamente menor, quando comparado aos com tumor de cabeça de pâncreas (pela própria frequência da localização dos tumores malignos no pâncreas) e, por consequência, a pancreatectomia corpo caudal foi realizada poucas vezes; talvez um número maior deste procedimento pudesse diminuir tal diferença. Explicação semelhante pode ser atribuída aos casos em que os pacientes foram submetidos à derivação biliodigestiva.

CONCLUSÃO

Há necessidade de se incentivar a detecção precoce dos tumores de pâncreas para que se consiga realizar mais operações com intenção curativa. Também, é necessário o aprimoramento das técnicas operatórias e das equipes cirúrgicas para que as complicações pós-operatórias e a morbimortalidade operatória diminuam ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

1. Abraham A, Al-Refaie WB, Parsons HM, Dudeja V, Vickers SM, Habermann EB. Disparities in Pancreas Cancer Care. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013 Abril [acesso em 2013 Maio 15];10434-012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579872>
2. Amico EC, Alves JR, João SA, Guimarães PL, Barreto EJ, Barreto LS, Costa PR, Medeiros JA. Complications after pancreatectomies: prospective study after ISGFP and ISGPS new classifications. *Arq Bras Cir Dig*. 2013 Jul-Sep;26(3):213-8.
3. Beger HG, Matsuno S, Cameron JL. *Diseases of the Pancreas – Current Surgical Therapy*. Berlin: Springer, 2008.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007. 94p. [acesso 2011 Nov 07]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidence_cancer_2008.pdf
5. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008;134(1):95-101.
6. Cronin-Fenton DP, Erichsen R, Mortensen FV, Dikinis S, Norgaard M, Jacobsen J. Pancreatic cancer survival in central and northern Denmark from 1998 through 2009: a population-based cohort study. 2011; *Clin.3(Suppl 1)*:19-25.
7. Dragovich T, Harris JE. Pancreatic cancer. Updated: Sep 13, 2011. [acesso 2011 Nov 07]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/280605-overview>
8. Eloubeidi MA, Desmond RA, Wilcox CM, Wilson RJ, Manchikalapati P, Fouad MM, Eltoum I, Vickers SM. Prognostic factors for survival in pancreatic cancer: a population-based study. *Am J Surg*. 2006;192(3):322-9.
9. Guarita DR, Felga GEG, Cunha JEM, Rocha MS. Tumores do pâncreas. In *Autores. Clínica médica, vol 4: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais*. SP – Barueri: ed. Manole; 2009.
10. Gupta S, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking: a population-based study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(7):1047-59.
11. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, Büchler MW, Werner J. Pancreatic Cancer Surgery in the New Millennium Better Prediction of Outcome. *Ann Surg*. 2011;254(2):311-9.
12. Henegouwen MB, van Gulik TM, DeWit LT, Allema JH, Rauws EAJ, Obertop H, Gouma DJ. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185(4):388-95.
13. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011. [acesso 2011 Nov 06]. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
14. Kamphues C, Bova R, Schricke D, Hippler-Benscheidt M, Klauschen F, Stenzinger A, Seehofer D, Glanemann M, Neuhaus P, Bahra M. Postoperative Complications Deteriorate Long-Term Outcome in Pancreatic Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Abril [acesso em 2011 Ago 30];2041-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879265>
15. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, Seo DW, Lee SK, Min YI. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1941-6.

16. La Torre G, de Waure C, Specchia ML, Nicolotti N, Capizzi S, Bilotta A, Clemente G, Ricciardi W. Does quality of observational studies affect the results of meta-analysis? The case of cigarette smoking and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2009 Apr;38(3):241-7.
17. Lefebvre AC, Maurel J, Boutreux S, Bouvier V, Reimund JM, Launoy G, Arsene D. Pancreatic cancer: incidence, treatment and survival trends--1175 cases in Calvados (France) from 1978 to 2002. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(10-11):1045-51.
18. Lermite E, Pessaux P, Teyssedou C, Etienne S, Brehant O, Arnaud JP. Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study. *Am J Surg*. 2008;195(4):442-6.
19. Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(4):709-13.
20. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology of pancreatic cancer. In Beger HG, Matsuno S, Cameron JL. *Diseases of the pancreas: current surgical therapy*. Germany: ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008:489-94.
21. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA*. 2001 Jul 11;286(2):169-70.
22. Luke C, Price T, Karapetis C, Singhal N, Roder D. Pancreatic cancer epidemiology and survival in an Australian population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(3):369-74.
23. Matheus AS, Montagnini AL, Jukemura J, Jurendini R, Penteadó S, Abdo EE, Cunha JEM. Risk factors for pancreatic fistula. Does it have a clinical application for early identification of patients with high risk to develop pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy?. *Gastroenterol* 2006;130(4) supl2.
24. Molina V, Visa L, Conill C, Navarro S, Escudero JM, Auge JM, Filella X, Lopez-Boado MA, Ferrer J, Fernandez-Cruz L, Molina R. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumor Biol*. 2012. 33:799-807.
25. Muscat JE, Stellman SD, Hoffmann D, Wynder EL. Smoking and pancreatic cancer in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6(1):15-9.
26. Rocha LCG, Queiroz FL, Eudes Magalhães EA, Santos FAV, Caldeira DAM, Ribas MA. Duodenopancreatectomia: Avaliação dos resultados em 41 pacientes. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2006;33(6):387-92.27. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò C. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1033-4.
28. Sørreide K, Aagnes B, Møller B, Westgaard A, Bray F. Epidemiology of pancreatic cancer in Norway: trends in incidence, basis of diagnosis and survival 1965-2007. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(1):82-92.
29. Union for International Cancer Control – UICC. *TNM Classification of Malignant Tumours -7th ed*. 2010. [acesso em: 2012 Mar 15]. Disponível em: <http://www.uicc.org/resources/tnm>
30. Winter JM, Brennan MF, Tang LH, D'Angelica MI, Dematteo RP, Fong Y, Klimstra DS, Jarnagin WR, Allen PJ. Survival after Resection of Pancreatic Adenocarcinoma: Results from a Single Institution over Three Decades. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Julho [Acesso em 2011 Ago 30];1900-3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21761104>