



[REES_012] – ABORDAGEM CIRÚRGICA COM INTENÇÃO CURATIVA NO ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Daniel Alves Loureiro, Eron Machado Cobe

1. INTRODUÇÃO

Atualmente nos EUA, o câncer pancreático ocupa o terceiro lugar nas causas de morte relacionadas ao câncer, sendo a maioria, cerca de 90%, do tipo adenocarcinoma ductal pancreático. Destes, mais de dois terços estão localizados na cabeça do pâncreas. Outros tipos histológicos menos comuns de câncer pancreático são os tumores neuroendócrinos, escamosos, pseudopapilar e carcinoma de células acinares.^{1, 2}

O câncer pancreático é uma das neoplasias malignas mais agressivas e de difícil tratamento, apresentando uma sobrevida média de seis meses após o diagnóstico.¹ Foram estimadas, 55.070 pessoas diagnosticadas com câncer pancreático e 41.780 mortes devido a câncer pancreático nos EUA no ano de 2016.³

O prognóstico reservado do adenocarcinoma ductal pancreático é devido ao seu diagnóstico tardio e a sua biologia molecular agressiva, que se apresenta com comprometimento extenso do estroma e disseminação quase inevitável, evoluindo rapidamente para um estágio incurável.^{1,4,5}

A única opção curativa para o adenocarcinoma ductal pancreático é a ressecção cirúrgica, entretanto a maior parte dos pacientes já apresenta doença localmente avançada ou metástase à distância no momento do diagnóstico. Como menos de 20% dos pacientes ao serem diagnosticados são candidatos à cirurgia com intenções curativas, a única opção para a maioria é a palição.¹

A ressecção cirúrgica era associada a uma mortalidade perioperatória significativa, entretanto, com os avanços das técnicas cirúrgicas e cuidados perioperatórios, a



mortalidade vem caindo em centros com grande volume de cirurgias. Além disso, a melhoria na avaliação por imagem pré-operatória possibilitou uma melhor definição da extensão do tumor, o que permitiu uma melhor escolha da opção terapêutica e planejamento cirúrgico. Mesmo os pacientes submetidos a cirurgia com intuito curativo e quimioterapia adjuvante adequada, apresentam sobrevida em 5 anos entre 20 e 25%.^{1,6,7,8}

Haja vista que representa a maior parte dos casos de tumores pancreáticos, a abordagem cirúrgica com intenções curativas do adenocarcinoma ductal de cabeça de pâncreas (CCP) será o tema abordado nesta revisão bibliográfica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura sobre a abordagem cirúrgica com intuito curativo no adenocarcinoma de cabeça de pâncreas.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o diagnóstico e estadiamento do adenocarcinoma de cabeça de pâncreas;
- Descrever o tratamento atual com intenção curativa e suas complicações.

3. JUSTIFICATIVA

Apesar de não se tratar de uma das neoplasias mais incidentes em nosso meio, o adenocarcinoma ductal de cabeça de pâncreas é uma malignidade extremamente agressiva e apresenta baixa sobrevida após o diagnóstico.¹ O Brasil está passando por um processo de transição demográfica em que o envelhecimento populacional, urbanização, mudanças sociais e econômicas e a globalização impactaram no estilo de vida dos brasileiros. Isso, associado ao êxito alcançado pela área da saúde em relação às doenças passíveis de prevenção por imunização, causou uma redução



na mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e predomínio das doenças crônicas não transmissíveis, entre elas o câncer, que representa mais de 70% das causas de óbitos no Brasil.⁹ Portanto, o aprofundamento sobre o tema proposto se faz necessário, uma vez que a abordagem cirúrgica é a única opção de cura para essa patologia.¹

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com delineamento de pesquisa não experimental, descritivo, qualitativa, do tipo revisão de literatura.

O presente trabalho utilizou as seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e Clinicalkey, com literatura nacional e internacional.

Para cada base de dados citadas, foram utilizadas as seguintes palavras chave na língua portuguesa e inglesa: 1) Adenocarcinoma pancreático 2) Câncer pancreático 3) Câncer pancreático ressecável 4) Pancreatoduodenectomia 5) Linfadenectomia no câncer pancreático 6) Ressecção vascular no câncer pancreático.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais de pesquisa prospectiva e retrospectiva, relatos de caso, artigos de revisão e metanálises escritos nas línguas portuguesa e inglesa.

5. REVISÃO DE LITERATURA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura sobre a abordagem cirúrgica com intenção curativas no adenocarcinoma de ductal de cabeça de pâncreas, realizada no período de janeiro de 2017 a maio de 2017.

5.1 FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Vários fatores de risco para o câncer pancreático já foram demonstrados. Este se apresenta em média aos 71 anos e 75% dos pacientes são diagnosticados entre 55 e 84 anos. Apesar de apresentar baixo risco relativo se comparado com outros fatores (aumento do risco menor que 5 vezes), o tabagismo mostrou ser um fator de



extrema importância devido a sua grande prevalência. Cerca de 25 a 30% dos casos são atribuídos ao tabagismo. A história familiar é o fator que apresenta o maior risco relativo para CCP. Outros fatores de risco estão listados na Tabela 1.2,10

Tabela 1. Fatores de risco para o câncer pancreático

Tabagismo
Idade avançada
Sexo Masculino
Síndromes hereditárias (síndrome de Peutz-Jeghers, pancreatite hereditária)
História familiar de câncer pancreático
Câncer coloretal hereditário não polipoide
Polipose adenomatosa familiar
Obesidade
Diabetes tipo 2
Fibrose cística
Pancreatite crônica
Alcoolismo
Cirrose Hepática

As manifestações clínicas do tumor pancreático dependem de sua localização. Quando localizado na cabeça do pâncreas se manifesta comumente com perda de peso (90% dos casos), seguida por icterícia e dor abdominal. Outros sintomas possivelmente presentes são prurido, colúria, acolia fecal, náuseas, vômitos e anorexia. Geralmente, o exame físico se encontra alterado apenas em estágios avançados da doença, podendo ser encontradas distensão abdominal, icterícia, caquexia, sinal de Courvoisier (palpação da vesícula biliar distendida e não



dolorosa), este tendo especificidade de 83 a 90% para obstrução biliar devido a malignidade, sinal de Trousseau (tromboflebite superficial recorrente) e linfonodo de Virchow (linfadenopatia supraclavicular esquerda).²

Os objetivos principais do exame de imagem no CCP são: identificar a presença de uma lesão pancreática e prever se esta é realmente um CCP, avaliar a anatomia, relações do tumor com as vísceras e vasos, definir a ressecabilidade do tumor, identificar a presença ou não de doença metastática e prever o desfecho.¹¹

Inicialmente, a maioria dos pacientes é submetida a uma ultrassonografia abdominal devido aos sintomas inespecíficos manifestos pelo CCP, entretanto, a tomografia computadorizada (TC) com protocolo de pâncreas é o padrão ouro para o diagnóstico e estadiamento do CCP. O protocolo pancreático é trifásico (fases arterial, pancreática e venosa) e sugere a diferenciação entre o parênquima pancreático e o adenocarcinoma.^{2,11,12}

A sensibilidade da TC para o diagnóstico do CCP é de 89 a 97%, se manifestando normalmente como uma massa mal definida, hipoatenuante parênquima adjacente, podendo ser isoatenuante em 11% dos casos. Na maioria dos casos, pode-se determinar a presença e a localização de uma massa pancreática por sinais secundários como uma obstrução ou dilatação do ducto colédoco, efeito de massa, contorno convexo anormal pancreático e atrofia pancreática. A TC também é efetiva em detectar linfadenopatia e metástase peritoneal ou hepática.¹² O estadiamento TNM do câncer de pâncreas pode ser determinado pela TC e se encontra na Imagem 1.

A confirmação por biópsia é necessária apenas quando há dúvida diagnóstica ou antes do tratamento de tumores irresssecáveis, quando será avaliada a possibilidade de quimio e/ou radioterapia. Mesmo não apresentando achados patognomônicos, a biópsia geralmente não é necessária nos casos de tumor ressecável, quando há um alto grau de suspeita.^{10,11}



Imagem 1. Estadiamento do câncer pancreático

American Joint Committee on Cancer
Pancreas Cancer Staging* 7th EDITION

Definitions

Primary Tumor (T)

- Tx Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- Tis Carcinoma in situ**
- T1 Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension
- T3 Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery
- T4 Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (inoperable primary tumor)

Regional Lymph Nodes (N)

- Nx Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

Distant Metastasis (M)

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Notes

- * Based on AJCC 7th Edition Pancreatic Cancer Staging System
- ** See details for "Tis" classification.

Tumors of the head of the pancreas are those arising to the right of the superior mesenteric portal vein confluence.

American Cancer Society logo and text: Financial support for AJCC Pancreatic Staging System provided by the American Cancer Society.

ajcc logo

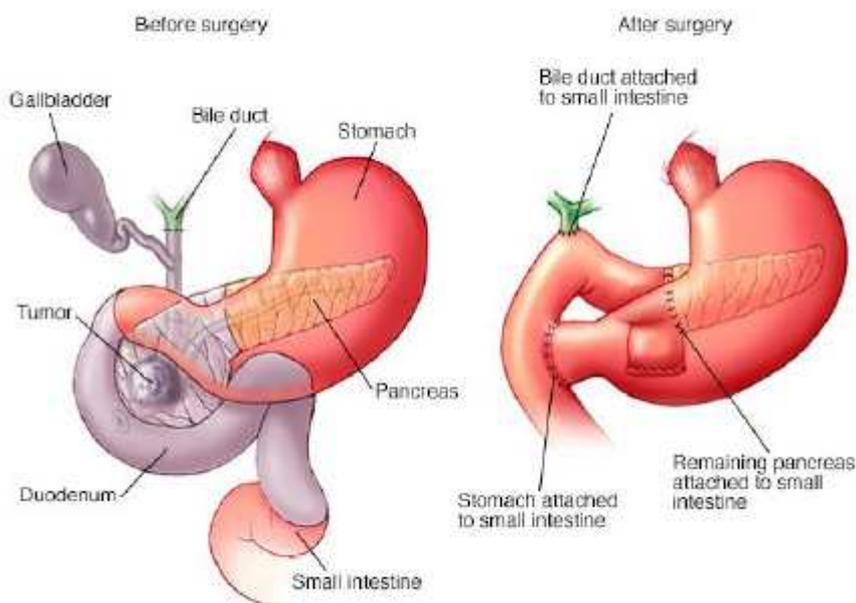
Fonte: American Joint Committee on Cancer.¹³

O CA 19.9, expresso na doença pancreática e hepatobiliar, é o marcador tumoral mais usado no CCP. Por não ser um marcador específico, não serve para diagnóstico ou screening na ausência de lesões suspeitas. Sua função é ajudar a definir o diagnóstico quando os sintomas estão presentes, prever o prognóstico e indicar a recorrência após a ressecção do CCP.²

5.2 ABORDAGEM CIRÚRGICA

Apesar de ser o único tratamento curativo para o CCP, menos de 20% dos pacientes diagnosticados se beneficiam com a ressecção cirúrgica.¹ Além disso, é um procedimento de alta morbidade (cerca de 45%), mesmo quando realizada em centros com grande volume de cirurgias.¹⁴ Quando possívelmente ressecável (ressecável ou borderline), a cirurgia de escolha para o tratamento curativo do CCP é a pancreatoduodenectomia (PD), também conhecida como cirurgia de Whipple. A PD clássica inclui a ressecção da cabeça do pâncreas, duodeno, parte distal do ducto colédoco, podendo ou não ser feita uma antrectomia gástrica. Após a ressecção é realizada uma pancreatojejuno anastomose, hepatojejuno anastomose e gastrojejuno anastomose, podendo ser a reconstrução em alça única ou não de acordo com a experiência da equipe.¹⁵

Imagem 2. Cirurgia de Whipple



Fonte: Mayo foundation for medical education and research.¹⁵



5.2.1 RESSECABILIDADE

Quando sem metástase podemos avaliar ressecção cirúrgica, mas antes devemos classificar o tumor de acordo com a extensão local, como: ressecável, borderline e localmente avançado. Para isso, é imprescindível avaliar o tumor primário e envolvimento dos vasos, incluindo a tronco celíaco, artéria gastroduodenal (AGD) artéria mesentérica superior (AMS), veia mesentérica superior (VMS), veia porta (VP), confluência da VP-VMS, artéria hepática comum (AHC). Mesmo os casos considerados ressecáveis no momento do diagnóstico podem apresentar margens positivas quando operados.¹² A TC é o exame de escolha para determinar a ressecabilidade do CCP.^{8,17}

A ressecabilidade do CCP é determinada pela probabilidade de alcançar uma margem cirúrgica microscópica negativa (R0) com a cirurgia. Vários estudos demonstraram uma correlação importante entre ressecções R0 e redução da recorrência e melhora da sobrevida. A sobrevida dos pacientes com margem cirúrgica microscópica positiva (R1) cai significativamente quando comparada com os pacientes R0.¹⁸⁻²¹ Tumor ressecável é definido como um tumor sem contato com o tronco celíaco, AHC, AMS e VMS, indicando uma probabilidade maior de alcançar ressecção R0, mesmo sem terapia pré-operatória. Entretanto, devido aos avanços das técnicas cirúrgicas, como a possibilidade de ressecção venosa caso necessário, surgiram outras definições de ressecabilidade. Alguns grupos consideram também ressecável quando o tumor se limita a confluência VP-VMS.⁸ Por exemplo, o MD Anderson Cancer Center (MDACC) considera ressecável quando não há extensão tumoral a AMS, tronco celíaco e AHC, além de confluência VP-VMS patente.¹⁷ Já o National Cancer Center Network (NCCN) considera ressecável quando não há contato tumoral com as AMS, tronco celíaco e AHC, sem contato tumoral com a VMS ou VP (caso haja contato, este deve ser menor que 180° e não haver irregularidade do contorno venoso).²²

Tumores que se beneficiam da terapia neoadjuvante, reduzindo a possibilidade de apresentarem ressecção R1 são chamados borderline. Há várias definições de CCP



borderline, entretanto, algumas delas foram criticadas por serem definições subjetivas. Em 2013, foi publicado um trial multi-institucional, visando unificar a definição de CCP borderline, sem subjetivismo e com maior reprodutibilidade, usando dados objetivos obtidos na TC.

Nesse trial, ficou definido como borderline a presença de um ou mais dos seguintes critérios: 1) Interface entre o tumor e a confluência VP-VMS maior ou igual a 180º da parede da veia; 2) Oclusão do segmento curto da confluência VP-VMS com veia normal acima e abaixo da obstrução passível de ressecção e reconstrução; 3) interface do segmento curto (de qualquer grau) entre o tumor e a AHC com artérias proximal e distal normais até a interface passível de 10 ressecção e reconstrução; 4) Interface entre a AMS e o tronco celíaco medindo menos de 180º da circunferência da parede arterial.

Também há várias definições de CCP localmente avançado. São tumores com envolvimento vascular, principalmente arterial, apresentando uma mínima chance de permitir uma ressecção R0, mesmo após terapia locorregional.⁸

5.2.2 PANCREATODUODENECTOMIA CLÁSSICA VS PANCREATODUODENECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DO PILORO

A PD com preservação do piloro consiste na preservação do piloro e de 1 a 3 cm do duodeno proximal. Tem o objetivo de prevenir a síndrome de dumping, a gastrite biliar e a ulceração marginal associada com a reconstrução na PD. Há indícios de que a PD clássica está associada a menor incidência de aumento do tempo de esvaziamento gástrico, entretendo, isso não foi provado.

A PD com preservação do piloro apresenta alguns benefícios no perioperatório, como menor tempo operatório e menor perda de sangue no procedimento cirúrgico, necessitando de menos transfusão de concentrado de hemácias, entretanto, isso não resultou em um impacto na morbidade e mortalidade pós operatória ou no tempo



de internação. Uma metanálise publicada no ano de 2016 não achou evidências de superioridade de um procedimento sobre o outro, não havendo diferenças significativas na mortalidade, morbidade ou sobrevida.²⁴ Portanto, atualmente, a escolha entre PD ou PD com preservação do piloro é de acordo com a preferência do cirurgião.⁸

5.2.3 CIRURGIA MINIMAMENTE INVASIVA

Atualmente, a maior parte dos grandes centros de cirurgia pancreática realiza a abordagem cirúrgica do CCP com técnicas minimamente invasivas, ou seja, PD por laparoscopia ou PD robótica.

Estudos não tem demonstrado diferença significativa na morbidade ou mortalidade entre a PD com técnicas minimamente invasivas e a PD por via aberta, apesar de indicarem uma menor perda sanguínea quando usadas as técnicas minimamente invasivas. Porém, estão relacionadas com um maior custo do procedimento cirúrgico e maior tempo operatório, entretanto, essa diferença de tempo vem diminuindo nos últimos anos.^{25,26} Um estudo sobre a PD robótica confirmou que 11 os desfechos da cirurgia, no que diz respeito a perda de sangue, conversões para via aberta, incidência de fístula pancreática pós operatória, tempo operatório e tempo de internação melhoram com a experiência do cirurgião.²⁷

Teoricamente, a melhor visualização possibilitada pelas técnicas não invasivas, resultariam em uma melhor dissecação, conseqüente, uma maior taxa de ressecção R0, principalmente em tumores borderline após terapia neoadjuvante. Entretanto, a literatura demonstrou igualdade nos desfechos oncológicos entre PD por via aberta e a PD com técnicas minimamente invasivas.^{25,26,28,29}

Atualmente, a escolha entre cirurgia por via aberta, laparoscopia ou robótica é de acordo com a preferência do cirurgião.⁸



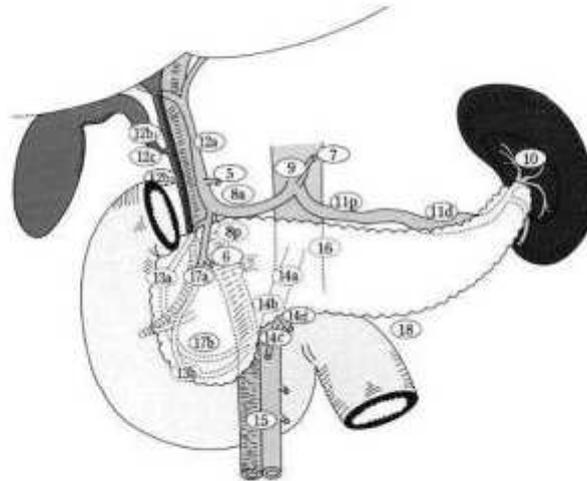
5.2.4 LINFADENECTOMIA NO CÂNCER DE CABEÇA DE PÂNCREAS

Cerca de 50 a 80% dos pacientes submetidos a PD apresentam linfonodos positivos (N1). Estudos demonstraram que o envolvimento linfático é um fator de pior prognóstico isolado.³⁰⁻³² Além disso, a taxa de recorrência local também é significativamente maior nos pacientes com linfonodos positivos.

Para as lesões N1, os estudos tem mostrado que o mais importante é a relação entre o número de linfonodos acometidos e o número de linfonodos avaliados (RLN). Uma RLN entre 0 e 20% apresenta prognóstico melhor quando entre 20 e 40%. Em linfonodos negativos (N0) há melhor prognóstico, que é melhor definido quando avaliados pelo menos 12 linfonodos.³⁰⁻³² O ideal é a avaliação de 12 a 15 linfonodos. Pacientes com menos de 16 linfonodos avaliados apresentaram desfechos similares, indicando que estes não foram subestagiados.^{30,32}

Em um consenso do International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) publicado em 2014, após revisar a literatura e opinião de experts, definiu que uma linfadenectomia padrão deve incluir os linfonodos das estações 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a lateral direita, 14b lateral direita, 17a e 17b. As estações se encontram na Imagem 2. A retirada de qualquer linfonodo além desses definidos é considerada linfadenectomia estendida.³⁰

Imagem 2. Nomenclatura dos linfonodos peripancreáticos da Sociedade Japonesa de Pâncreas



Fonte: International Study Group on Pancreatic Surgery²⁰

Por algum tempo, havia controvérsia se a linfadenectomia estendida resultaria em benefícios no desfecho da doença. Atualmente, sabe-se que não há benefícios comprovados com a realização da linfadenectomia estendida.³³ Pelo contrário, está associada com maior índice de complicações pós operatórias, como aumento do tempo de esvaziamento gástrico, perda de peso e diarreia.^{33,34}

5.2.5 RESSECÇÃO VASCULAR NA PANCREATODUODENECTOMIA

A ressecção vascular, principalmente venosa, está sendo aceita em alguns pacientes. A maioria dos estudos concorda que ressecção vascular agressiva em casos de tumor borderline deve ser realizada somente quando tumores favoráveis biologicamente, após terapia neoadjuvante e por cirurgiões com experiência nesse tipo de procedimento.⁸

A necessidade de ressecção vascular é avaliada com TC pré-operatória. O limite entre tumor e artéria pode ser bem determinado pela TC. Por outro lado, o limite entre tumor e parede lateral ou posterolateral da VMS ou a confluência VP-VMS pode não ser tão bem definida pela TC. O sinal mais específico, entretanto pouco sensível



de envolvimento venoso, é o estreitamento do vaso. Outros sinais são proximidade do tumor, perda do plano gorduroso entre veia e tumor e impactação das estruturas venosas.^{35 13}

Quando for realizar uma PD, o cirurgião deve revisar cuidadosamente os exames de imagem pré-operatórios e avaliar as relações do tumor com as artérias e veias adjacentes. A relação do tumor com a confluência VP-VMS e a presença ou ausência de deformidade no contorno venoso devem alertar o cirurgião da necessidade de ressecção venosa. Além disso, quando realizarem uma PD, os cirurgiões sempre devem ter uma estratégia para lidar com aderência venosa inesperada intra-operatória.³⁵

5.2.5.1 RESSECÇÃO VENOSA

O acometimento venoso pelo CCP antes determinava irressecabilidade tumoral. Hoje em dia, caso acometimento venoso, é aceitável PD com ressecção venosa para alcançar ressecção R0.³⁵

A primeira ressecção e reconstrução da VMS na PD foi relatada por Moore et.al. da Universidade de Minesota em 1951.³⁷

Atualmente, estudos indicam ser necessária ressecção da VP e/ou VMS para alcançar ressecção R0 em 10 a 20% dos pacientes.³⁸ Apesar de estarem associadas a maior tempo operatório e maior perda de sangue, a ressecção venosa é uma prática que apresenta morbidade e mortalidade peri-operatórias similares a PD sem ressecção venosa. Apesar disso, a PD com ressecção venosa está relacionada a benefício aceitável na sobrevida dos pacientes quando comparada com aqueles pacientes paliativos submetidos a by-pass gástrico ou quimiorradioterapia.³⁹⁻⁴²

Ainda não existe consenso quanto a indicação da ressecção da transição VP-VMS. Devido ao acometimento da AMS proximal ou tronco celíaco estar normalmente



associado a envolvimento extenso do tecido linfático e do plexo nervoso, o que conseqüentemente diminui o potencial de cura do tumor, alguns autores determinam que a ressecção venosa não deve ser realizada quando exames de imagem pré-operatórios indicarem acometimento tumoral da AMS ou tronco celíaco.⁴⁰

Vários tipos de reconstrução venosa foram descritos, dependendo do sítio de invasão tumoral e da extensão da ressecção venosa. Venorrafia lateral primária ou anastomose primária após ressecção segmental podem ser realizadas para seguimentos venosos curtos (<3cm). Para reconstruções maiores, anastomose utilizando veia autóloga ou interposição por enxerto protético podem ser necessárias. Vários vasos como as veias safena jugular interna, renal esquerda e femoral 14 superficial, já foram utilizadas para essa anastomose. A escolha do vaso utilizado na anastomose dever ser feita baseada no comprimento da reconstrução calibre do vaso envolvido e a experiência da equipe envolvida na cirurgia. As mais indicadas são as veias safena e jugular interna. O risco de fístula pancreática pós operatória associado a utilização de enxerto protético é significativa, portanto, sua utilização não é recomendada, entretanto, pode ser necessário, caso não haja possibilidade de utilização de veia autóloga.^{36,39}

5.2.5.2 CLAMPEAMENTO DA VEIA ESPLÊNICA E HIPERTENSÃO

A divisão da veia esplênica (VE) para permitir mobilização adicional e possibilitar a anastomose termino-terminal, eliminando a necessidade de interposição de enxerto é comumente realizada. Quando o tumor invade a confluência VE-VMS, a VE é frequentemente clampeada e dividida. Esse clampeamento pode causar hipertensão portal esquerda e sangramento gastrointestinal.^{38,42,43}

A hipertensão portal esquerda é uma síndrome clínica que normalmente ocorre devido a trombose isolada de VE que pode ter várias etiologias, principalmente



doenças pancreáticas. Deve ser suspeitada em pacientes com sangramento gastrointestinal, com função hepática normal e esplenomegalia inexplicada.⁴²

A divisão e clampeamento da VE tem risco teórico de hipertensão portal esquerda com congestão gástrica e esplênica, o que pode causar gastropatia hipertensiva com hemorragia de mucosa e varizes gástricas. Além disso, um clampeamento da veia gástrica esquerda durante a linfadenectomia limita a drenagem gástrica remanescente aos vasos gástricos curtos. Portanto, muitos cirurgiões pancreáticos evitam o clampeamento proximal simples da VE. Se a VE é clampeada sem reconstrução, a presença de uma confluência natural entre veia mesentérica inferior (VMI) e VE pode prover drenagem suficiente esplênica e gástrica remanescentes. A necessidade de reconstrução da VE não é universalmente aceita pelo fato da drenagem venosa do baço e estômago poderem alcançar a circulação sistêmica pelas veias esofágicas. Se a confluência VE-VMI estiver ausente, ou seja, impossível sua preservação, a drenagem da VE deve ser reestabelecida com reanastomose entre VE e VMI usando enxerto ou mesmo um shunt esplenorrenal distal, shunt mesocaval ou anastomose venosa da VMI para veia gastroepiploica direita para diminuir ou evitar hipertensão portal esquerda.^{38 15} A incidência e significância clínica dessa complicação teórica tem sido considerada em vários estudos. Em um estudo, apenas número limitado de pacientes nos quais o clampeamento da VE foi realizado, desenvolveu esplenomegalia clinicamente significativa. As razões disso podem ser várias, entre elas, a sobrevida pós PD pode não ser suficientemente longa para que isso ocorra, após o clampeamento da VE, o sangue venoso pode voltar para a circulação sistêmica pelas veias esofágicas ou tributárias cólicas direitas e além disso, o envolvimento tumoral da VE ou confluência pode causar estenose relativa e vasos colaterais já podem estar desenvolvidos durante a PD.^{42,43}

5.2.5.3 RESSECÇÃO ARTERIAL

Guidelines ainda consideram tumor irresssecável quando há acometimento arterial (AMS, tronco celíaco, AHC). Em uma metanálise recente, a reconstrução arterial esteve associada a aumento do tempo operatório, maior morbidade (complicações



vasculares e não vasculares), maior índice de reoperações, além de aumento da taxa de mortalidade. Pacientes submetidos a ressecção venosa e arterial também apresentaram desfechos piores quando comparados aos submetidos apenas a ressecção venosa. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos dos pacientes submetidos a ressecção arterial foi pior que a sobrevida dos pacientes submetidos a apenas PD ou PD com ressecção venosa.⁴⁴

Acometimento maior que 180° ou envolvimento da AMS atualmente contraindica a ressecção, entretanto, em grandes centros, a ressecção arterial está sendo aceita em pacientes jovens com CCP localmente avançado acometendo AHC ou tronco celíaco, apesar de pouca experiência.⁴⁵

5.2.6 ANTICOAGULAÇÃO PÓS OPERATÓRIA

Além do risco aumentado de trombose da VP ou mesentérica em pacientes submetidos à ressecção devido a malignidades periampulares, há risco adicional quando é realizada a reconstrução vascular.⁴⁶ Na PD, a incidência de trombose é estimada em 25%.^{36 16}

A trombose pode variar desde oclusão parcial da VMS ou tributária menor até complicações mais graves, como trombose de VP (precoce ou tardia). O grau de acometimento pela trombose depende da área e extensão ressecada e reconstruída.⁴⁷

As anastomoses ou enxertos não devem ser torcidos ou pinçados, e todas as anastomoses venosas devem permitir a dilatação e evitar estenose na linha de sutura, quando o fluxo venoso normal for reestabelecido. Quando utilizado enxerto autólogo, 90% dos casos são patentes, entretanto, quando utilizados enxertos protéticos, a incidência de trombose é consideravelmente alta.^{36,39}

Geralmente os pacientes são assintomáticos, entretanto, em raras ocasiões podem desenvolver isquemia mesentérica aguda com peritonite secundária. A trombose



precoce de VP está associada com 30 a 40% de mortalidade. Apesar disso, pacientes com trombose tardia de VP pós PD com reconstrução vascular apresentam sobrevida maior que aqueles em cuidados paliativos.⁴⁸

Anticoagulação sistêmica intraoperatória não é usada de rotina durante reconstruções. Alguns cirurgiões recomendam seu uso de rotina quando a AMS é clampeada por longo período de tempo, entretanto, não há estudos que suportem ou contra indiquem essa conduta. Evidências que defendam a anticoagulação pós operatória são escassas, sendo a maior parte dos protocolos baseados na preferência do cirurgião. Há necessidade de mais estudos para definir a melhor abordagem quanto a anticoagulação na reconstrução venosa. Na prática atual são utilizadas doses baixas de aspirina no pós operatório de todas as PD que necessitam de reconstrução vascular.⁸

5.2.7 COMPLICAÇÕES PÓS PANCREATODUODENECTOMIA

Mesmo quando realizada em centros com grande volume de cirurgias, a PD apresenta alta morbidade (40 a 50%).⁷

As complicações pós operatórias não impactam significativamente na sobrevida dos pacientes que recebem terapia adjuvante, entretanto, atrasam o início da quimioterapia, diminuem a porcentagem de pacientes submetidos a terapia adjuvante multimodal e diminui a intensidade da terapia adjuvante tolerada. A ausência de terapia adjuvante, seu início mais tardio ou a realização de apenas quimioterapia ou radioterapia de forma isolada, relacionam-se com uma menor sobrevida, portanto, as complicações pós operatórias são de grande importância prognóstica.⁴⁹⁻⁵¹

5.2.7.1 AUMENTO DO TEMPO DE Esvaziamento Gástrico

Aumento do tempo de esvaziamento gástrico é a complicação pós operatória mais comum, ocorrendo em 20 a 50% dos pacientes submetidos a PD. Geralmente é



autolimitada em alguns dias ou semanas, entretanto, aumenta o tempo de internação hospitalar, custo de internação, taxa de reinternação e diminui a qualidade de vida do paciente. Além disso, quando em graus mais avançados, associa-se a um maior risco de fístula pancreática, abscesso abdominal e hemorragia.⁵²

Segundo o IGSPS, em um consenso proposto em 2007, para definir um aumento do tempo de esvaziamento gástrico, primeiro é necessário que haja provas de patência da gastro ou duodenojejunostomia por um exame de imagem contrastado ou endoscópico. Caso haja obstrução mecânica impedindo o esvaziamento gástrico normal, não deve ser considerado como aumento do tempo de esvaziamento gástrico.⁵³

A patogênese do aumento do tempo de esvaziamento gástrico continua não esclarecida. O desenvolvimento dessa complicação é multifatorial e depende do desarranjo anatomo-fisiológico ocorrido na PD. As hipóteses para sua origem incluem espasmo do piloro secundário a perda da inervação pelo nervo vago, isquemia ou congestão secundária ao comprometimento vascular e a mudança aguda no padrão hormonal gastrointestinal, especialmente a motilina.^{52,54}

Embora ainda um tema controverso, fatores que provavelmente apresentam risco para o aumento do tempo de esvaziamento gástrico são: tempo operatório >5,5h, IMC > 35kg/mm², presença de fístula pancreática pós operatória, DM, técnica cirúrgica (PD com preservação do piloro, gastrojejunostomia retrocólica) e uso de octreotide profilático.⁵⁴⁻⁵⁸

O aumento do tempo de esvaziamento gástrico pode ser classificado como A (leve), B (moderado) ou C (grave). Apenas B e C são clinicamente importantes, sendo comum vômito e distensão abdominal. A definição do consenso da IGSPS encontra-se na Tabela 2.



Tabela 2. Definição do consenso de aumento do tempo de esvaziamento gástrico após cirurgia pancreática

Características	Grau A	Grau B	Grau C
Precisa de Tubo nasogástrico	Por 4 a 7 dias ou reinserção após o 3º dia pós operatório (DPO)	Por 8 a 14 dias ou reinserção após o 7º DPO	Por mais que 14 dias ou reinserção após o 14º DPO
Não tolera alimentação via oral até:	7º DPO	14º DPO	21º DPO
Distensão gástrica ou vômitos	Sim	Sim	Sim
Uso de Procinéticos	Sim	Sim	Sim

O tratamento é baseado na mudança dietética e uso de procinéticos, como a eritromicina, metoclopramida e domperidona.⁵⁹ A eritromicina é considerada segura, barata e mais efetiva quando comparada com a metoclopramida e a domperidona, entretanto, apresenta efeitos colaterais importantes e interações medicamentosas. O uso de estimulantes gástricos não se mostrou útil no tratamento do aumento do tempo de esvaziamento gástrico pós PD. O tratamento é sintomático com antieméticos, geralmente associados com procinéticos. No tratamento dos graus B e C também é importante o suporte nutricional, as vezes sendo necessária a reinserção da sonda nasoentérica.⁵³

5.2.7.2 FÍSTULA PANCREÁTICA PÓS OPERATÓRIA

É a principal causa de morbidade e mortalidade pós PD. Sua incidência pode chegar até 25% e a mortalidade da sepse e hemorragia causadas pela fístula pancreática pós operatória varia de 20 a 40%.⁶⁰



A fístula pancreática é uma comunicação anormal entre o epitélio do ducto pancreático e outra superfície epitelial, contendo um fluido rico em enzimas pancreáticas. A suspeita é feita quando há saída de líquido contendo amilase >3 vezes o valor de referência da amilase sérica, pelo dreno cirúrgico. A coloração do líquido costuma variar de marrom escuro, coloração biliosa esverdeada a leitosa, aguada e limpa. Além disso, manifestações da fístula pancreática pós operatória incluem dor e distensão abdominal, função intestinal prejudicada, aumento do tempo de esvaziamento gástrico, febre >38°C, leucócitos >10.000/mm³ e aumento da proteína C reativa.⁶⁰

A fístula pancreática pós operatória pode ser classificada em graus A, B ou C, de acordo com a severidade e necessidade de intervenção, de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros principais para classificação da fístula pancreática pós operatória

Características	Grau A	Grau B	Grau C
Condição clínica	Boa	Normalmente boa	Mal
Necessidade de tratamento	Não	Sim ou não	Sim
Drenagem persistente após 3 semanas	Não	Normalmente sim	Sim
Reoperação	Não	Não	Sim
Morte relacionada a FPPO	Não	Não	Possível
Sinais de infecção	Não	Sim	Sim
Sepse	Não	Não	Sim
Reinternação	Não	Sim ou não	Sim



O principal fator de risco para desenvolver fístula pancreática pós operatória é apresentar pâncreas macio (textura normal e friável). Em um estudo realizado com 1891 pacientes, um pâncreas macio apresentou risco 10 vezes maior de desenvolver fístula pancreática pós operatória, se comparado com pâncreas de textura intermediária ou duro (fibrótico, esclerótico). Nesse estudo, história de doença arterial coronariana também apresentou risco significativo de 3,7 vezes para desenvolver fístula pancreática pós operatória. Outros fatores de risco são ductos pancreáticos <3mm, maior perda de sangue e tipo de anastomose pancreaticoenteral.^{62,63}

Os tipos mais comuns de anastomose são a pancreatojejuno anastomose e a pancreatogastro anastomose. A pancreatojejuno anastomose pode ser realizado com anastomose termino-terminal, termino-lateral ducto-mucosa ou invaginação término lateral. Não foram demonstradas diferenças na incidência de fístula pancreática pós operatória entre esses dois tipos de reconstrução. Estudos observacionais tem sugerido uma menor taxa de fístula pancreática pós operatória na pancreatogastro anastomose quando comparada com a pancreatojejuno anastomose, entretanto, essa informação ainda não foi confirmada por estudos controlados randomizados.^{64,65}

Apesar de muito utilizado em cirurgias ortopédicas, hepáticas e cardiovasculares, não há evidências que apoiem o uso rotineiro de quelantes de fibrina na PD. Estes não estão associados com redução significativa da incidência de fístula pancreática pós operatória, complicações ou menor tempo de internação hospitalar. Entretanto, há evidências de menor incidência de sangramento pós operatório após a utilização de quelantes de fibrina.⁶⁶

Os análogos da somatostatina diminuem a secreção pancreática, o que deveria diminuir a gravidade e duração da fístula pancreática. Uma revisão do Cochrane sobre os análogos da somatostatina na cirurgia pancreática mostrou menor incidência de fístula pancreática pós operatória, entretanto, não demonstrou diferença nas taxas de fístulas significantes, reoperações, fechamento da fístula ou



mortalidade.⁶⁷ Em um estudo controlado randomizado, o pasireotide (análogo da somatostatina) foi responsável por queda das taxas de fístula pancreática pós operatória clinicamente significantes em mais de 50%, entretanto, é uma droga de custo elevado, impossibilitando seu uso rotineiro.⁶⁸

5.2.7.3 HEMORRAGIA

É a terceira complicação mais comum pós PD. Hemorragia severa ocorre em menos de 10% dos pacientes e apresenta mortalidade entre 11 e 38%. Fatores que predispõe a ocorrência de hemorragia pós PD são fístula pancreática pós operatória, vazamento de bile, abscesso intra abdominal e lesão vascular intra operatória.⁶⁹

Segundo o IGSPS, hemorragia pós PD pode ser definida baseada em 3 critérios: início precoce (< 24h após o fim da cirurgia) ou início tardio (> 24h após o fim da cirurgia), localização intraluminal (superfície pancreática, anastomoses, úlcera gastroduodenal ou hemobilia), ou localização extraluminal (artérias, veias, campo operatório, sutura externa ou pseudo aneurisma) ou gravidade média ou severa. Considera-se hemorragia branda perda de sangue pequena ou média (queda de hemoglobina <3g/dL), sem ou com importância clínica mínima, sem necessidade de tratamento invasivo (reoperação ou angiografia) e com sucesso no tratamento conservador (ressuscitação com fluidos e transfusão sanguínea de 2 a 3 bolsas de hemácias em menos de 24 horas após o fim da cirurgia ou menos de 3 unidades enquanto hospitalizado se em mais de 24 horas após o fim da cirurgia). Já a hemorragia severa é a perda de grande volume sanguíneo (queda de hemoglobina > 3g/dl) e grande importância clínica, com taquicardia, hipotensão e oligúria. No tratamento da forma severa, há necessidade de transfusão sanguínea (> 3 bolsas de concentrado de hemácias) e/ou tratamento invasivo (reoperação ou angiografia).⁷⁰



Hemorragia de início precoce geralmente é causada por falha técnica, enquanto quando de início tardio, pode ser devido a úlcera, erosão de vasos peripancreáticos, pseudoaneurisma ou deiscência de anastomose.⁶⁹

Angiografia seletiva do tronco celíaco e AMS é o exame de maior importância para localizar o sítio sangrante, entretanto, caso a hemorragia seja venosa, difusa ou intermitente, a angiografia é limitada.⁷¹

Quando a hemorragia é branda, não há necessidade de tratamento invasivo, sendo feita apenas reposição volêmica com cristaloides e transfusão sanguínea com 2 ou 3 bolsas de concentrado de hemácias se necessário. Entretanto, quando a hemorragia é severa e precoce, dentro da cavidade peritoneal, a relaparotomia para ligação do vaso sangrante é necessária. Caso a hemorragia seja dentro do trato gastrointestinal, há possibilidade de tratamento endoscópico. No caso de hemorragia severa tardia, o tratamento pode ser feito através da embolização ou colocação de stent após estabilização hemodinâmica adequada e com visualização da lesão. Caso essas condições não estejam presentes, é necessária relaparotomia.^{71,72}

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao processo de transição demográfica pelo qual o Brasil está passando, o envelhecimento populacional, urbanização, mudanças sociais e econômicas e a globalização impactaram o modo de viver, trabalhar e se alimentar dos brasileiros. Isso, associado ao êxito alcançado pela área da saúde em relação às doenças passíveis de prevenção por imunização, causou uma redução na mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e predomínio das doenças crônicas não transmissíveis, entre elas o câncer, que representa mais de 70% das causas de óbitos no Brasil.

O adenocarcinoma ductal de cabeça de pâncreas tema abordado no presente estudo, é uma neoplasia extremamente agressiva e de difícil tratamento. Após a realização do diagnóstico, geralmente de forma tardia, apresenta sobrevida em 5 anos de 5 a 7%. O diagnóstico precoce é um desafio para a medicina atual. Este



deve ser sempre suspeitado em pacientes com fatores de risco e apresentando perda ponderal, icterícia, dor abdominal e demais sinais e sintomas citados, sendo a TC o exame padrão ouro para o diagnóstico. Geralmente não há necessidade de biópsia caso alto grau de suspeição.

A única opção de tratamento com intenção curativa é a ressecção cirúrgica, entretanto, menos de 20% dos pacientes diagnosticados se beneficiam com o procedimento. Quando realizada e associada a quimioterapia adjuvante adequada, apresenta aumento da sobrevida em 5 anos para 20 a 25%. O acometimento venoso pelo tumor antes determinava a irressecabilidade do mesmo, entretanto, atualmente é aceitável a ressecção venosa visando alcançar ressecção R0, o que apresentou um benefício aceitável na sobrevida dos pacientes quando comparada com pacientes submetidos a formas de tratamentos paliativos. Alguns grandes centros a ressecção arterial, entretanto há pouca experiência com o procedimento, ainda sendo contraindicada a ressecção quando acometimento arterial maior que 180º ou acometimento da AMS.

O procedimento cirúrgico de escolha é a pancreatoduodenectomia. Esta pode ser realizada com ou sem a preservação do piloro, não havendo evidências de superioridade de um procedimento sobre o outro, portanto, a escolha é de acordo com a preferência do cirurgião.

REFERÊNCIAS

- 1) Iguchi E, Safgren SL, Marks DL, Olson RL, Fernandez-Zapico ME. Pancreatic Cancer, A Mis-interpreter of the Epigenetic Language. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2016; 89:575-590.
- 2) De la Cruz MSD, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and Management of Pancreatic Cancer. *American Family Physician*. 2014;89(8):626-632.
- 3) American Cancer Society. Pancreatic Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer.html>. Acesso em:01/06/17.



4) Donahue TR, Dawson DW. Leveraging Mechanisms Governing Pancreatic Tumorigenesis To Reduce Pancreatic Cancer Mortality. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(11):770-781.

5) Gharibi A, Adamian Y, Kelber JA. Cellular and molecular aspects of pancreatic cancer. *Acta Histochemica*. 2016;118(3):305-316

6) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et.al. Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients With Resected Pancreatic Cancer. *Journal of the American Medical Association*. 2013;310(14):1473-1481.

7) Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB*. 2008;10(1):58-62.

8) Helmink BA, Snyder RA, Idrees K, Merchant NB, Parikh AA. Advances in the Surgical Management of Resectable and Borderline Resectable Pancreas Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:287-310.

9) Duarte EC, Barreto SM. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. *Epidemiol Serv Saúde*. 2012;21(4):529-532.

10) Yabar CS, Winter JM. Pancreatic Cancer: A Review. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016;45:429-445.

11) Peddu P, Quaglia A, Kane PA, Karini JB. Role of imaging in the management of pancreatic mass. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009;70:12-23.



- 12) Wong JC, Lu DSK. Staging of Pancreatic Adenocarcinoma by Imaging Studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2008;6:1301-1308.
- 13) American Joint Committee on Cancer. *Cancer Pancreas staging 7th ed*. American Cancer Society; 2009. [acesso em 01 jun 2017]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/PancreasSmall.pdf>.
- 14) Cameron JL. Two Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies. *American College of Surgeons*. 2015;220(4):530-536.
- 15) Conroy T, Bachet JB, Ayav A, Huguet F, Lambert A, Caramella C, et al. Current standards and new innovative approaches for treatment of pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;57:10-22.
- 16) Mayo Foundation for Medical Education and Research. Disponível em: <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/whipple-procedure/home/ovc-20315800>.
- 17) Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions, Management, and Role of Preoperative Therapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(8):1035-1046.
- 18) Winter JM, Cameron JL, Campbell Ka, Arnold MA, Chang DC, Coleman JA, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006;10(9):1199-1211.
- 19) Kuhlmann KFD, de Castro SMM, Wesseling JG, ten Kate FJW, Offerhaus GJA, Busch ORC, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40:549-558.



- 20) Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – are we there yet? *Histopathology*. 2008;52:787-796.
- 21) Verneke CS. Resection margins in pancreatic cancer: are we entering a new era? *HPB*. 2014;16(1):1-2.
- 22) TME a. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma. 2nd edition. National Comprehensive Cancer Network.
- 23) Katz MHG, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Need for Standardization and Methods for Optimal Clinical Trial Design. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20:2787-2795.
- 24) Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary pancreatic carcinoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2:1-67.
- 25) Magge D, Zureikat A, Hogg M, Zeh III HJ. Minimally Invasive Approaches to Pancreatic Surgery. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:273-286.
- 26) Zureikat AH, Moser AJ, Boone BA, Bartlett DL, Zenati M, Zeh III JZ. 250 Robotic Pancreatic Resections: Safety and Feasibility. *Ann Surg*. 2013; 258(4):554-562.
- 27) Boone BA, Zenati M, Hogg ME, Steve J, Moser AJ, Bartlett DL, et al. Assessment of Quality Outcomes for Robotic Pancreaticoduodenectomy Identification of the Learning Curve. *Journal of the American Medical Association*. 2015; 150(5):416-422.



- 28) Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, Traverso LW, Linehan DC. Pretreatment Assessment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Expert Consensus Statement. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16:1727-1733.
- 29) Ciocchi R, Partelli S, Coratti A, Desiderio J, Parisi A, Falconi M. Current status of robotic distal pancreatectomy: A systematic review. *Surgical Oncology*. 2013;22:201-207.
- 30) Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: A consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014;156:591-600.
- 31) Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, et al. Impact of Total Lymph Node Count and Lymph Node Ratio on Staging and Survival after Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma: A Large, Population-Based Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2007; 15(1):165-174.
- 32) Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, et al. The Lymph Node Ratio is the Strongest Prognostic Factor after Resection of Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13:1337-1344.
- 33) Iqbal N, Lovegrove RE, Tilney HS, Abraham AT, Bhattacharya S, Tekkis, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of 1909 patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2009;35:79-86.
- 34) Michalsky CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Büchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in



pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *British Journal of Surgery*. 2007;94:265-273.

35) Christians K, Evans DB. Pancreaticoduodenectomy and Vascular Resection: Persistent Controversy and Current Recommendations. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16:789-791.

36) Chandrasegaram MD, Eslick GD, Lee W, Brooke-Smith ME, Padbury R, Worthley CS, et al. Anticoagulation policy after venous resection with a pancreatectomy: a systematic review. *HPB*. 2014;16:691-698.

37) Moore GE, Sako Y, Thomas LB. Radical pancreatoduodenectomy with resection and reanastomosis of the superior mesenteric vein. *Surgery*. 1951;30(3):550-553.

38) Ferreira N, Oussoultzoglou E, Fuchshuber P, Ntourakis D, Narita M, Rather M, et al. Splenic Vein-Inferior Mesenteric Vein Anastomosis to Lessen Left-Sided Portal Hypertension After Pancreaticoduodenectomy With Concomitant Vascular Resection. *Arch Surg*. 2011;146(12):1375-1381.

39) Krepline AN, Christians KK, Duelge K, Mahmoud A, Ritch P, George B, et al. Patency Rates of Portal Vein/Superior Mesenteric Vein Reconstruction After Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18(11):2016-2025.

40) Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy Combined with Superior Mesenteric Vein-Portal Vein Resection for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2012;36:884-891.

41) Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PWT, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy With Vascular Resection: Margin Status and Survival Duration. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004;8(8):935-49.



- 42) Ono Y, Matsueda K, Koga R, Takahashi Y, Arita J, Takahashi M, et al. Sinistral portal hypertension after pancreaticoduodenectomy with splenic vein ligation. *British Journal of Surgery*. 2015;102(3):219-28.
- 43) Strasberg MS, Bhalla S, Sanchez LA, Linehan DC. Pattern of Venous Collateral Development After Splenic Vein Occlusion in an Extended Whipple Procedure. *Journal Gastrointestinal Surgery*. 2011;15:2070-2079.
- 44) Porembka MR, Hawkins WG, Linehan DC, Gao F, Ma C, Brunt EM, et al. Radiologic and intraoperative detection of need of mesenteric vein resection in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB*. 2011;13:633-642.
- 45) Christians KK, Pilgrim CHC, Tsai S, Ritch P, George B, Erickson B, et al. Arterial resectin at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery*. 2014;155(5):919-926.
- 46) Kang MJ, Jang JY, Chang YR, Jung W, Kim SW. Porta vein patency after pancreatoduodenectomy for periampullary cancer. *British Journal of Surgery*. 2015;102:77-84.
- 47) Ouaïssi M, Sielezneff I, Pirro N, Bon Mardion R, Chaix JB, Merad A, et al. Therapeutic Anticoagulant Does not Modify Thromboses Rate Vein after Venous Reconstruction Following Pancreaticoduodenectomy. *Gastroenterology Research and Practice*. 2008;2008:896320.
- 48) Sgroi MD, Narayan RR, Lane JS, Demirjian A, Kabutey NK, Fujitani RM, et al. Vascular reconstruction plays an important role in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(2):475-480.
- 49) Wu W, He J, Cameron JL, Makary M, Soares K, Ahuja N, et al. The Impact of Postoperative Complications on the Administration of Adjuvant Therapy Following



Pancreaticoduodenectomy for Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(9):2873-2881.

50) Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(6):504-512.

51) Gnerlich JL, Posner MC. More Harm than Good? *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21:2817-2819.

52) Courvoisier T, Donatini G, Faure JP, Danion J, Carretier M, Richer JP. Primary versus secondary delayed gastric emptying (DGE) grades B and C of the International Study Group of Pancreatic Surgery after pancreatoduodenectomy: a retrospective analysis on a group of 132 patients. *Updates Surg*. 2015;67(3):305-309.

53) Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007;142(5):761-768.

54) Robinson JR, Marincola P, Shelton J, Merchant NB, Idrees K, Parikh AA. Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2015;17:495-501.

55) Qu H, Sun GR, Zhou SQ, He QS. Clinical risk factors of delayed gastric emptying in patients after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39:213-223.

56) El Nakeeb A, Askr W, Mahdy Y, Elgawalby A, El sorogy M, Zeied MA, et al. Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy. Risk Factors, Predictors



of Severity and Outcome. A Single Center Experience of 588 Cases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(6):1093-1100.

57) Bell R, Pandanaboyana S, Shah N, Bartlett A, Windsor JA, Smith AM. Meta-analysis of antecolic versus retrocolic gastric reconstruction after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *HPB*. 2015;17:202-208.

58) Su AP, Cao SS, Zhang Y, Zhang Z, Hu WM Tian BL. Does antecolic reconstruction for duodenojejunostomy improve delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(43):6315-6323.

59) Tran TCK, van Lanschot JJB, Bruno MJ, van Eijck CHJ. Functional Changes after Pancreatoduodenectomy: Diagnosis and Treatment. *Pancreatology*. 2009;9:729-737.

60) Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13.

61) Lai ECH, Lau SHY, Lay WY. Measures to Prevent Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy. *Arch Surg*. 2009;144(11):1074-1080.

62) Machado NO. Pancreatic Fistula after Pancreatectomy: Definitions, Risk Factors, Preventive Measures, and Management – Review. *International Journal of Surgical Oncology*. 2012;2012:602478.

63) Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk Factors and Outcomes in Postpancreaticoduodenectomy Pancreaticocutaneous Fistula. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004;8(8):951-959.



- 64) Tewari M, Hazrah P, Kumar V, Shukla HS. Options of restorative pancreaticoenteric anastomosis following pancreaticoduodenectomy: A review. *Surgical Oncology*. 2010;19:17-26.
- 65) Bassi C, Falconi M, Molinari E, Mantovani W, Butturini G, Gumbs AA, et al. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: Results of a prospective randomized trial. *Surgery*. 2003;134(5):766-771.
- 66) Orci LA, Oldani G, Berney T, Andres A, Mentha G, Morel P, et al. Systematic review and meta-analysis of fibrin sealants for patients undergoing pancreatic resection. *HPB*. 2014;16(1):3-11.
- 67) Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;4:CD008370.
- 68) Allen PJ, Gönen M, Brennan MF, Bucknor AA, Robinson LM, Pappas MM, et al. Pasireotide for Postoperative Pancreatic Fistula. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:2014-2022.
- 69) Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, Amudhan A, Rajendran S, Hyotibasud, et al. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGSPS Clinical severity grading. *HPB*. 2008;10:363-370.
- 70) Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gounna DJ, et al. Postpancreatectomy haemorrhage (PPH) – An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007;142(1):20-25.



71) Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE, Tait P, Tierris J, et al. Management of Delayed Postoperative Hemorrhage After Pancreaticoduodenectomy. Arch Surg. 2008;143(10):1001-1007.

72) Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy Hemorrhage: Diagnosis and Treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. Annals of Surgery. 2007; 246(2):269-280.

.