

INVASÃO ANGIOLINFÁTICA COMO UM FATOR PROGNÓSTICO NO ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO RESSECADO NO

Angiolymphatic invasion as a prognostic factor in resected NO pancreatic adenocarcinoma

Ricardo Vitor Silva de **ALMEIDA**, Adhemar Monteiro **PACHECO-JR**,
Rodrigo Altenfelder **SILVA**, André de **MORICZ**, Tércio de **CAMPOS**

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia de Pâncreas e Vias Biliares, Departamento de Cirurgia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, ISCMSP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

DESCRITORES - Neoplasias pancreáticas. Adenocarcinoma. Avaliação de resultados

Correspondência:

Ricardo Vitor Silva de Almeida
E-mail: ricardovsalmeida@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há.

Recebido para publicação: 13/09/2016
Aceito para publicação: 10/01/2017

HEADINGS - Pancreatic neoplasms. Adenocarcinoma. Outcome assessment.

RESUMO - Racional: Adenocarcinoma pancreático continua sendo um dos piores cânceres do aparelho digestivo. A ressecção cirúrgica é o principal objetivo quando se trata de intenção curativa. **Objetivo:** Avaliar a invasão angiolinfática como um fator prognóstico no câncer da cabeça do pâncreas ressecado pN0. **Método:** Trinta e oito pacientes foram submetidos a duodenopancreatotomia por câncer da cabeça do pâncreas. Tamanho do tumor, margens, linfonodos, estadiamento pTNM, invasão angiolinfática e perineural foram descritos nos laudos anatomopatológicos. **Resultados:** A maioria foi de mulheres. A sobrevida mediana global foi de 13 meses. Gemcitabina foi a droga de escolha para quimioterapia nos pacientes selecionados, entretanto não aumentou a sobrevida global. Pacientes com ressecção pR0 tiveram sobrevida global superior quando comparados com ressecção pR1. Dentro do grupo de pacientes com pN0, a sobrevida foi significativamente melhor no grupo de pacientes que não apresentavam invasão angiolinfática. **Conclusão:** A invasão angiolinfática da duodenopancreatotomia NO pode ser demonstrada utilizando apenas a hematoxilina-eosina e pode predizer prognóstico ruim para estes pacientes.

ABSTRACT - Background: Pancreatic adenocarcinoma remains one of the worst digestive cancers. Surgical resection is the main target when treating a patient with curative intent. **Aim:** To assess angiolymphatic invasion as a prognostic factor in resected pN0 pancreatic cancer. **Methods:** Thirty-eight patients were submitted to pancreatoduodenectomy due to head pancreatic cancer. Tumor size, margins, lymph nodes, pTNM staging, angiolymphatic and perineural invasion were described in the pathologists' reports. **Results:** Most patients were female. Overall median survival was 13 months. Gemcitabine was the regimen of choice for chemotherapy in selected patients; however, it did not improve overall survival. pR0 resection had better survival compared with pR1. Within the pN0 group, survival was significantly better in patients without angiolymphatic invasion. **Conclusion:** Angiolymphatic invasion in NO pancreatoduodenectomy can be demonstrated by the Hematoxylin-Eosin stain and may predict a poor prognosis factor for those patients.

INTRODUÇÃO

A ressecção cirúrgica continua como a única possibilidade de cura dos pacientes com adenocarcinoma da cabeça do pâncreas. Tal doença é a quarta causa de mortalidade por câncer, com sobrevida mediana de 5-8 meses, sobrevida global menor que 5% em cinco anos (considerando todos os estádios) e 20% naqueles tratados com intenção curativa¹¹. No Brasil, é responsável por 2% de todos os tipos de câncer e 4% de todas as mortes relacionadas ao câncer.

É condição rara antes dos 45 anos de idade e a maioria dos casos ocorrendo na sexta década de vida. Portanto, com o envelhecimento populacional no ocidente, sua incidência tende a aumentar em números absolutos. Mesmo após a ressecção com intenção curativa, cerca de 80% dos pacientes morrem pelo aparecimento de metástases à distância ou recorrência local²⁹. A taxa de recorrência é predeterminada pelas ressecções microscopicamente incompletas como resultado da localização anatômica do tumor e do padrão de crescimento das células cancerosas^{6,28}. Diversos fatores contribuem para prognóstico melhor ou pior nesses pacientes. Entre eles estão o tamanho do tumor, grau de diferenciação celular, acometimento linfonodal, margens/status-R e níveis de CA19.9^{21,32}.

O estadiamento do adenocarcinoma ductal pancreático foi proposto tanto pela Japanese Pancreas Society quanto pela Union for International Cancer Control, que é a mesma proposta pela American Joint Committee on Cancer. Estes sistemas de estadiamento têm a classificação TNM semelhantes. Entretanto diferem consideravelmente nos agrupamentos do estadiamento clínico¹⁰. Todos eles provaram ser pouco efetivos em prever a sobrevida global em longo prazo em relação ao adenocarcinoma pancreático ressecado, fornecendo apenas uma análise da extensão da doença².

Por isto, há necessidade de identificar fatores/variáveis que sejam determinantes na sobrevida global em longo prazo, e estes fatores estão baseados na análise histopatológica.

A invasão de células tumorais para dentro dos vasos linfáticos ou sanguíneos

(invasão angiolinfática) é crucial para o processo metastático. Esta característica é rotineiramente avaliada e descrita nos laudos anatomopatológicos utilizando apenas a hematoxilina-eosina como corantes e já demonstrou apresentar impacto clínico não apenas em tumores periampulares como colorretais, vesícula biliar, neoplasia sólida pseudopapilar, e de mama^{4,7,14,15,20}. Existem diversos estudos tratando da invasão angiolinfática como fator prognóstico nos cânceres periampulares. Todavia, a maioria deles incluíram não apenas o adenocarcinoma pancreático, mas também outros tipos de tumores, como o de colédoco distal, carcinomas da ampola hepatopancreática, tumor pseudopapilar, vesícula biliar e até mesmo tumores neuroendócrinos pancreáticos. Nenhum estudou apenas os adenocarcinoma pancreáticos pN0^{4,5,7,8,12,15,16}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a invasão angiolinfática como fator prognóstico em potencial no adenocarcinoma da cabeça do pâncreas ressecado pN0.

MÉTODOS

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob no. 05625612.4.0000.5479. É coorte retrospectiva conduzida em pacientes submetidos à duodenopancreatectomia por neoplasia da cabeça do pâncreas no Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, instituição acadêmica terciária, entre 2000 e 2013. Os dados foram prospectivamente adquiridos dos prontuários dos pacientes, resultados de exames de imagem e de laboratório, relatórios de operações, utilizando-se as definições mais atualizadas em cirurgia pancreática.

Os critérios de inclusão foram: pacientes submetidos à gastroduodenopancreatectomia e duodenopancreatectomia com preservação pilórica por adenocarcinoma pancreático; e Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 80\%$. Os critérios de exclusão foram: duodenopancreatectomia realizada por doenças benignas (pancreatite crônica, cistoadenoma seroso ou mucinoso); tumor neuroendócrino; pâncreas divisum; neoplasia sólida pseudopapilar; carcinomas de ampola hepatopancreática, colédoco distal e duodeno; doença localmente avançada ou metastática; KPS $< 80\%$; pacientes que não foram adequadamente acompanhados no pós-operatório a nível ambulatorial.

Foram analisados os aspectos populacionais (idade, gênero), tempo do início dos sintomas até o diagnóstico, níveis de bilirrubina séricos, abordagem operatória, tempo operatório, tipos de ressecção e reconstrução, complicações pós-operatórias, fistula pancreática pós-operatória, retardo de esvaziamento gástrico, estadiamento anatomopatológico, aspectos histopatológicos, terapia adjuvante, sobrevida global e causas de óbitos

Patologistas da instituição experimentados em doenças pancreáticas analisaram os espécimes cirúrgicos. Os laudos anatomopatológicos eram baseados na hematoxilina-eosina, incluíam descrição macroscópica e microscópica, tamanho do tumor, extensão da invasão, grau de diferenciação celular, avaliação das margens cirúrgicas (especialmente as margens retroperitoneal e pancreática distal), status pR (considerando pR1 < 1 mm), linfonodos, invasão angiolinfática e invasão perineural. O estadiamento pTNM era determinado de acordo com as definições da UICC. Imunoistoquímica foi utilizada para determinar a origem exata do tumor em caso de dúvida.

Quimioterapia adjuvante ou quimio-radioterapia eram baseadas em regimes à base de gencitabina e foi indicada para aqueles pacientes com status N+, status não R0 e tumores T3.

Com o objetivo de padronizar as definições de fistula pancreática pós-operatória e retardo de esvaziamento gástrico de acordo com o International Study Group in Pancreatic Surgery (ISGPS), estes dados foram prospectivamente analisados utilizando a calculadora eletrônica disponível online e disponível em <http://pancreasclub.com/calculators/isgps-calculator/>¹.

Análise estatística

Foi feita utilizando o IBM SPSS Statistics v.21[®]. O teste do chi-quadrado foi utilizado para comparações de variáveis categóricas, e a correlação de Pearson e o Mantel Cox/Log-Rank para as variáveis não categóricas. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$ e IC 95%.

RESULTADOS

Um total de 310 pacientes foi diagnosticado com câncer da cabeça do pâncreas entre 2000 e 2013. A grande maioria dos pacientes não foi submetida à cirurgia com intenção curativa, pois já apresentava doença localmente avançada ou metastática no momento do diagnóstico, de maneira que apenas 38 indivíduos puderam ser submetidos à duodenopancreatectomia e serem seguidos adequadamente no pós-operatório.

Dezesseis eram homens e 22 mulheres. A idade mediana foi de 60 anos (32-83). O principal sintoma foi icterícia com tempo mediano de 30 dias (1-180) antes do diagnóstico. A bilirrubina total mediana foi de 15,6mg/dl (0,2-38,0 mg/dl). Apenas dois indivíduos foram submetidos à drenagem biliar endoscópica antes do tratamento operatório devido ao diagnóstico inicial inconclusivo (Tabela 1).

TABELA 1 - Dados epidemiológicos dos pacientes submetidos à duodenopancreatectomia por câncer de cabeça do pâncreas

Pacientes	Incluídos	38
	Excluídos	272
	Total	310
Sexo	Masculino	16
	Feminino	22
Idade	Mediana	60 (32-83)
Icterícia		30 (0-180)
Drenagem endoscópica	Bilirrubina total (mg/dl)	15.6 (0.2-38.0)
		2
Operação	GDP	17
	DPPP	21
	Tempo	480 (345-720)
	Transfusão sanguínea (1-5 unidades)	28

GDP=gastroduodenopancreatectomia; DPPP=duodenopancreatectomia com preservação pilórica

Seis pacientes foram diagnosticadas com fistula pancreática pós-operatória de acordo com as definições do ISGPS⁸. Três apresentaram fistula grau A, dois fistula grau B e um fistula grau C. De acordo com o mesmo grupo de estudo, o retardo de esvaziamento gástrico foi diagnosticado em 33 pacientes³¹ (Tabela 2).

TABELA 2 - Dados do ISGPS - Fistula pancreática e retardo de esvaziamento gástrico

ISGPS		
Fistula pancreática	A	3
	B	2
	C	1
Retardo de esvaziamento gástrico	A	25
	B	6
	C	2

ISGPS=International Study Group in Pancreatic Surgery

Seis pacientes tinham tumores bem diferenciados, 27 moderadamente diferenciados e cinco não diferenciados. A mediana de ressecção linfonodal foi de oito linfonodos (1-23). Vinte e três tiveram status pN0 e 15 sem linfonodos comprometidos (pN0). Nove pacientes não apresentaram invasão angiolinfática nos laudos anatomopatológicos (N0ALI-). Quatorze tinham invasão angiolinfática mas sem comprometimento linfonodal

(NOALI+). Os 15 pacientes restantes apresentaram status pN+ (N+ALI+). Vinte e três pacientes foram submetidos à quimio/quimiorradioterapia adjuvante com gencitabina. Sete eram do grupo NOALI+, cinco no grupo NOALI- e 11 no grupo N+ALI+ (Tabela 3).

TABELA 3 - Estadiamento patológico

Tumor	
Tamanho (cm)	3.0 (1-15)
Diferenciação:	
Bem diferenciado	6
Moderado	27
Não diferenciado	5
pT	
T1	2
T2	9
T3	26
T4	1
Margens	
pR0	23
pR1	15
Linfonodos	
Ressecados	8 (1-23)
pN0	23
pN+	15
Invasão angiolímfática	
NOALI-	9
NOALI+	14
N+ALI+	15
Invasão perineural	
Sim	31
Não	7

A sobrevida mediana foi de 13 meses. Não houve correlação entre idade e a sobrevida global, mesmo considerando um corte de 65 anos nas curvas de Kaplan Meier/Log-Rank (p=0,448, Figura 1A). Não houve diferença estatística na sobrevida global entre os grupos de pacientes submetidos e não submetidos à quimioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante (p=0,243) (Figura 1B). Pacientes submetidos à ressecção pR1 apresentaram sobrevida global significativamente menor quando comparado ao grupo pR0, tanto na análise univariada (p=0,003) quanto bivariada (p< 0,001, Figuras 2A e 2B). Não houve correlação entre o tamanho do tumor e sobrevida global. Este estudo não demonstrou correlação entre o estadiamento pT e a ocorrência de invasão angiolímfática (p=0,972). Considerando os com status pN0 e invasão angiolímfática presente, este grupo apresentou sobrevida global significativamente menor quando comparado ao de pacientes sem invasão angiolímfática em análise univariada (p=0,021/IC 95% - 10,489-19,511) (Figura 3). Não houve diferença estatística no número de linfonodos ressecados entre estes grupos (p=0,111). A ocorrência ou não de invasão perineural não demonstrou significância estatística na sobrevida global (p=0,730). Pacientes sem complicações pós-operatórias maiores não apresentaram diferença de sobrevida (p>0,05). O tempo de evolução da icterícia e perda ponderal (mediana=7 kg) antes do tratamento operatório, tempo de internação (mediana=12 dias) e tipo de operação (GDP vs. DPPP) também não se correlacionaram com a sobrevida global.

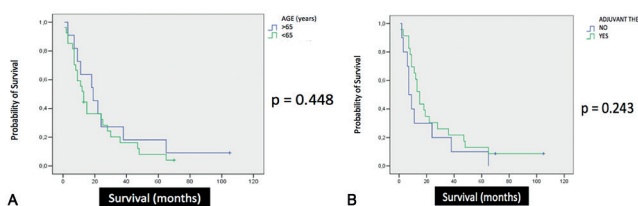


FIGURA 1 – A) Idade (corte 65 anos); B) quimioterapia adjuvante

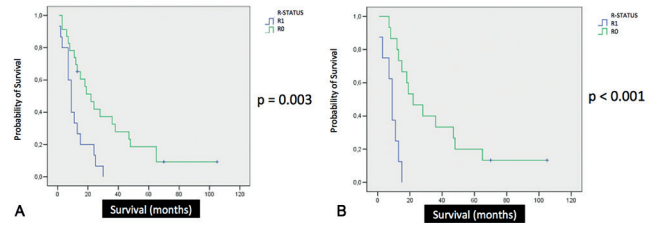


FIGURA 2 – A) Status pR (análise univariada); B) Status pR (análise bivariada)

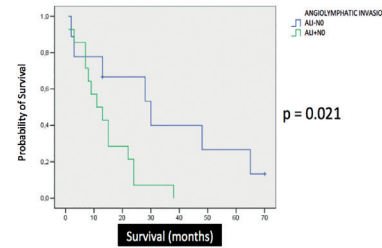


FIGURA 3 – Invasão angiolímfática em pacientes pN0

Ao final desta pesquisa, apenas três pacientes estavam vivos e considerados curados, sendo dois no grupo NOALI- e um no grupo pN+. Trinta faleceram com diagnóstico de metástases sistêmicas. De sete sem invasão angiolímfática que foram a óbito, dois morreram por pneumonia, um por neoplasia de próstata e quatro por metástases sistêmicas (hepáticas ou carcinomatose peritoneal). Todos os 14 pacientes no grupo NOALI+ faleceram e apenas um deles devido à sepse por neutropenia febril no curso da quimioterapia. Os outros 13 do grupo desenvolveram metástases peritoneais, hepática ou pulmonar. No grupo de pacientes N+ (n=15), um morreu de complicações de fratura de fêmur e os demais desenvolveram metástases sistêmicas.

DISCUSSÃO

Cerca de 90% dos tumores pancreáticos são adenocarcinomas ductais. Os autores acreditam que, uma vez que haja dano e acúmulo de mutações no material genético da célula pluripotente do pâncreas adulto, ocorre o desenvolvimento da neoplasia pancreática intra-epitelial e eventualmente a evolução para o câncer pancreático invasivo²⁹.

Os fatores de risco mais importantes incluem o gênero (um pouco mais frequente nos homens), idade, tabagismo e índice de massa corpórea¹³. Algumas síndromes genéticas também estão relacionadas com incidência maior de câncer de pâncreas, como as síndromes da polipose adenomatosa familiar, Peutz-Jeghers, câncer de mama familiar e o câncer colorretal hereditário não polipóide¹⁷. Nenhuma dessas síndromes foi detectada nos pacientes estudados.

A maioria dos cânceres pancreáticos (70–80%) está localizada na região cefálica do órgão. Tumores das regiões de corpo e cauda são quase sempre irresssecáveis, pois geralmente crescem silenciosamente²⁹, com poucos sintomas.

Diferentemente dos dados da literatura, a maioria dos pacientes estudados era de mulheres^{9,13}. Isto pode ser justificado, pois na cultura local os homens são mais resistentes a procurar assistência médica. Além disto, o tempo mediano de início da icterícia antes da operação foi 43% maior do que na literatura (30 vs. 21 dias)^{18,26}.

Na primeira década de 2000 e em sua primeira metade, a maioria das operações realizadas no serviço eram GDP. Após esse período, praticamente todos os procedimentos foram DPPP. A razão para esta mudança foi a publicação de trabalhos relevantes no início dos anos 2000 mostrando tendência de melhores resultados no pós-operatório precoce a favor da DPPP e resultados oncológicos semelhantes quando

comparados à GDP^{22,25}.

A ocorrência de fístula pancreática pós-operatória foi semelhante quando comparada à literatura⁴, de acordo com as definições do grupo de estudo internacional em fístula pancreática (ISGPF)¹, com prevalência de 15,8%. Ainda, considerando-se apenas as fístulas pancreáticas clinicamente significativas (ISGPS B ou C), a prevalência foi de 7,9%.

A grande maioria dos pacientes do estudo (n=33, 86,8%) desenvolveram algum grau de retardo de esvaziamento gástrico (de acordo com as definições do ISGPS), dado muito mais do que na literatura, cuja prevalência atinge cerca de 45% dos casos³⁰. Entretanto, 25 destes pacientes apresentaram retardo de esvaziamento gástrico grau A. Tal elevada prevalência pode ser explicada pelo protocolo de realimentação atualmente adotada pelo grupo. Todos os pacientes saíram da sala de operações com sonda nasogástrica para descompressão e sonda enteral distal para realimentação. A dieta enteral usualmente começava entre o segundo e terceiro dia de pós-operatório, remoção da sonda nasogástrica no quinto dia e início da dieta oral no sexto. Portanto, os pacientes estudados frequentemente não estavam recebendo dieta oral livre até o sétimo dia de pós-operatório.

O tamanho mediano do tumor foi de 3,0 cm, o que é 15,4% maior do que os tumores de uma das maiores casuísticas já publicadas (2,6 cm)³. A maioria dos pacientes teve ressecções pR0; entretanto, as ressecções pR1 não foram infrequentes (39,5%). A principal limitação foram a margem retroperitoneal, quando o tumor encontrava-se na superfície pancreática e, no caso do paciente com tumor T4, a ressecção completa não foi possível devido ao envolvimento exuberante da artéria hepática comum. A literatura tem demonstrado que as ressecções pR1 podem ocorrer em até 44% dos procedimentos, principalmente quando se analisa a margem retroperitoneal. Estes dados, na verdade, mostram a boa qualidade da avaliação anatomopatológica. Adicionalmente, a duodenopancreatocomia paliativa mostrou-se aceitável, com boa qualidade de vida pós-operatória e aumento da sobrevida global^{6,16}.

A maioria dos pacientes estudados apresentava tumores T3, especialmente decorrentes de invasão do ducto biliar intra-pancreático, duodeno ou tecido conjuntivo peripancreático, de acordo com o estadiamento pela UICC. Como seria esperado, a sobrevida global diminuiu com o incremento do estadiamento pT (excessão para único caso ressectado T4 que sobreviveu por 15 meses).

Em concordância com esta pesquisa, apesar de ser descrita maior morbidade nos pacientes mais idosos, as taxas de mortalidade e sobrevida global atingiram níveis aceitáveis, sem diferença significativa quando comparados aos pacientes mais jovens²³.

Apesar de ser esperado que o tamanho do tumor (e o estágio pT) influenciasse a ocorrência de invasão angioliinfática e metástase linfonodal, isto não ocorreu neste estudo, quando comparado com resultados envolvendo outros tumores abdominais como o adenocarcinoma gástrico³³. Também, os pacientes não foram submetidos à linfadenectomias estendidas²⁴.

Em divergência com outros trabalhos, em que a invasão perineural esteve estritamente correlacionada com pior sobrevida global^{15,27}, neste estudo, esta característica não se correlacionou com melhor ou pior prognóstico.

Acredita-se que pacientes com invasão angioliinfática (venosa, linfática ou ambas) submetidos à ressecção pancreática por adenocarcinoma N0 comportam-se não como sendo portadores de doença localizada, mas sistêmica, com pior sobrevida global a longo prazo. Além disto, que a invasão angioliinfática precede a metástase linfonodal regional. A maioria das referências encontradas na literatura, levando em consideração estes aspectos como fatores prognósticos, estudaram cânceres colorretais e mamários. Outros abordaram as neoplasias periampulares e pancreáticas. Todas elas corroboraram a hipótese em questão. Entretanto, nenhuma delas individualizou apenas pacientes com adenocarcinoma da cabeça do pâncreas e, mais ainda,

apenas pacientes ressecados pN0^{4,5,7,8,12,14,15,16,20}. A intenção deste trabalho foi simplificar o método e torná-lo mais acessível sem o uso de biomarcadores.

No Sistema Único de Saúde, o tratamento adequado do adenocarcinoma pancreático se torna um desafio, não apenas para os provedores de saúde, mas também para os cirurgiões e pacientes⁷. Este trabalho foi conduzido em uma das poucas instituições terciárias especializadas em doenças pancreáticas de São Paulo, Brasil. E a demanda se torna ainda maior uma vez que pacientes de outras cidades procuram o serviço. Como as vagas são limitadas, quando a maior parte dos pacientes chegava à instituição, já apresentava doença metastática, irressecável, ou não tinham condições clínicas de serem submetidos à ressecção com intenção curativa. Isto justifica que o serviço tratou um grande número de pacientes com adenocarcinoma pancreático, mas apenas 12,3% (38/310) puderam ser ressecados e adequadamente acompanhados. Os demais foram tratados paliativamente através de procedimentos endoscópicos e/ou cirúrgicos, ou morreram prematuramente.

A principal limitação desta pesquisa foi o número total de pacientes incluídos. A casuística não permitiu análise estatística mais detalhada pelo número pequeno de indivíduos em cada grupo.

CONCLUSÃO

A invasão angioliinfática no adenocarcinoma da cabeça do pâncreas ressecado pN0 foi determinante na sobrevida global. Como um método simples e acessível, deve ser encorajado em ensaios clínicos prospectivos futuros.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Brennan MF, Kattan MW, Klimstra D, Conlon K. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Annals of surgery*. 2004;240(2):293-8.
3. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Annals of surgery*. 2006;244(1):10-5.
4. Carlotto JR, Torrez FR, Gonzalez AM, Linhares MM, Trivino T, Herani-Filho B, et al. Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2016;29(2):93-6.
5. Chen JW, Bhandari M, Astill DS, Wilson TG, Kow L, Brooke-Smith M, et al. Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(2):101-8.
6. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Hergel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(6):1651-60.
7. Fernandes Ede S, Mello FT, Ribeiro-Filho J, Monte-Filho AP, Fernandes MM, Coelho RJ, et al. The Largest Western Experience with Hepatopancreatoduodenectomy: Lessons Learned with 35 Cases. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2016;29(1):17-20.
8. Helm J, Centeno BA, Coppola D, Melis M, Lloyd M, Park JY, et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer staging in resectable pancreas cancer. *Cancer*. 2009;115(18):4080-9.
9. Holly EA, Chaliha I, Bracci PM, Gautam M. Signs and symptoms of pancreatic cancer: a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2004;2(6):510-7.
10. Isaji S, Kawarada Y, Uemoto S. Classification of pancreatic cancer: comparison of Japanese and UICC classifications. *Pancreas*. 2004;28(3):231-4.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(4):225-49.
12. Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Archives of surgery*. 2006;141(8):765-9; discussion 9-70.

13. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2002;16(1):1-16.
14. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Human pathology*. 2012;43(7):965-73.
15. Namur GN, Ribeiro TC, Souto MM, Figueira ER, Bacchella T, Jureidini R. Minimally Invasive Surgery for Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2016;29(2):97-101.
16. Nikfarjam M, Warsaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Annals of surgery*. 2008;247(1):165-72.
17. Petersen GM, de Andrade M, Goggins M, Hruban RH, Bondy M, Korczak JF, et al. Pancreatic cancer genetic epidemiology consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(4):704-10.
18. Povoski SP, Karpeh MS, Jr., Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*. 1999;230(2):131-42.
19. Rau BM, Moritz K, Schuschab S, Alsfasser G, Prall F, Klar E. R1 resection in pancreatic cancer has significant impact on long-term outcome in standardized pathology modified for routine use. *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S103-11.
20. Sahoo PK, Jana D, Mandal PK, Basak S. Effect of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion on the survival pattern of breast cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(15):6287-93.
21. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Archives of surgery*. 2004;139(7):718-25; discussion 25-7.
22. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *The British journal of surgery*. 2005;92(5):547-56.
23. Sun JW, Zhang PP, Ren H, Hao JH. Pancreaticoduodenectomy and pancreaticoduodenectomy combined with superior mesenteric-portal vein resection for elderly cancer patients. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2014;13(4):428-34.
24. Tol JA, 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.
25. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Annals of surgery*. 2004;240(5):738-45.
26. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *The New England journal of medicine*. 2010;362(2):129-37.
27. van Roest MH, Gouw AS, Peeters PM, Porte RJ, Slooff MJ, Fidler V, et al. Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization. *Annals of surgery*. 2008;248(1):97-103.
28. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. 2006;93(10):1232-7.
29. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M, Cascinu S, Cunningham D, Diaz-Rubio E, et al. The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18 Suppl 7:vii1-vii10.
30. Welsch T, Borm M, Degrate L, Hinz U, Buchler MW, Wente MN. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *The British journal of surgery*. 2010;97(7):1043-50.
31. 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):761-8.
32. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2006;10(9):1199-210; discussion 210-1.
33. Zuo CH, Xie H, Liu J, Qiu XX, Lin JG, Hua X, et al. Characterization of lymph node metastasis and its clinical significance in the surgical treatment of gastric cancer. *Molecular and clinical oncology*. 2014;2(5):821-6.