

85

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA CIRURGICA
CURSO DE MEDICINA

CÂNCER DO PÂNCREAS - ANÁLISE DE 23 CASOS

Florianópolis, Maio de 1989.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA CIRURGICA
CURSO DE MEDICINA

CÂNCER DO PÂNCREAS - ANÁLISE DE 23 CASOS

NICOLAU DE AZEVEDO TEODORO*
ROMAN LEON GIEBUROWSKI JÚNIOR*

* Doutorandos da 12^a fase do curso
de graduação de medicina.

Florianópolis, Maio de 1989.

AGRADECIMENTO:

Ao professor Dr. Wilmar de Athayde Gerent , pela orientação prestada na elaboração do presente trabalho.

" A vida é curta, a arte é longa, a ocasião fugitiva, a experimentação perigosa, o raciocínio difícil: é preciso não somente fazer de modo próprio o que convém, mas ainda ser-se secundado pelo doente, pelos que os assistem, pelas coisas exteriores."

Livro I

Primeiro aforisma de Hipócrates

SUMÁRIO

RESUMO	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAL E METODO	9
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

I - RESUMO

Vinte e três casos de pacientes com câncer do pâncreas internados no Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, no período compreendido entre maio de 1980 a abril de 1989, foram avaliados retrospectivamente neste trabalho. Além disso, em 20 pacientes se obteve seguimento evolutivo até o exito letal que ocorreu em média após 74 dias do diagnóstico.

A dor abdominal, a icterícia, a perda ponderal e o acometimento hepatobiliar foram sintomas e sinais marcantes e o ultrassom abdominal o procedimento diagnóstico mais solicitado com 86,6% de positividade.

Os aspectos clínicos, exames laboratoriais e de procedimento diagnóstico, tratamento e quadro evolutivo analisados mostraram a fase tardia em que é feito diagnóstico de câncer do pâncreas em nosso meio.

II - INTRODUÇÃO

O câncer do pâncreas, tratado neste trabalho, se refere aos tumores não endócrinos deste órgão. Esta doença continua levando a um prognóstico sombrio, e não tendo sido influenciado pelos avanços nas técnicas de imagem, abordagem cirúrgicas mais agressivas e uso de quimioterapia sistêmica.⁰⁷

É notado uma elevação na incidência do câncer do pâncreas nas últimas décadas, de aproximadamente 30% desde 1930. Nós ainda o vemos como um desafio diagnóstico e terapêutico, porém paradoxalmente ele é considerado a quarta causa de morte por câncer nos E.U.A. com mais de 20.000 mortes por ano, seguindo em ordem apenas aos cânceres de pulmão, intestino grosso e da mama.^{42,39,37,33,13}

O câncer do pâncreas é o mais letal dos cânceres, com uma mortalidade anual igual a 95% de sua incidência, a qual globalmente é considerada no hemisfério ocidental como sendo de 8-10 por 100.000 e subindo para 100 por 100.000 na faixa etária superior a 75 anos.^{7,33}

A história natural da doença também é das mais desalentadoras, com uma sobrevida média desde o início dos sintomas de 10,5 meses, e de 3 meses e meio desde a obtenção de provas de inoperabilidade. A taxa de ressecabilidade na maioria das séries é de aproximadamente 15 a 20%, e a taxa de sobrevida em 5 anos é desanimadora (1 a 2%). O único fator de risco comprovado é o fumo e portanto, o desestímulo deste hábito é ainda a única medida preventiva aceitável.^{33,49}

Na análise do estado atual do câncer do pâncreas na prática médica, HURST³³ afirma que:

"A combinação de sua elevada incidência, o alto custo do diagnóstico e tratamento, e as taxas de cura reduzidas que se observam no carcinoma pancreático obrigam a uma cuidadosa avaliação do que se considera práticas "standards" para seu diagnóstico e tratamento."

Os autores se propõem, neste trabalho retrospectivo, analisar os dados clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos obtidos, comparando-os com os da literatura pesquisada e realizando extensa e atualizada revisão bibliográfica.

III - MATERIAL E MÉTODO

No período compreendido entre maio de 1980 e abril de 1989, vinte e três pacientes internaram no hospital universitário com diagnóstico de câncer do pâncreas, tendo se considerado no presente estudo apenas os tumores não endócrinos, quer tenham os pacientes se submetido a tratamento clínico e/ou cirúrgico, curativo ou paliativo.

Foi realizado seguimento dos casos por meio de contato com seus familiares, visto que nenhum dos pacientes referidos no estudo se encontrava vivo no presente. Desta forma perdeu-se o seguimento evolutivo pós alta hospitalar de apenas 3 pacientes.

Foram excluídos do trabalho 4 casos com diagnóstico de câncer do pâncreas obtido no serviço de arquivo médico do hospital universitário. Em 3 casos não havia qualquer dado semiológico, laboratorial ou de procedimento diagnóstico sugestivo de câncer do pâncreas. O 4º caso excluído foi o de um paciente já operado no hospital geral governador Celso Ramos (HGCR) e internado no HU com diagnóstico e ultrasonografia sugestivos de câncer do pâncreas, porém em revisão do prontuário do HGCR se encontrou laudo anátomo-patológico de câncer gástrico.

Na avaliação dos pacientes, foram analisados os seguintes dados:

- 1 - Incidência da enfermidade conforme o sexo e cor.
 - 2 - Faixa etária por ocasião da formulação diagnóstica.
- Para tanto, as idades foram divididas em <40 anos,

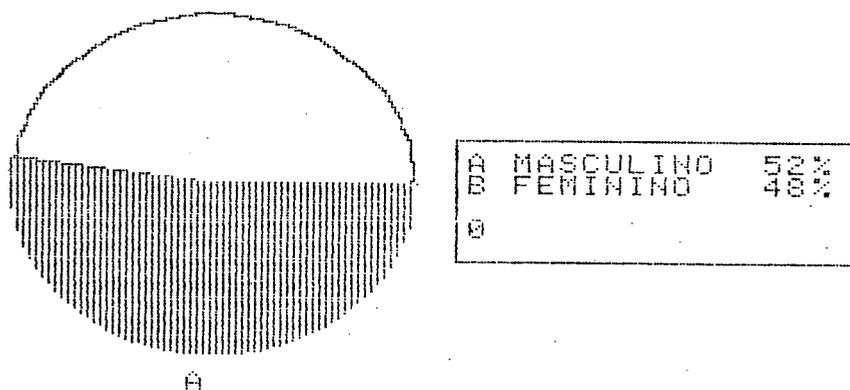
40-59, 60-69, 70-79 e > 80 anos.

- 3 - Procedência e profissão.
- 4 - Fatores associados, levando em consideração o fumo, diabetes prévio e o alcoolismo.
- 5 - Aspectos clínicos de natureza objetiva e subjetiva, obtidos por meio da história e exame físico contidos no prontuário.
- 6 - Exames laboratoriais mais frequentemente solicitados e os que com maior frequência apresentaram alterações.
- 7 - Procedimentos diagnósticos realizados e frequência de positividade.
- 8 - Sítio de localização tumoral no pâncreas.
- 9 - Invasão tumoral por contiguidade, canalicular ou por implantes.
- 10 - Procedimentos cirúrgicos realizados e complicações intra e pós operatórias.
- 11 - Evolução apresentada pelo paciente desde o início de uma sintomatologia até o dia do óbito, se considerando como datas de referência as do início dos sintomas, data de internação, do diagnóstico, da realização da cirurgia, do óbito e da alta hospitalar.

IV - RESULTADOS

Dos 23 pacientes, 12 eram do sexo masculino e 11 do sexo feminino (52,2% e 47,8% respectivamente), determinando uma proporção de 1:0,9. Como mostra o gráfico número 01.

GRAF. 01 - CA DO PANCREAS - DIST. CF SEXO *



FONTE: HU FPOLIS-SC. MAI/88-ABR/89

Em relação à raça, 20 pacientes eram brancos, 2 pardos e 1 amarelo.

Tabela nº 1: Distribuição conforme grupos raciais do câncer do pâncreas.

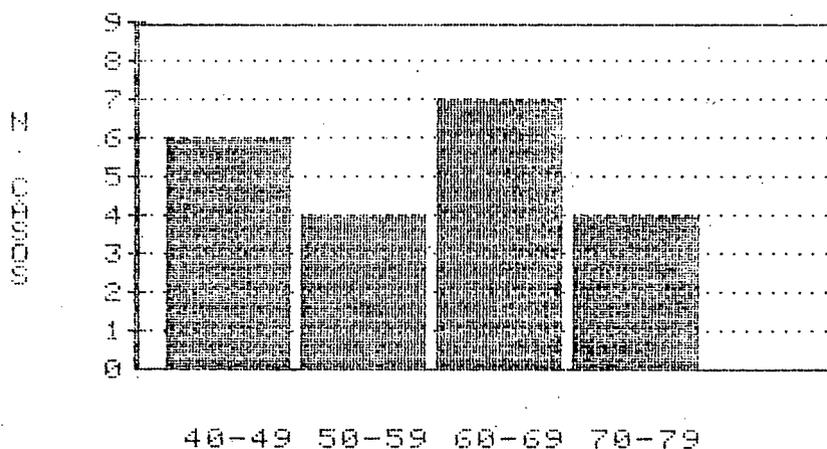
GRUPO RACIAL	Nº DE CASOS	%*
Branços	20	86,9
Pardos	2	8,7
Amarelos	1	4,3

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

*: Percentagem em relação aos 23 casos de câncer do pâncreas.

A representação esquemática vista abaixo ilustra a frequência do câncer do pâncreas segundo a faixa etária, que variou de 35 a 84 anos com uma média aritmética de ≈ 60 anos e estando representado por apenas 1 paciente com faixa etária inferior a 40 anos e outro com idade superior a 80 anos.

GRAF. 02-FREQUENCIA CF. FAIXA ETARIA *



FONTE: HU FPOLIS-SC, MAI/80-ABR/89

Quanto à procedência e profissão do paciente não houve estatisticamente nenhuma atividade profissional específica que pudesse ser relacionada como fator de risco, bem como não houve predominância local de casos em municípios ou regiões do estado.

Os possíveis fatores associados encontrados foram o fumo em 12 pacientes (52,2%), o diabetes em 6 pacientes (26%) e o alcoolismo também em 6 pacientes (26%).

Tabela 2: Fatores associados ao câncer do pâncreas.

FATOR	Nº DE CASOS	%*
Fumo	12	52,2
Diabetes	6	26,0
Alcoolismo	6	26,0

Fonte: Hospital Universitário - Fpolis maio/80 - Abril/89

*: Percentagem em relação aos 23 casos de câncer do pâncreas

Dos aspectos clínicos de natureza subjetiva os mais frequentemente encontrados, nos 23 prontuários pesquisados, foram a dor abdominal (100%), a colúria (78,2%), a astenia (65,2%), a anorexia (60,8%) e o prurido juntamente a acolia fecal, ambos representados por 47,8% dos casos. Os demais sintomas e a caracterização da dor abdominal são demonstrados nas tabelas números 03, 04, 05, 06 e 07.

Tabela 3: Aspectos clínicos subjetivos do câncer do Pâncreas nos 23 casos analisados.

QUADRO CLÍNICO	POSITIVIDADE		NEGATIVIDADE		NÃO/ RELATADO	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Dor abdominal	23	100	0	0	0	0
Colúria	18	78,2	1	4,3	4	17,4
Astenia	15	65,2	0	0	8	34,7
Anorexia	14	60,8	5	21,7	4	17,4
Acolia fecal	11	47,8	6	26	6	26
Prurido	11	47,8	3	13	9	39,1
Dor dorsolombar	10	43,4	5	21,7	8	34,7
Diarréia	6	26	4	17,4	14	60,8
Dist. emocionais	5	21,7	0	0	13	56,5
Melina	1	4,3	15	65,2	7	30,4
Esteatoneia	1	4,3	7	30,4	15	65,2
Dor óssea	1	4,3	8	34,7	14	60,8

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

Tabela 4: Caracterização da dor abdominal nos pacientes com câncer do pâncreas quanto a sua localização no abdome.

LOCAL	Nº DE CASOS	%
Epigástrico	5	21,7
Andar superior	4	17,4
Hip. Direito e epigástrico	4	17,4
Hip. Direito	3	13
Outros	4	17,4
Não relatado	3	13

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

Tabela 5: Caracterização da dor abdominal nos pacientes com câncer do pâncreas quanto a sua irradiação.

SITIO DE IRRADIAÇÃO	Nº DE CASOS	%
Região lombar	9	39,1
Hipocôndrio direito	1	4,3
Hipocôndrio esquerdo	1	4,3
Não relatado	12	52,2

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

Tabela 6: Caracterização da dor abdominal nos pacientes com câncer do Pâncreas quanto a sua progressão de intensidade.

AUMENTO PROGRESSIVO DE INTENSIDADE	Nº DE CASOS	%
Presente	6	26,0
Ausente	2	8,7
Não relatado	15	65,2

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

Tabela 7: Caracterização da dor abdominal nos pacientes com Câncer do pâncreas quanto ao seu caráter.

CARÁTER DA DOR	Nº DE CASOS	%
Cólica	7	30,4
Contínua	4	17,4
Queimor	3	13
Fisgada	3	13
Outros	3	13
Não relatados	3	13

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

As manifestações clínicas de natureza objetiva estão representadas na tabela número 08 e se apresentaram principalmente através dos seguintes sinais: Perda ponderal (95,6%), icterícia (91,3%), dor a palpação (73,9%) e hepatomegalia (69,5%).

Na tabela número 09 estão melhor demonstrados os aspectos da perda ponderal.

O grau de icterícia encontrado está representado no gráfico número 3.

Tabela 8: Aspectos clínicos objetivos do câncer do pâncreas nos 23 casos analisados.

QUADRO CLÍNICO	POSITIVIDADE		NEGATIVIDADE		NÃO RELATADO	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Perda ponderal	22	95,6	1	4,3	0	0
Icterícia	21	91,3	2	8,7	0	0
Dor a palpação	17	73,9	3	13	3	13
Hepatomegalia	16	69,5	7	30,4	0	0
Massa palpável	10	43,4	13	56,5	0	0
Couvoisie-Terrier	8	34,7	14	60,8	1	4,3
Ascite	8	34,7	14	60,8	1	4,3
Esplenomegalia	4	17,4	18	78,2	1	4,3
Dercime pleural	1	4,3	14	60,8	8	34,7
Gânglio de Wirchow	1	4,3	13	56,5	9	39,1
Tromboflebite	1	4,3	5	21,7	17	73,9

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

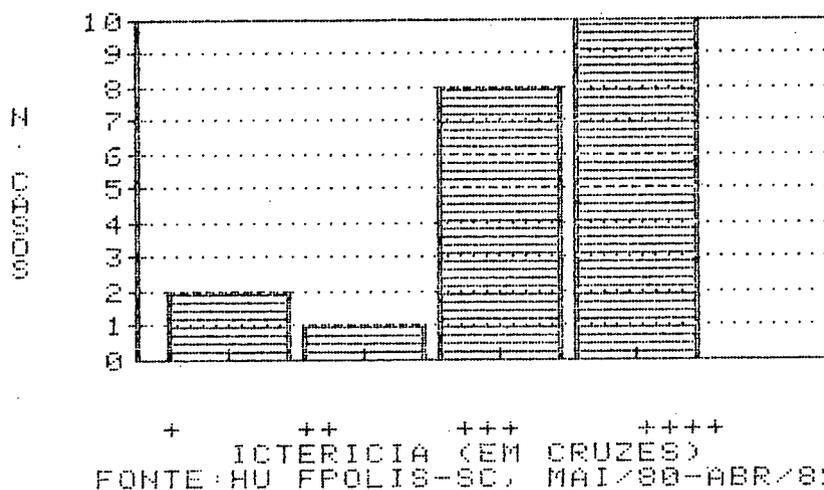
Tabela 9: Grau de perda ponderal no câncer do pâncreas.

GRAU DE PERDA PONDERAL	Nº DE CASOS	% *
Mais de 10% do peso corporal	14	60,8
Menos de 10% do peso corporal	8	34,7
Sem perda ponderal	1	4,3

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

*: Percentagem em relação aos 23 casos de câncer do pâncreas.

GRAF. 03-REPR. FREQUEN. GRAU DE ICTERICIA



Na análise do quadro laboratorial, constatou-se que exames como o hemograma, dosagem de bilirrubinas e transaminases foram solicitados em todos os pacientes, seguido pela glicemia e fosfatase alcalina em 22 pacientes e a uréia e creatinina em 21. Dentre os exames solicitados os que mais frequentemente mostraram alterações foram: gama GT (100%), bilirrubinas (86,9%) e transaminases (78,2%).

Tabela 10: Relação dos exames laboratoriais mais solicitados e alterações mais encontradas.

EXAMES	Nº DE SOLI TAÇÕES	%*	Nº DE ALTE RAÇÕES	%**
Bilirrubinas	23	100	20	86,9
Transaminose (TGO)	23	100	18	78,2
Transaminose (TGP)	23	100	18	78,2
Hematócrito	23	100	13	56,5
Hemoglobina	23	100	16	69,5
Fosfatase alcalina	22	95,6	12	54,5
Glicemia	22	95,6	8	36,3
Creatinina	21	91,3	10	47,6
Uréia	21	91,3	5	23,8
TAP	19	82,6	8	42,1
Gama GT	14	60,8	14	100
Proteína total	11	47,8	5	45,4
Amilase	10	43,4	3	30
Lipase	3	13	1	33,3

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril-89

* : Percentagem em relação aos 23 casos de câncer do pâncreas.

** : Percentagem em relação ao número de exames solicitados.

Os procedimentos diagnósticos foram pouco utilizados nos pacientes do presente trabalho e entre eles o ultrassom foi o mais solicitado levando a uma positividade de 86,6%. Os outros exames solicitados também estão demonstrados na tabela 11.

Tabela 11: Procedimentos diagnósticos utilizados nesta série.

PROCEDIMENTO DIAGNÓSTICO	Nº DE SOLICITAÇÃO	%*	Nº DE ALTERAÇÕES	%**
Ultrassom Abdominal	15	65,2	13	86,6
Seriografia E.G.D.	7	30,4	3	42,8
Endoscopia digestiva alta	5	21,7	3	60
Laparoscopia	3	13	3	100
Colangiografia retrograda	3	13	1	33,3
Estudo por radioisótopos	2	8,7	2	100
Biópsia hepática	2	8,7	2	100
Colangiografia transpa- rictohepática	2	8,7	1	50
Biópsia parcutânea	1	4,3	1	100
Tomografia computadori- zada	1	4,3	1	100

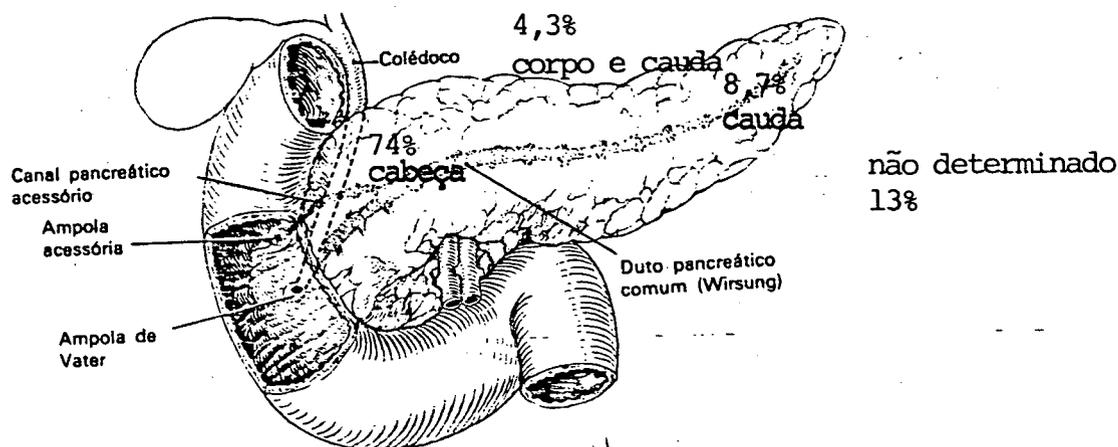
Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

* : Percentagem em relação aos 23 casos de câncer do pâncreas.

** : Percentagem em relação ao número de solicitações.

Como já era esperado, o sítio de localização tumoral se fez principalmente na cabeça do pâncreas, representado por 17 pacientes (74%), seguido da cauda em dois pacientes (8,7%) e de corpo e cauda em 1 paciente (4,3%).

Figura 1: Sítio de localização tumoral do câncer do pâncreas.



Quinze pacientes foram submetidos a terapêutica de natureza cirúrgica, tendo sido a anastomose biliodigestiva a modalidade a mais praticada, sendo representada em 8 casos (34,7% do total de pacientes), seguido pela laparotomia exploradora em 4 pacientes, e as cirurgias de alcoolização do plexo celiaco, gastroenteroanastomose e duodenopancreatectomia feitas cada uma em 1 paciente apenas. Tabela número 12.

Tabela 12: Procedimentos cirúrgicos realizados em 15 pacientes com câncer do pâncreas.

CIRURGIA REALIZADA	Nº	%*
Anastomose Bilio-digestiva	8	53,3
Laparotomia exploradora	4	26,6
Gastroenteroanastomose	1	6,6
Alcoolismo do plexo celiaco	1	6,6
Duodenopancreatectomia	1	6,6

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

*: Percentagem em relação aos 15 pacientes que realizaram terapêutica cirúrgica.

Houve 12 sítios invadidos por disseminação tumoral por contiguidade, eles estão demonstrados na tabela número 13. Já as metástases ocorridas por via hepática, linfática ou por implantes cavitários ocorreram por 21 vezes e estão detalhadas na tabela número 14.

Tabela 13: Sítios de invasão tumoral por contiguidade encontrados nos 23 casos de câncer do pâncreas.

LOCAL	Nº	%
Duodeno	5	21,7
Veia porta	2	8,6
Estômago	2	8,6
Colo transverso	1	4,3
Veia cava	1	4,3
Art. Mesentérica superior	1	4,3

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

Tabela 14: Metastases do câncer do pâncreas por via hemática, linfática ou implantes cavitários.

LOCAL	Nº	%*
Hepática	9	39,1
Linfonodal	8	34,7
Implante peritonal	3	13
Implante em fundo de saco	1	4,3

Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

*: Percentagem em relação aos 23 casos de câncer do pâncreas

Não houve mortalidade durante o ato operatório, havendo no entanto 9 pacientes com complicações pós operatórias que são detalhadas na tabela número 15.

Tabela 15: Complicações pós operatórias da cirurgia para o câncer do pâncreas ocorridas nos 15 pacientes operados em nossa série.

COMPLICAÇÃO	Nº	%*
Hemorragia digestiva alta	3	20
Fístula anastomótica	1	6,6
Fístula pancreática	1	6,6
Insuf. respiratória	1	6,6
Arritmia cardíaca	1	6,6
Diarréia de difícil controle	1	6,6

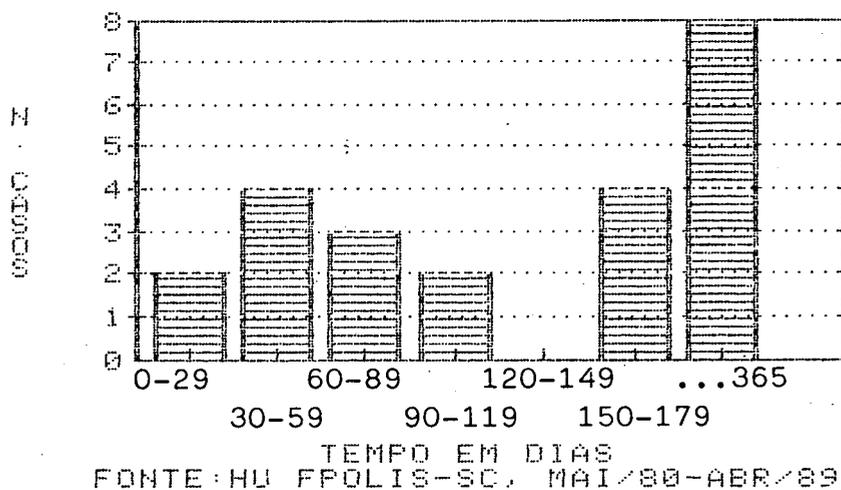
Fonte: Hospital Universitário - Florianópolis maio/80-Abril/89

*: Percentagem em relação aos 15 pacientes operados.

Os gráficos que se seguem são representativos da evolução apresentada pelos pacientes desde o início de sua sintomatologia clínica até o dia do óbito nos casos em que foi possível.

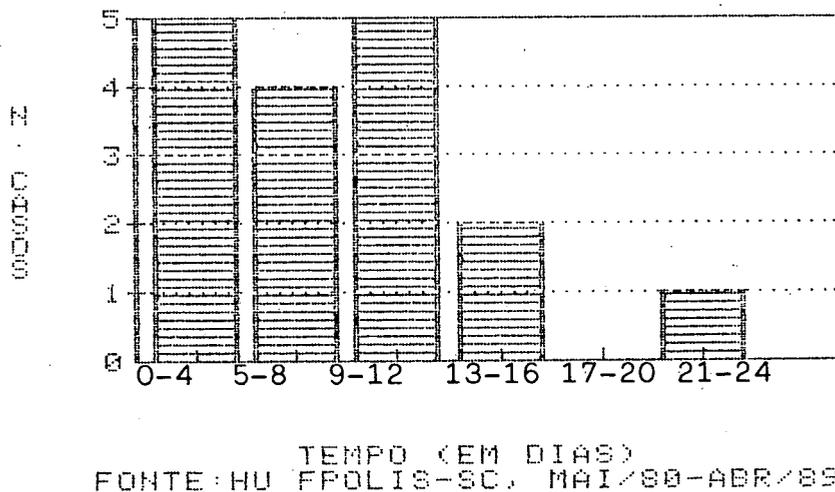
vel obtenção desta data. As datas de referência consideradas foram as do início dos sintomas, data da internação, do diagnóstico, da realização de cirurgia, do óbito e da alta hospitalar.

GRAF. 04 - INICIO DOS SINTOMAS ATE INT. 0



* Este período variou de 10 a 365 dias com uma média aritmética de aproximadamente 175 dias.

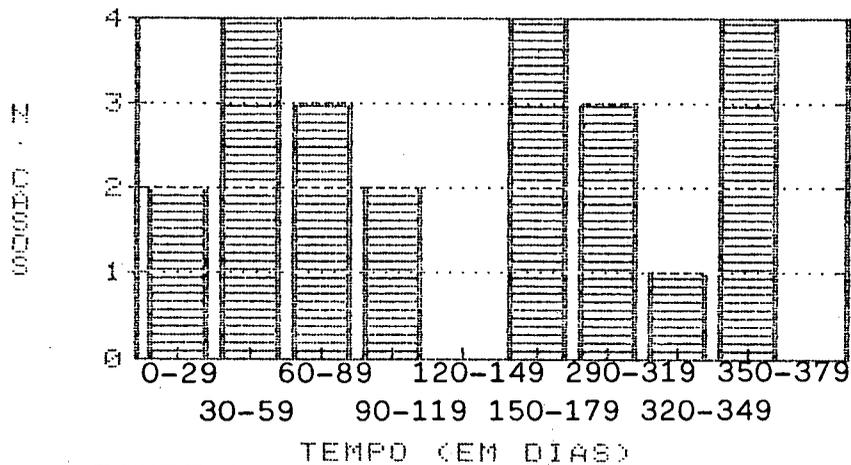
GRAF. 05 - INTERN. ATE DIAGN. DEFINITIVO 0



* Deve ser notado que seis pacientes já internaram no HU com diagnóstico de câncer do pâncreas estabelecido em outros serviços, tendo sido estes diagnósticos firmados entre 5 a 90 dias antes de sua internação no hospital universitário e com uma média de aproximadamente 35 dias.

Dos 17 pacientes internados sem diagnóstico estabelecido a confirmação diagnóstica se fez em aproximadamente 8 dias em média, 3 pacientes obtiveram confirmação diagnóstica já no dia de internação e a maior demora diagnóstica foi de 22 dias após a internação.

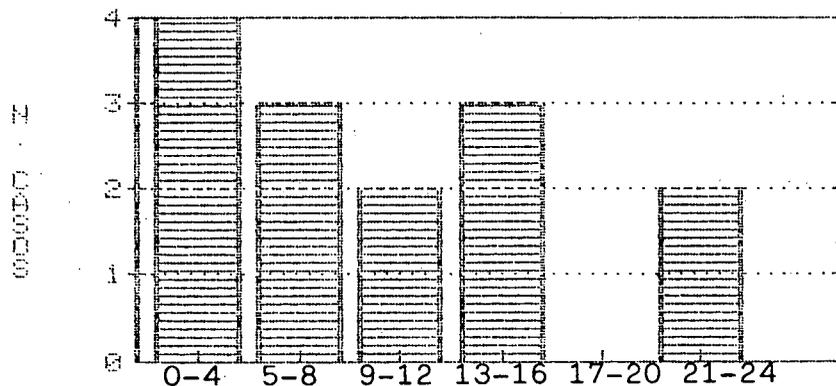
GRAF. 06- INICIO SINT. CLINICA-DIAGN. *



FONTE: HU FPOLIS-SC, MAI/88-ABR/89

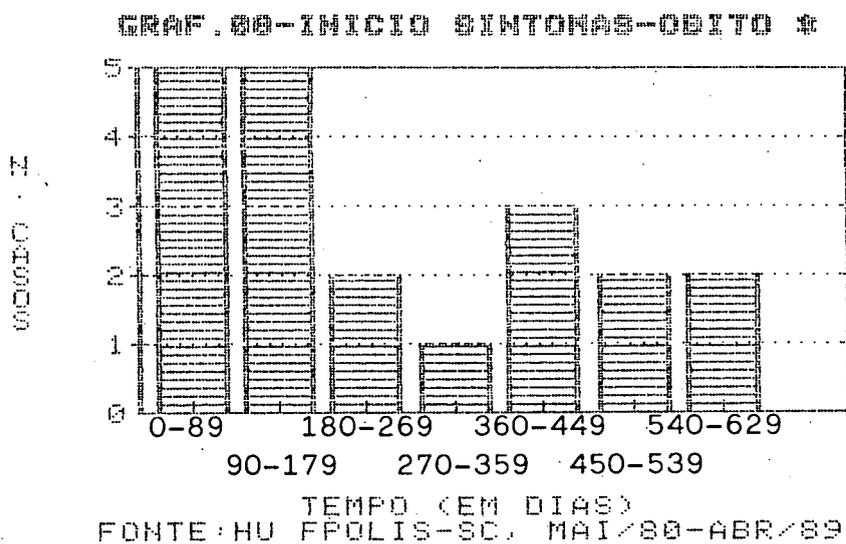
*Este período variou de 22 a 372 dias, obtendo-se uma média aritmética de aproximadamente 173 dias.

GRAF. 07- DIAGN. ATE A CIRURGIA *



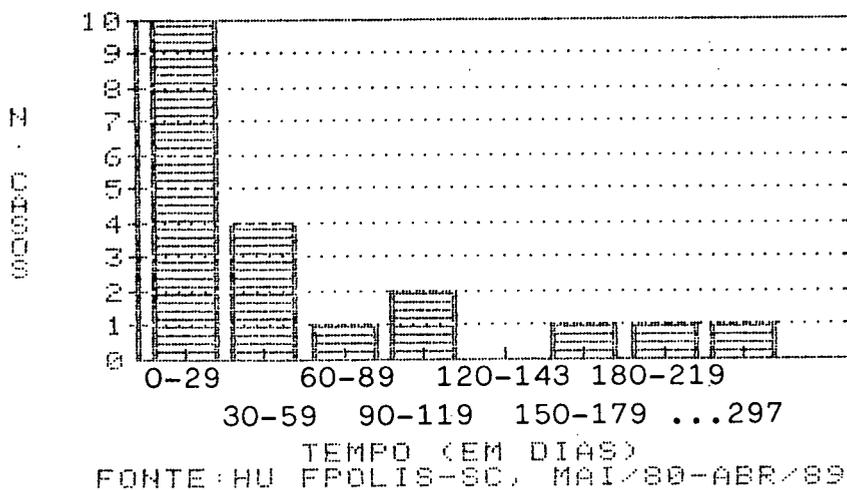
FONTE: HU FPOLIS-SC, MAI/88-ABR/89

* Dos 15 pacientes submetidos a internação cirúrgica, o prazo médio de realização da cirurgia foi de 9 dias, sendo que 3 diagnósticos foram firmados intraoperatóriamente e um paciente foi excluído desta estatística por ter se recusado a ser operado em sua primeira internação e só se submetendo ao procedimento indicado após decorridos 98 dias do diagnóstico inicial.



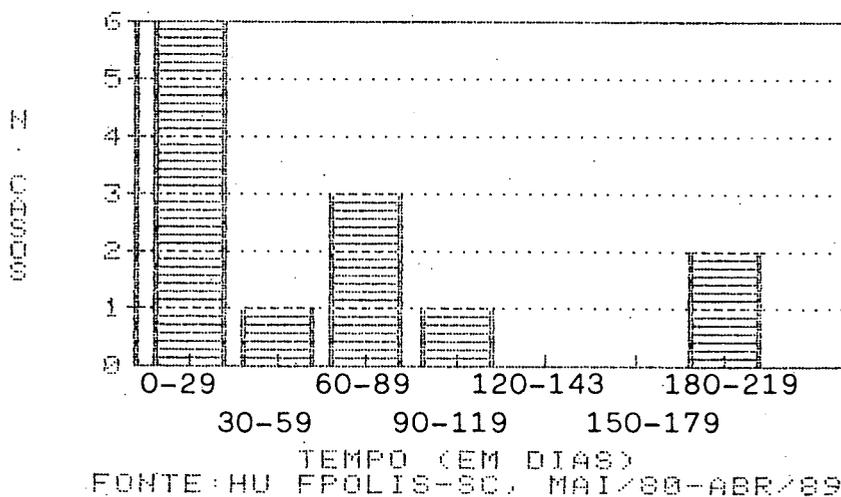
* O tempo médio decorrido do início dos sintomas ao dia do óbito nos 20 pacientes em que se obteve o seguimento até a data do falecimento foi de aproximadamente 247 dias, sendo que o limite inferior foi de 35 dias e o superior de 572 dias.

GRAF. 09-DIAGN. DEFINITIVO-OBITO *

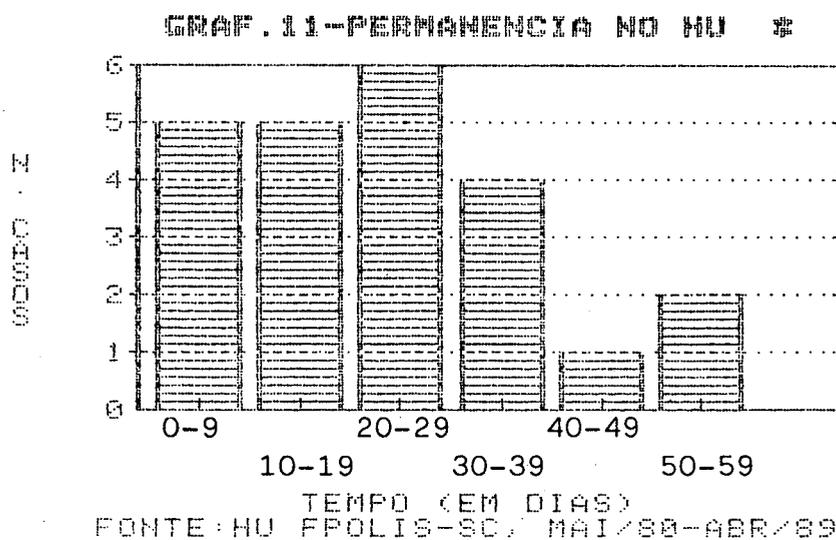


* Após obtido o diagnóstico, o êxito letal dos pacientes operados e não operados ocorreu em média em 74 dias, sendo que a menor sobrevivida foi de 4 dias e a maior de 297 dias.

GRAF. 10-TEMPO ENTRE CIRURGIA E OBITO *



* Dos 15 pacientes operados, em 2 não se obteve seguimento. Os 13 pacientes restantes tiveram uma sobrevida média após o ato cirúrgico de aproximadamente 62 dias, com um mínimo de 6 e máximo de 195 dias.



* Dez pacientes obtiveram êxito letal durante seu período de internação e 13 receberam alta com orientação de acompanhamento ambulatorial; a soma do tempo de permanência hospitalar destes pacientes é de 485 dias com uma média de 21 dias de internação. O menor período de internação foi de 5 dias e o maior de 51 dias.

V - DISCUSSÃO

A presente discussão faz uma análise dos principais aspectos do câncer do pâncreas em pacientes atendidos no Hospital Universitário no período de maio de 1980 a abril de 1989. Faz ainda uma revisão bibliográfica mostrando os mais modernos métodos diagnósticos e terapêuticos, e comparando os achados da literatura internacional com os dados obtidos e obedecendo na sua análise a mesma ordem em que foram apresentados os resultados.

Incidência

O câncer do pâncreas incide segundo a maioria dos autores com maior frequência no sexo masculino, numa proporção de 1,06 a 1,3:1,^{07,14,42} dados estes confirmados pela nossa amostragem, onde tivemos 12 homens (52,5%) e 11 mulheres (47,8%), levando a uma proporção de 1,09:1. A idade dos pacientes variou de 35 a 84 anos, com uma média de 60 anos. Houve apenas um paciente com menos de 40 anos de idade, o que ocorre em apenas 8,1% dos casos.³⁹ A média de idades varia de 60 a 75 anos na literatura pesquisada.^{07,14,21,25,37}

Em relação a raça, quase a totalidade dos pacientes eram brancos, com 20 casos (86,9%), dois eram pardos (8,6) e um era amarelo (4,3%). Um predomínio da raça branca é descrito na literatura por BIRGIR GUDJONSSON¹⁴ onde encontrou: brancos 92%, negro 6%, e 2% de outras raças. A população de nosso estado compõe-se em sua grande maioria de brancos, com apenas 2,07% de negros (IBGE-1980) o que talvez justifique essa ausên

cia da raça negra em nossa amostragem. Há trabalhos que citam a raça negra com maior incidência de câncer de pâncreas.⁵⁴

Fatores Associados

A etiologia do câncer do pâncreas ainda é desconhecida. Muitos fatores associados são citados pela literatura, destacando-se o tabagismo^{39,54} que seguindo os autores apresentam duas vezes mais esta doença do que os indivíduos não fumantes.³⁹ No nosso estudo, 12 pacientes eram tabagistas crônicos (52,1%). Há também ligação discreta com urbanização, carcinógenos ocupacionais, café e álcool.^{39,54} Estudos de pancreatografia retrógrada demonstraram que na gênese da dor em abdome superior onde não se sabe a causa em alcoólatras, havia alta incidência de pancreatite crônica e em não alcoólatras havia câncer do pâncreas em aproximadamente 10%.⁰¹ Na nossa casuística dos 18 pacientes onde foi inquirido o uso de álcool, apenas 6 (33,3%) referiram seu uso de maneira crônica. Não foi questionado a nenhum dos 23 pacientes quanto a pancreatite prévia. Não houve quanto a procedência e atividade profissional nenhuma relação específica que pudesse ser relacionada como fator de risco para câncer de pâncreas.

Litiase vesical, pancreatite crônica e diabetes provavelmente conferem um aumento nos riscos de câncer do pâncreas^{03,54}. Estudos clínicos sugerem que o diabetes mellitus pode predispor o desenvolvimento de câncer de pâncreas⁰³. A instalação recente de diabetes é reportada em 1/3 dos pacientes com câncer do pâncreas e isso pode oferecer uma chave para o diagnóstico precoce. Do mesmo modo um repentino incremento no requerimento de insulina pode aumentar a suspeita de câncer em diabéticos⁵⁴. Dos 13 pacientes onde foi questionado a diabetes, 46,1% tinham diabetes antes do diagnóstico de câncer e 3 dos 10 pacientes que não haviam sido inquiridos da diabetes na internação tinham hiperglicemia, portanto 39,1% dos pacientes tinham glicemias alteradas. ↴

Existe uma frequência estatisticamente mais significativa de câncer gastrointestinal nos pacientes submetidos a cole

cistectomia do que na população geral. Há acumulação estatisticamente significativa de câncer de vias biliares e pâncreas nos pacientes colecistectomizados em até 10 anos antes do diagnóstico de câncer, 96% foram operados por doença orgânica da vesícula. Parece que os sintomas de câncer gastrointestinal superior e especialmente o das vias biliares e pâncreas podem ser interpretados como colepatia e isto pode ocorrer igualmente quando está presente a doença orgânica da vesícula.²⁰

A colecistoquinina (CCK) parece promover um fator de crescimento que pode estimular o crescimento normal, adaptativo e neoplásico do pâncreas. Como este fator, é esperado que outros hormônios sejam identificados com o mesmo poder. Os fenômenos adaptativos (hipertrofia e hiperplasia) são difusos e reversíveis, respondendo ao estímulo do fator de crescimento pancreático.²⁷ A derivação crônica do suco biliar e pancreático estimula o crescimento pancreático, e mantém a CCK plasmática elevada.³⁰

A ocorrência de câncer de pâncreas em vários componentes de uma família tem sido descrita, isto sugere uma possível hereditariedade, um fator nutricional, ambiental domiciliar de risco ou a possibilidade de envolvimento de genes no desenvolvimento deste câncer entre os membros de uma mesma família¹².

Estudos demonstram que lesões hiperplásicas das células acinares dos ratos e humanos tem um complemento genético alterado e sugerem que eles provavelmente são lesões precursoras para neoplasia de células acinares⁴⁷.

Aspectos Clínicos

Infelizmente os primeiros sintomas do câncer do pâncreas não são bem específicos. Anorexia, perda de peso, mudança nos hábitos intestinais (empachamento e flatulência) e desconforto epigástrico são os mais frequentes^{14,54}.

Na dependência de sua localização e de sua extensão, comprometendo ou não órgãos vizinhos, aparecem os sintomas e sinais sugestivos dessa doença: dor abdominal superior (84%), dorsal (31%), icterícia de padrão obstrutivo (73%), prurido,

náuseas e vômitos, hepatomegalia, massa abdominal e distúrbios emocionais (depressão e ansiedade)^{14,39,42,54}. A dor abdominal é o mais importante sintoma do câncer do pâncreas aparecendo em 71 a 84% dos casos^{14,39,42}.

Quando existe dor no epigástrico, essa deve ser considerada conjuntamente com outros sintomas como irradiação lombar e intensidade de progressão crescente, para se chegar a suspeita de câncer do pâncreas³⁹.

Dentre os nossos 23 pacientes, todos tiveram dor abdominal, sendo que em 16 (69,5%) a dor acometeu o andar superior do abdome, sendo referida mais freqüentemente no epigástrico e hipocôndrio direito. A dor foi mais comumente referida como caráter em cólica em 7 casos (30,4%), contínua em 4 (17,4%) e queimor e fisgada, ambas com 3 casos (13,0%). Dor severa com irradiação posterior (costas) usualmente significa que não será possível ressecar o tumor⁵⁴. A irradiação lombar foi citada em 9 pacientes (39,1%). A presença de dor lombar foi citada em 10 pacientes dos quinze onde foi inquerida, dando um percentual de 66,6%. O aumento progressivo foi referido em 6 pacientes (26,0%).

Quando a icterícia se constitui a queixa principal do doente, sendo de caráter obstrutivo ou não, esta sempre deverá ser investigada³⁹. A icterícia foi positiva em 21 pacientes (91,3%), sendo que 18 pacientes foram classificados como tendo mais de 3 cruzes em quatro (78,2%), cursando o paciente com acolia fecal em 11 entre os 17 onde esta foi questionada, dando um percentual de 64,7%. Colúria foi referida em 18 pacientes entre os 19 onde foi inquerida (94,7%). O prurido foi referido em 11 pacientes (84,6%). Essas percentagens são superiores as das referidos na literatura, onde a icterícia, colúria, prurido e acolia fecal aparecem respectivamente em 73%, 70%, 41%². Os sintomas inespecíficos foram muito referidos, anorexia foi queixa em 14 pacientes entre os 19 questionados, perfazendo 73,7%. Astenia foi referida nos 15 pacientes onde foi inquerida (100%). Esses dados são superiores aos da literatura pesquisada, onde encontramos 31 e 30% respectivamente³⁹.

A dor à palpação foi percebida em 17 pacientes entre os 20 onde foi pesquisada (85%), sendo que a região mais frequente foi o hipocôndrio direito.

A perda de peso foi referida em 22 pacientes (95,6%), sendo que 14 tinham perda de mais de 10% do peso corporal (60,8%). Esses dados são superiores aos encontrados na literatura, onde o autor cita 83% de queixa de perda de peso, sendo a média de perda de 9 kg⁴².

Distúrbios emocionais foram relatados em 5 pacientes e os distúrbios mais frequentes foram insônia, e histeria.

Frequentemente palpasse tumoração em abdome superior, geralmente epigástrica, podendo chegar aos hipocôndrios. Quando a tumoração é palpável a doença já atingiu fase adiantada de desenvolvimento³⁹. Em nossos pacientes, massa abdominal foi palpada em 13 pacientes (56,5%).

A hepatomegalia é achado frequente de exame físico dos pacientes com câncer de pâncreas, e ocorre por conta da estase biliar ou por metástases que se assestam no fígado³⁹. Esse sinal foi um achado comum em nossa casuística, onde 16 pacientes apresentaram (69,5%).

O sinal de Couvoisier-Terrier (vesícula biliar palpável) é um sinal sugestivo de obstrução das vias biliares por tumor. A vesícula foi palpada em torno de 50% dos pacientes³⁹. Este achado ocorreu em 8 dos nossos pacientes entre os 22 onde este sinal foi pesquisado (36,3%).

A ascite é um sinal que aparece tardiamente na evolução da doença e que pode se dever a implantação de células cancerosas no peritônio ou ao bloqueio linfático por disseminação do tumor³⁹. A ascite foi encontrada em 8 pacientes (36,3%).

Entre os outros achados de exame físico destaca-se por sua importância a tromboflebite migratória, que quando aparece pode ser traço importante para diagnóstico de câncer de pâncreas⁵⁴. Este sinal apareceu em apenas um paciente entre os cinco onde foi questionado (20%), não sendo questionado nos demais 17 pacientes.

Segundo HOADE COLABORADORES¹⁷ o pneumotórax espontâneo pode ser o primeiro sinal do câncer de pâncreas. Em nosso estudo não se verificou nenhum caso de pneumotórax.

Apareceram ainda na nossa casuística os seguintes sinais: esplenomegalia em quadro pacientes (18,1%), derrame pleural, gânglio de Wirchow e dor óssea com um caso cada.

Achados Laboratoriais

Os exames laboratoriais podem ser realizados com a finalidade de estabelecer o diagnóstico e de se avaliar as condições nutricionais, renal e pulmonar do doente. A obstrução inicial do ducto pancreático eleva ocasionalmente o nível de amilase e lipase no soro, mas com o bloqueio prolongado esses valores podem ser baixos³³. BIRGIR GUDJONSSON¹⁴ encontrou lipase aumentada em 27%. O aumento da taxa de amilase variou na literatura pesquisada de 17¹⁴ a 58%⁴². Dos pacientes de nosso estudo, onde a amilase foi solicitada em 10 pacientes, esta esteve aumentada em 30% dos casos. A lipase só foi solicitada em 3 casos alterou-se em um dos casos (33,3%).

Pacientes com anemia tiveram uma significante menor sobrevida que os pacientes com hematócrito superior a 36%¹⁴. O autor refere um percentual de 29% de pacientes com hematócrito inferior a 36%¹⁴. Leucocitose e eosinofilia são devido a alta concentração no plasma de CSF (fator estimulante das colônias), que provavelmente é produzido pelas células tumorais¹⁶. Em nosso estudo, o hemograma foi solicitado em todos os pacientes, encontrando-se o percentual de 56,5% de pacientes com hematócrito inferior a 36%.

A glicose elevada pode aumentar a suspeita de tumor de pâncreas^{03,54}. A hiperglicemia elevou-se acima de 120 mg% em 53 a 54% dos pacientes^{42,14}. Este exame foi solicitado em 22 de nossos pacientes (95,6%), encontrando-se glicemia acima de 120 mg% em 8 casos (36,3%).

Quando há compreensão do colédoco pelo tumor de cabeça de pâncreas, encontra-se aumento da bilirrubina direta, fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase, estabelecendo

o diagnóstico de icterícia obstrutiva. A fosfatase alcalina inespecífica e a gamaglutamil transpeptidase podem estar aumentadas em doentes anictéricos com metástases hepáticas³⁹. A fosfatase alcalina inespecífica aumentada é encontrada em 60 a 63% dos pacientes, e as bilirrubinas totais e direita foram encontradas aumentadas em 44 a 48%^{42,14}. Estes dados foram verificados nos nossos pacientes, onde podemos observar que a fosfatase alcalina inespecífica que foi solicitada em 22 pacientes (95,6%), esteve aumentada em 12 (54,5%). A gamaglutamil transpeptidase solicitada em 14 pacientes (60,8%) esteve aumentada em todos os casos (100%). As bilirrubinas foram mensuradas em todos os pacientes, com percentual de aumento de 86,9% (22 pacientes). O nível de bilirrubinas séricas superior a 22-25 mg% sugere a existência de insuficiência renal ou lesão do parênquima hepático³⁹.

As tansaminases podem estar elevadas dependendo o grau de comprometimento hepático existente³⁹, são citadas como estando aumentadas em 53 a 60% dos pacientes com câncer de pancreas^{42,14}, foram solicitadas em todos os pacientes de nosso estudo, com um percentual de alteração de 78,2% (18 pacientes).

O tempo de ativação de protrumbina (TAP) prolongado significa lesão hepatocelular ou deficiência na absorção da vitamina K secundária à icterícia, bem como o estudo da eletroforese de proteína séricas, dão a idéia do grau de função hepática³⁹. O TAP foi solicitado em 19 de nossos pacientes (82,6%) com percentual de elevação de 42,1 (8 casos). A eletroforese de proteínas foi solicitada em 11 pacientes (47,8%) e esteve alterada em 45,4% (5 casos).

A avaliação da função renal através dos níveis de ureia e creatinina é importante para o planejamento da extensão do tratamento cirúrgico³⁹. Estes exames foram solicitados em 21 dos pacientes de nosso estudo (91,3%) sendo que a creatinina esteve alterada em 10 pacientes (47,6%) e auréia em 5 (23,8%) dos pacientes.

Para um "screening" dos grupos de alto risco, como os diabéticos, é possível demonstrar somente por marcadores

tumorais sanguíneos a existência do câncer de pâncreas. Entre estes marcadores citamos o antígeno cárcino-embriônico, o antígeno oncofetal pancreático, a alfa-1 antitripsina, a elastase e os ribonucleases⁵⁴. O marcador sérico CA 19-9 é um marcador tumoral recentemente identificado, especialmente usado na detecção de malignidade no pâncreas⁰².

O CA 19-9 é um oligossacarídeo reativo com um antígeno monoclonal produzido em ratos imunizados com linhagem de células tumorais de cólon humano. O antígeno tem sido identificado nas culturas de extratos tissulares das células de origem usados para imunização e também tem sido demonstrado no soro dos pacientes com uma variedade de tipos de câncer⁰⁶. O marcador sérico CA 19-9 apresenta uma satisfatória sensibilidade e especificidade no diagnóstico diferencial de câncer de pâncreas e outras doenças gastrointestinais^{02,06,34,46}. Podendo ser usado como um indicador de prognóstico e doença indetectável recorrente após pancreatectomia, é o que diz GLENN J. et al⁰⁶ que mostra em seu artigo que antes do tratamento 89% dos pacientes tinham níveis séricos alterados e 96% tinham nível anormal durante algum tempo durante o curso da doença. Nos pacientes submetidos a pancreatectomia o nível sérico da CA 19-9 normalizou em 57% e, desses, 88% sobreviveram 18 meses ou mais. Já naqueles onde o nível não normalizou todos morreram em menos de 12 meses. Nos pacientes onde o nível permaneceu elevado após pancreatectomia, houve recorrência clínica aparente após 1 a 7 meses. Para um incremento na positividade do marcador CA 19-9 pode-se fazer a análise deste no suco pancreático, onde os níveis são geralmente muito altos, comparados com o soro.^{34,40} Relata NISHIDA e COLABORADORES³⁴ que:

" A análise do marcador CA 19-9 do suco pancreático mostrou ser valorosa no diagnóstico de câncer do pâncreas, mostrando um valor diagnóstico aproximadamente similar ao do soro e superior ao do antígeno cárcino-embriônico plasmático ou do suco pancreático."

O marcador aumenta também em doenças benignas do pâncreas, sendo difícil a discriminação de pancreatite crônica e câncer do pâncreas. Para aumentar a acuidade diagnóstica pode

se fazer a associação de marcadores, como é proposto por BASSO D. et all⁰², que em seu estudo usaram o marcador CA 19-9 e o antígeno polipetídeo tecidual (TPA). O TPA tem sido sugerido como tendo sensibilidade na identificação de malignidade pancreática e uma promissora capacidade de discriminação entre neoplasia e doença inflamatória crônica do pâncreas. BASSO D. et all⁰² diz em seu artigo que:

" O estudo mostrou que CA 19-9 e TPA são similares na discriminação de câncer do pâncreas. CA 19-9 é mais útil que o TPA na diferenciação de malignidade pancreática das doenças benignas e doenças malignas abdominais extra pancreáticas. TPA não mostrou informações adicionais em comparação com CA 19-9, somente quando ambos foram combinados."

TAKASAKI e colaboradores⁴⁶ estudando câncer de pâncreas com exames imunohistoquímicos para expressão dos antígenos CA 19-9 e Du-Pan-2 com os respectivos anticorpos monoclonais observou que o antígeno CA 19-9 estava expresso em 82% e Du-Pan-2 em 87% dos casos. A combinação dos dois anticorpos aumentou a positividade para 97%. O "cocktail" dos anticorpos CA 19-9 e Du-Pan-2 pode aumentar a probabilidade de se identificar um biomarcador na maioria dos pacientes com câncer de pâncreas.

Outros antígenos tem sido usados como marcadores, é o caso do antígeno carcino-embrionário (ACE). Trata-se de uma glicoproteína com propriedades antigênicas, produzida normalmente pelo cólon fetal e que persiste em pequena proporção até os 7 anos, em adultos é quase nulo, aumentando em pacientes com carcinoma de cólon e em outras doenças malignas do aparelho digestivo.

LYUBSKYL e colaboradores²⁹ descrevendo o uso de anticorpo monoclonal (MAB) B 72.3 para diagnóstico de doenças malignas e lesões não neoplásicas de pâncreas. Os autores dizem:

" Todos os tumores primários de pâncreas e as lesões metastáticas expressam o antígeno B 72.3: Em contraste todos os casos de pancreatites e pâncreas normais são fracos reatores ou não reativos. MAB B 72.3 tem seletiva reatividade para

câncer do pâncreas primários e metastáticos. Ele pode ser de valor como um método diagnóstico adjuvante em exames citológicos ou por radioimunodetecção regional e/ou metástases de adenocarcinomas de pâncreas."

KIM e COLABORADORES²³ faz um estudo comparativo entre os antígenos carboidratos usados como marcadores sorológicos para detecção de câncer de pâncreas, ele conclui:

" O antígeno LEX foi mais associado ao câncer de pâncreas humano. O antígeno LEY não, pois apareceu com alta frequência no pâncreas normal."

Recentes observações tem enfatizado o envolvimento do fígado no metabolismo de algumas substâncias usadas como marcadores, o antígeno cárcino embrionário, correntemente usado, é um deles. Disfunções hepáticas podem contribuir no incremento do nível sérico de marcadores como CA 19-9 e TPA e ACE⁰².

ROBLES-DIAZ e COLABORADORES⁴¹ observaram uma alteração no perfil do nível sérico de andrógenos nos pacientes com câncer de pâncreas, portanto a relação entre testosterona/dihidrosterona pode ser usada como marcador no diagnóstico de câncer de pâncreas em pacientes do sexo masculino.

Em nenhum de nossos pacientes foram dosados esses marcadores tumorais.

Procedimentos Diagnósticos

Os métodos que se dispõe para estudo do pâncreas atualmente incluem: ultra-sonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, colangiografia percutânea, angiografia seletiva, Rx contrastado de estômago e duodeno e Biópsia percutânea por agulhas finas^{10,54}.

A seriografia esôfagogastroduodenal (SEGD) é um exame que faz parte da investigação no câncer de pâncreas. Segundo BIRGIR GUDJONSSON 945), na SEG D 28% dos exames são interpretados como mostrando um incremento na massa pancreática, indo de encontro ao trato gastrointestinal superior, 15% tinham outros

achados que mais tarde mostraram-se originários do pâncreas. No nosso estudo, dos 7 pacientes submetidos a SEGD (30,4%), 3 exames (42,8%) mostraram alterações ao exame.

A ultra-sonografia (US) estabelece padrões ecográficos pancreáticos, que são úteis para se determinar a presença e a natureza da doença. Os tumores da cabeça do pâncreas, onde o índice de ressecabilidade é maior, são mais facilmente detectados pela US, principalmente quando associados à icterícia obstrutiva. Os tumores de corpo e cauda são detectados com maior dificuldade³⁹. Na US 40,4% dos exames são interpretados como tendo anormalidades definitiva no pâncreas, 36% tem outros achados e 23,6% são negativos¹⁴. A Ultra-sonografia no diagnóstico do câncer do pâncreas tem 11% de falha técnica, sensibilidade de 82% e especificidade de 84%³⁹. Dos 23 pacientes de nosso estudo, 15 fizeram US abdominal (65,2%) e 13 (86,6%) apresentaram alterações compatíveis com câncer do pâncreas. A US tem sido insatisfatória na delimitação do pâncreas, especialmente no diagnóstico precoce do câncer desse órgão, principalmente por causa da redução do eco pelo gás nos intestinos, pela espessura do tecido sub-cutâneo e pela posição anatômica do pâncreas. Para diminuir esses problemas da US convencional, uma nova abordagem, a ultra-sonografia endoscópica, tem sido desenvolvida por US intraluminal guiada por endoscopia. Comparada com a ultra-sonografia convencional, pancreatografia retrógrada, TC e angiografia, a US endoscópica tem a mais alta taxa de detecção de tumores do pâncreas, especialmente nos casos de pequenos tumores. A US endoscópica também provou ser valorosa para a detecção de invasão vascular⁵⁵.

O incremento do uso de métodos não cirúrgicos para o esclarecimento de icterícia obstrutiva e a aplicação com sucesso de biópsia percutânea com aspiração tem dado maior ênfase à tomografia computadorizada no estadiamento do câncer do pâncreas. A TC fornece importantes informações sobre a extensão local da doença, bem como a distância. Muitos trabalhos sugerem TC para definir a ressecabilidade do tumor. Es-

te exame prediz a ressecabilidade com uma sensibilidade de 75%, a irressecabilidade com sensibilidade de 72% e previsão positiva de 93%⁴⁴. FREENY e COLABORADORES⁰⁹ falando do uso de TC na investigação de adenocarcinoma intraductal de pâncreas diz que:

" O diagnóstico correto baseado em achados de TC que foram feitos em 159 de 174 pacientes (91%), com 13 casos de falso positivo (8%) e 2 falsos negativos (1%), que foram esclarecido por biópsia. A TC é mais acurado do que angeografia na demonstração do envolvimento tumoral dos grandes vasos pancreáticos e também é muito fidedigna para estabelecimento de ressecabilidade do tumor, sendo que nenhum tumor foi incorretamente estadiado."

DIRGIR GUDJONSSON⁴⁵ relata que dos pacientes submetidos a este procedimento diagnóstico 67,5% mostraram anormalidades, 50% desses pacientes tinham anormalidades que não eram associados ao pâncreas e 17,5% tinha exame negativo. Apenas um de nossos pacientes (4,3%) fez TC, e esta foi valorosa nas informações sobre invasão local e à distância do tumor.

A aspiração por agulhas finas (biópsia percutânea) de fígado e pâncreas tem aprovado ser um método seguro e acurado para diagnóstico de tumores nestes sítios. O uso de ultra-sonografia como guia da agulha de aspiração aumenta o acerto do local da doença. A sensibilidade da biópsia percutânea de pâncreas orientada por ultra-sonografia ou TC foi de 85%⁰⁴. A literatura descreve a sensibilidade do método variando de 71 a 86,7%^{04,05,11,35,36,37}. CHAGNON e COLABORADORES⁰⁵ propõe para aumentar a sensibilidade a associação de micro biópsia com citologia do aspirado. O artigo mostrou sensibilidade de 71% e acerto global de 72% por citologia; sensibilidade de 92% por microbiópsia com acerto de 62%. A sensibilidade subiu para 100% e acerto para 94% quando as técnicas foram combinadas. Não houve falso positivos. No diagnóstico diferencial de cancer cístico de pâncreas, usou-se a citologia, a dosagem de amilase e a pesquisa por radioimunoensaio do antígeno cárcino embrionário. O diagnóstico histológico correto das lesões pancreáticas

cas por biópsia percutânea é somente 9%³⁶. O uso de biópsia por congelamento em sala cirúrgica são indispensáveis para o tratamento apropriado segundo WLILAND⁵³. Em nosso meio esta técnica ainda é de uso restrito; apenas um paciente realizou biópsia percutânea, sendo ela diagnóstica.

A colangiopancreatografia endoscópica é de grande utilidade no planejamento terapêutico das pancreatopatias. O diagnóstico diferencial entre câncer e pancreatite crônica é a principal dificuldade³⁹. Com a colangiopancreatografia endoscópica o diagnóstico foi feito em 61% dos pacientes observando-se ainda outras anormalidades em 28%¹⁴. Entre os três pacientes de nosso estudo onde foi realizado o exame (13+), em apenas um se observou alterações diagnósticas (33,3%).

A arteriografia pode ser usada para localização dos tumores de pâncreas no pré-operatório, principalmente quando esses tumores são nodulares⁴⁹, seu uso facilita o trabalho do cirurgião no planejamento da cirurgia devido ao frequente encontro de anomalias vasculares envolvendo o pâncreas⁴³. Este procedimento diagnóstico não foi realizado em nossos pacientes.

A colangiografia transparieto-hepática é um método que pode ser indicado quando não se obteve sucesso diagnóstico com nenhum outro exame e o doente apresenta quadro clínico de icterícia obstrutiva³⁹. Este exame mostrou anormalidades concernentes ao pâncreas em 87,5% e foi negativo em 12,5%¹⁴. Este procedimento diagnóstico foi realizado em 2 de nossos 23 pacientes (8,7%) e mostrou alterações em um caso.

A laparoscopia com biópsia e citologia de depósito primário ou secundário confirma o diagnóstico de câncer de pâncreas em 92%, fornecendo ainda, informações acuradas sobre a ressecabilidade do tumor. Os depósitos hepáticos visualizados pela laparoscopia, tem sido detectados por outros testes, mas depósitos peritoneais e omentais são identificados somente por laparoscopia⁰⁷. Este exame foi realizado em três de nossos pacientes (13%), e em todos mostrou lesões diagnósticas de câncer do pâncreas.

Outros procedimentos diagnósticos foram usados em nos-

sos pacientes tais como estudo por radioisótopos, biópsia hepática e endoscopia. Todos eles se mostraram efetivos na detecção do câncer de pâncreas e de seus efeitos em outros órgãos.

Procedimentos Terapêuticos

O tratamento do câncer de pâncreas é cirúrgico paliativo ou curativos. A quimioterapia e a radioterapia são usadas como terapêutica adjuvante. Quando é envolvido o corpo e a cauda do pâncreas o tumor quase sempre é irresecável e devido ao envolvimento de vasos mesentéricos ou metástases à distância. No câncer da cabeça do pâncreas a ressecção cirúrgica é o único tratamento que oferece uma expectativa de cura. A taxa de ressecabilidade é de 10-20% e a sobrevida em 5 anos de 5%^{52,54}.

A adição de radiação adjuvante associada com 5 fluorouracil quase dobra a média de 2 anos de sobrevida quando comparado com cirurgia radical somente. Infelizmente somente 10 a 20% dos pacientes com adenocarcinomas de pâncreas se apresentam com doença ressecável e se beneficiam desta combinação apropriada⁴². No tratamento de câncer de pâncreas irresecável mas localizado, a combinação de radioterapia externa com períodos de quimioterapia com 5-fluorouracil melhora e sobrevida quando comparados com a radioterapia somente^{32,42}. Um estudo em andamento de HANSEN e colaboradores¹⁵ conclui que a infusão contínua de 5-fluorouracil é uma terapia paliativa potencialmente eficaz no manejo do carcinoma de pâncreas.

MOLUDDIN e colaboradores³² preconizam para tratamento de adenocarcinoma irresecável de pâncreas o uso de terapêutica combinada de iôdo 125 (implantação intraperitoneal) mais radiação externa associado à quimioterapia. Esses três combinados são melhores do que o uso de implante mais radiação ou irradiação e quimioterapia.

A radioterapia intra-operatória tem sido advogada como um método seguro para administração de altas doses de irradiação diretamente no tumor, minimizando assim a dose para os tecidos

normais circundantes¹⁹. HARALD J. HOEKSTRA e colaboradores¹⁸ notaram que a radioterapia intraoperatória, pode induzir a uma fibrose retroperitoneal progressiva e fibrose de veia porta nos pacientes com câncer do pâncreas ressecável. No câncer irressecável de pâncreas a maior expressão da radioterapia intraoperatória com irradiação externa é uma fibrose progressiva do órgão com esclerose vascular, degeneração nervosa, atrofia de células acinares e mudanças atípicas nos ductos, bem como mudanças degenerativas do tumor.

O uso de radioterapia intraluminal é descrita por LEVITT e colaboradores²⁴. Usando fio de iridium 192 inserido através de um cateter nasobiliar localizado endoscopicamente. Não houve complicações diretamente atribuídas à radioterapia. Este método é tecnicamente seguro. A avaliação do aumento da sobrevida deste método permanece incerto.

A irradiação dos tumores de pâncreas não influenciam na "semeadura" de metástase³⁸.

A somatostatina ou seus análogos possuem um potente efeito inibitório sobre o trato gastrointestinal. Essas substâncias têm sido usadas como agentes terapêuticos em várias condições clínicas, inclusive nos tumores endócrinos do pâncreas^{24,51}.

MARK S. LEA e colaboradores²⁵ em estudo para averiguar se a ressecção é apropriada para adenocarcinoma do pâncreas, chega a conclusão de que a ressecção do pâncreas nos adenocarcinomas não é a melhor cirurgia. Os pesquisadores após avaliarem vários trabalhos observaram que não há diferença na sobrevida comparando-se a ressecção e as cirurgias paliativas ("bypass"). O cirurgião deve considerar a alta taxa de mortalidade da ressecção e a pequena chance de cura, além disso as cirurgias de ressecção aumentam muito o custo e a permanência hospitalar dos pacientes. Desde 1940, o modelo de ressecção radical para câncer de pâncreas tem sido a pancreatectomia proximal com gastrectomia distal, também conhecida como cirurgia de Whipple. Em 1944 Kenneth Watson descreveu uma modificação nesta cirurgia na qual se fazia preservação do estômago e cabe

ça do duodeno, preservando o piloro na pancreatectomia proximal. Ocorreu menos distúrbios fisiológicos sem comprometimento das chances de cura. A pancreatectomia total é atrativa porque evita o perigo da pancreatojejunostomia e elimina a possibilidade de neoplasia multifocal, entretanto aumenta a mortalidade e causa diabetes obrigatória, contrabalançando os benefícios. Igualmente as ressecções radicais são raramente justificáveis⁵⁴.

A taxa de mortalidade após pancreatoduodenostomia em muitos centros é aproximadamente 7-20%. Em aproximadamente 50% dos casos a taxa de mortalidade mostrou ser devido a deiscência na anastomose pancreatojejunal²¹. ICARD P. & DUBO S.F.²¹ sugerem o uso da cirurgia tipo pancreaticogastrostomia, onde a taxa de mortalidade é de 4,5%. Outras vantagens do método incluem a neutralização da tripsina pelos ácidos gástricos, a possibilidade de aspiração nasogástrica da anastomose, e além disso a permeabilidade do ducto pancreático pode ser facilmente verificado por endoscopia. A insuficiência pancreática externa não foi constatada no acompanhamento dos pacientes submetidos a este tipo de derivação.

O tumor de Frantz, um tumor papilar e cístico do pâncreas, ocorre predominantemente em garotos e mulheres jovens. Usualmente o tumor apresenta grau de malignidade baixo e a completa remoção é o tratamento. O estudo imunológico e microscópico pode diferenciar este tumor⁴⁸.

Colecistoenteroanastomose e coledocoenteroanastomose são as cirurgias aceitas como opções para o "bypass" em pacientes com obstrução distal não calculosa. SARFEH e colaboradores⁴⁵ compararam as duas cirurgias para ver qual se presta mais para "bypass" em pacientes com câncer do pâncreas e concluíram que:

" Coledocoenterostomia é a cirurgia superior para obstrução distal por malignidade, isso pelo grande número de falhas nos "bypass" com as cirurgias tipo colecistoenterostomia, apesar desta cirurgia ser mais conveniente, porém muitos auto-

res acreditam que a vesícula e o ducto cístico não são bons con-
ductos."

No estágio terminal da doença a coledocojejunostomia com gastroenterostomia são as cirurgias que abolem a icterícia e os vômitos. A dor pode ser controlada por bloqueio do plexo celíaco, injeção de anestésico local através de um cateter intrapleural ou ainda através de radioterapia ^{50,54}.

O tamanho e o estadiamento do tumor na apresentação tem muita influência prognóstica. Geralmente 74-90% dos pacientes tem metástase na época do diagnóstico e a sobrevivida em 5 anos é de 1% ^{07,25,54}. É raro o achado de câncer do pâncreas precoce e confinado ao ducto pancreático ³¹. MARK S. LEA e colaboradores ²⁵ concluem que o "bypass" biliar combinado com "bypass" gástrico é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com adenocarcinoma de pâncreas se forem comparados a ressecção, e taxa de mortalidade e morbidade, período de hospitalização e custo do tratamento. Não há diferença significativa na sobrevivida.

BIRGIR GUDJONSSON ¹⁴ no seu estudo de 50 anos de cirurgia de câncer do pâncreas, encontrou em sua casuística que em 64% dos pacientes havia metástases as quais se apresentavam mais frequentemente como nódulos no peritônio e seguidos pelas metástases em fígado com 27,4%. A confirmação diagnóstica foi obtida inicialmente em 85% dos pacientes explorados, o acesso foi frequentemente por nódulos peritoneais 54%, pâncreas 24% e fígado 19%. Em 7% dos pacientes houve necessidade de uma 2ª e até 3ª cirurgia para se confirmar o diagnóstico histológico. Apenas 4,8% dos pacientes sofreram ressecção do pâncreas. Nos pacientes onde ocorre obstrução biliar distal com sintomatologia severa e naqueles inoperáveis por qualquer que seja a condição, pode-se lançar mão do uso de drenagem biliar endoscópica como método de alívio da icterícia pós-hepática, sendo estas endoprotésis inseridas com o auxílio do endoscópio ^{22,28}. KILL e colaboradores ²² em sua experiência observaram que em 92% dos casos as próteses foram corretamente posicionadas e 88% delas funcionaram bem com alívio dos sintomas. A mortalidade em 30 dias foi de 22% sendo que em 1/3 dos casos foi duvidoso o envol-

vimento do procedimento. A Septicemia foi o risco dominante.

Em nosso estudo nenhum dos 23 pacientes foi submetido a qualquer tipo de terapêutica adjuvante como complemento pós cirúrgico.

Quinze pacientes foram submetidos a cirurgia (65,2%) e apenas um deles foi submetido a cirurgia radical (duodenopancreatectomia); As demais cirurgias foram paliativas ou diagnósticas e estão representados por 8 anastomoses biliodigestivas (53,3%), 4 laparotomias exploradoras (26,6%), uma gastroenteroanastomose e uma alcoolização do plexo celiaco (6,6%). A localização do tumor foi descrita em 20 pacientes (86,9%) e o local mais frequentemente acometido pelo tumor foi a cabeça do pâncreas com 17 casos (85%) e corpo e cauda com 3 casos (15%). A literatura descreve o mesmo predomínio pela cabeça do pâncreas, com percentual que variou de 71 a 8% em cabeça e de 20-28,8% em corpo e cauda^{67,37,39,42}. O local onde mais se percebeu invasão foi para o duodeno com 5 casos e veia porta e estômago em 2 casos. Metástase foram encontradas em 12 pacientes, (52,2%) sendo que os sítios mais comuns foram o fígado com 9 casos (39,1%), linfonodos em 8 (34,7%) e implante peritoneal em 3 casos (13,00%).

Evolução

O câncer do pâncreas assume uma posição de grande importância tendo em vista que vem aumentando de incidência e o prognóstico permanece ruim¹².

Câncer do pâncreas é considerado precoce quando tem menos de 2 cm de diâmetro, sem evidência de invasão linfática regional, envolvimento capsular, retroperitoneal, portal, mesentérico ou esplênico. É raro o achado de câncer de pâncreas precoce e confinado ao ducto pancreático ou com suave invasão do parênquima³¹.

Quando do diagnóstico a maioria dos pacientes têm doenças irressuscitáveis ou têm metástase à distância^{18,25,54}.

A taxa de mortalidade global operatória e hospitalar é

de 3,1%. A complicação mais freqüente e perigosa ocorre na anastomose pancreatojejunal, seguida por hemorragia pós-operatória e fístula biliar⁵⁰. A mortalidade intra-hospitalar encontrada por nós foi de 43,4%, não tendo ocorrido obitos intra-operatório. Das complicações pós-operatórias a hemorragia foi a mais comum com 3 casos (20%) seguida por fístula anastomótica, pancreática, insuficiência renal e respiratória, arritmia e diarréia de difícil controle, todos com apenas um caso cada (6,6%). Apenas 15 dos 23 pacientes fizeram cirurgia.

A sobrevida dos pacientes com câncer de pâncreas é muito baixa, e sobrevida de 5 anos é de 1%, com 99% dos pacientes morrendo nos dois primeiros anos³⁷. A média de sobrevida variou para os pacientes como um todo de 120 a 150 dias na literatura pesquisada^{09,14}. Nossos pacientes como um todo tiveram como média de sobrevida, a partir do diagnóstico, de 63 dias, sendo que a menor foi de 4 dias e a maior de 297. Estes dados foram analisados nos 20 pacientes onde se obteve seguimentos.

Pela literatura os pacientes submetidos a ressecção tiveram maiores sobrevidas com uma média que variou de 420 a 640 dias^{09,14}. Em nosso estudo apenas uma paciente foi submetida a cirurgia radical, e este obteve uma sobrevida de 196 dias, o que é inferior ao descrito na literatura, e superior a média encontrada por nós, neste caso a complicação pós-operatória foi uma diarréia de difícil controle.

Os pacientes que fizeram apenas cirurgias paliativas ("bypass") tiveram de acordo com a bibliografia a segunda maior sobrevida, com média de 210 dias¹⁴. Dados esse não colaborados por nossa amostragem que evidenciou média de 66,7 dias.

O tempo decorrido do início dos sintomas ao óbito nos 20 pacientes em que se obteve o seguimento foi de aproximadamente 247 dias, sendo que o limite inferior foi de 35 dias e o superior de 572 dias. O período entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 30 a 372 dias, com média de 173 dias, o que demonstra a demora da procura dos pacientes ao auxílio médico especializado. O tempo decorrido entre a internação e o diagnóstico nos pacientes que internaram sem diagnós

tico (seis já internaram com o diagnóstico) foi em média de 8 dias, sendo que dois deles tiveram diagnóstico já na internação. O tempo decorrido do diagnóstico ao óbito nos pacientes onde se obteve o segmento foi em média 63 dias, sendo a menor sobrevida de 4 dias e a maior de 297. A sobrevida dos pacientes que se submeteram a cirurgia paliativa foi de 66,7 dias de média.

VI - CONCLUSÕES

- 01 - A faixa etária acometida pelo câncer do pâncreas se situou acima dos 40 anos e apenas 1 paciente tinha idade inferior a esta.
- 02 - A associação com o tabagismo ocorreu em 52,2% dos pacientes e outros fatores de risco como diabetes e alcoolismo foram encontrados em 26% dos casos.
- 03 - A dor abdominal esteve presente em todos pacientes e se ca racterizou por se localizar em abdome superior em 82,6% dos pacientes, irradia-se a região lombar em 39,1% e pelo seu caráter predominantemente em cólica ou continua em 47,8%.
- 04 - O acometimento hepatobiliar foi expressivo, se demonstrando tanto clinicamente com icterícia (91,3%), colúria (78, 2%), hepatomegalia (69,5%), acolia fecal e prurido (47,8%) e sinal de courvoisier-terrier (34,7%) como por meio dos exames de laboratório onde as bilirrubinas e transaminases se elevaram em todos pacientes.
- 05 - Os pacientes se apresentaram com perda ponderal significativa de mais de 10% do peso corporal em 60,8 dos casos.
- 06 - O grau de icterícia quando da internação foi classificado como acima de 3 cruces em 4 em 78,2% dos casos.
- 07 - O ultrason foi o procedimento diagnóstico mais solicitado, com uma positividade de 86,6%, porém se fez pouco uso dos métodos diagnósticos.

- 08 - As cirurgias foram principalmente de caráter paliativo ou diagnóstico, representadas por 93,3% dos pacientes operados. Houve apenas 1 cirurgia de natureza curativa (6,7%).
- 09 - A complicação pós operatória mais frequente foi a hemorragia digestiva alta que ocorreu em 3 pacientes (20%). A fistula anastomótica, fistula pancreática, insuficiência pre-renal respiratória, arritmia cardíaca e diarreia de difícil controle foram as outras complicações relatadas e ocorreram cada uma delas em 1 paciente o que corresponde a 6,6% dos operados.
- 10 - Após iniciada a sintomatologia clínica os pacientes receberam diagnóstico em média de 173 dias, chegaram ao hospital em (175) e obtiveram êxito letal em média em 247 dias. O tempo decorrido do diagnóstico ao óbito foi em 74 dias em média.
- 11 - Os dados semiológicos, laboratoriais e de procedimento bem como o quadro evolutivo demonstram a necessidade de se padronizar e divulgar as normas de obtenção do diagnóstico precoce do câncer do pâncreas.

VII - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 01 - ANGELINI, C. et al. Frequency of pancreatographic changes in subjects with upper abdominal symptoms and its relationship with alcohol intake. Int. J. pancreatol., 2 (5-6): 305-10, oct-dec. 1987.
- 02 - BASSO, D. et al. Combined determination of serum CA 19-9 and tissue polypeptide antigen: why no improvement in pancreatic cancer diagnosis? Oncology, 45 (ç): 24-9, 1988.
- 03 - BELL, R.H. JR.; MOCULLOUGH, P.J.; POUR, P.M. Influence of diabetes on susceptibility to experimental pancreatic cancer. Am. J. surg., 155 (1): 159-64, jan. 1988.
- 04 - BOGNET, C. et al. Fine needle aspiration of the liver and pancreas with ultrasound guidance. Acta. cytoll, 32 (1): 22-6, jan-fev. 1988.
- 05 - CHAGNON, S. et al. Int'er'et de la cytoponction associ'ee 'a la micro-biolo₁psie dans les masses solides du pancreas. Etude pr'eliminaire. J. radiol., 68 (11): 733-6, nov. 1987.
- 06 - GLENN, J. et al. Evolution of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. J. clinic. oncol., 6 (3): 462-68, mar. 1988.
- 07 - CURSCHIERI, A. Laparoscopy for pancreatic cancer: does it benefit the patient? Eur. J surg. oncol., 14 (1): 41-4, feb. 1988.
- 08 - DURRANI, Z.; WINNIE, A. P.; IKUTA, P. Interpleural catheter analgesia for pancreatic carcinoma. Am. surg., 54:

221-26, Apr. 1988.

- 09 - FREENY, P. C. et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. Radiology. 166 (1): 125-33, jan. 1988.
- 10 - FREENY, P. C. Radiology of the pancreas: two decades of progress in imaging and intervention. A.J.R., 150: 975-81, may. 1988.
- 11 - GENG, J. Z. et al. CT guided fine needle aspiration biopsy of biliopancreatic lesions. Report of 30 cases. Jpn. J. surg., 17 (6): 461-4, nov. 1987.
- 12 - GHADIRIAN, P.; SIMARD, A.; BAILLARGION, J. Cancer of pancreas in two brothers and one sister. Int. J. pancreatol., 2 (5-6): 383-91, oct-dec. 1987.
- 13 - GREENBERGER, N. J. & TOSKES, P. P. Câncer de pâncreas. In: ROBERT, G. P. et al. Harrison - Medicina Interna. 10^o ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., 1984. v. 2, cap. 7, p. 2053-56.
- 14 - GUDJONSSON, B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. Cancer, 60 (9): 2284-303, 1 nov. 1987.
- 15 - HANSEN, R. et al. Continuous 5-fluorouracil (5FU) infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study. Am. J. med. sci., 295 (2): 91-3, feb. 1988.
- 16 - HIRATA, J. et al. Pancreatic carcinoma associated with market eosinophilia: a case report. Eur. J. haematol., 39 (5): 462-6, nov. 1987.
- 17 - HODA, G.; SEBBAG, G.; MILLERITZKY, M. Pneumothorax, the 1st sign of cancer of the pancreas. J. chir. (paris), 124 (8-9): 487-8, ang-sep. 1987.
- 18 - HOEKSTRA, H.J. et al. Histopathological effects of intraoperative radiotherapy on pancreas and adjacent tissues: a postmortem analysis. J. surg. oncol., 37 (2): 104-8, feb. 1988.
- 19 - HUGUIER, M. et al. La radioth'erie perop'eratoire dans les cancers du pancr'eas. Presse. med., 16 (40): 2009 - 12, nov 28, 1987.

- 20 - HYV'ARINEN, H.; PARTANEN, S. Association of cholecystectomy with abdominal cancers. Hepatogastroenterology, 34 (6): 280-4, dec. 1987.
- 21 - ICARD, P.; DUBOIS, F. Pancreaticogastrostomy following pancreatoduodenectomy. Ann. surg., 207 (3): 253-6, mar. 1988.
- 22 - KILL, J.; KRUSE, A.; ROKKJAER, M. Endoscopic biliary drainage. Br. J. surg., 74 (12): 1087-90, dec. 1987.
- 23 - KIM, Y. S. et al. Lex antigen expression in human pancreatic cancer. Cancer. rese., 48 (2): 475-82, jan. 1988.
- 24 - LEVITT, M. D. et al. Transpapillary iridium - 192 wire in the treatment of malignant bile duct obstruction. Cut., 29 (2): 149-52, feb. 1988.
- 25 - LAMERS, C. B. Clinical and pathophysiological aspects of somatostatin and the gastrointestinal tract. Acta. endocrinol., (suppl) (copenh), 286: 19-25, 1987.
- 26 - LEA, M. S.; STAHLGREN, L. H. Is resection appropriate for adenocarcinoma of pancreas? a cost-benefit analysis. Am J. Surg., 154 (6): 651-4, dec. 1987.
- 27 - LONGNECKER, D. S. Interface between adaptive and neoplastic growth in the pancreas. Cut. 28, suppl: 253-8, 1987.
- 28 - LYGIDAKIS, N. J.; VAN DER HEIDE; m: n.; LUBBERS, M.J. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. Acta. chir. scand., 153 (11-12): 665-8, nov-dec. 1987.
- 29 - LYUBSKI, S. et al. A tumor-associated antigen in carcinoma of the pancreas defined by monoclonal antibody B72.3. Am. J. clin. pathol., 89 (2): 160-7, feb. 1988.
- 30 - MIAZZA, B. M. et al. Exocrine pancreatic nodules after long term pancreaticobiliary diversion in rats. An effect of raised CGK plasma concentrations. Gut. 28, suppl: 269-73, 1987.
- 31 - MIZUMOTO, K. et al. Early pancreatic duct adenocarcinoma. Hum. Pathol., 19 (2): 242-4, feb. 1988.

- 32 - MOHIUDDIN, M. et al. Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. Int. J. radiat; oncol. biol. phys., 14 (1): 79-84, jan. 1988.
- 33 - MOORE, M. R. & BROOKS, W. S. Cancer del pancreas. In: HURST, I. W. Medicina interna - tratado para la practica médica. 1ª ed. Buenos Aires, Editorial médica panamericana S.A., 1984. cap. 5, p. 68-70.
- 34 - NISHIDA, K. et al. Estimation of carbohydrate antigen (CA) 19-9 levels in pure pancreatic juice of patients with pancreatic cancer. Am. J. gastroenterol., 83 (2): 126-7, feb. 1988.
- 35 - PAYAN, M. J. et al. Cytoponction 'a l'aiguille fine. A propos de 138 cytologies h'epatiques et de 66 cytologies pancr'eatiques. Ann. pathol., 7 (4-5): 260-2, 1987.
- 36 - PILOTTI, S. et al. Conclusive diagnosis of hepatic and pancreatic malignancies by fine needle aspiration. Acta. cytol., 32 (1): 27-38, jan-feb. 1988.
- 37 - PINTO, M. M.; AVILA, N. A.; CRISCUOLO, E. M. Fine needle aspiration of pancreas. A five-year experience. Acta. cytol., 32 (1): 39-42, jan-feb, 1988.
- 38 - POLTERAUER, P. et al. The influence of irradiation of the biological half-life of prostacyclin in plasma of patients with gastrointestinal cancer. Br. J. Exp. pathol., 68 (5): 637-42, Oct..1987.
- 39 - RAIA, A. A.; BACCHELLA, T. & MACHADO, M. C. C. Câncer do pâncreas. In: ZERBINI, E. J. & RAIA, A. A. Clínica cirúrgica Alípio Corrêa Neto. 4ª ed. São Paulo, Sarvier, 1988. v. 4, cap. 98, p. 943-63.
- 40 - RINDERKNECHT, H.; BOYD, E. J.; WORMSLEY, K. G. Laboratory tests in the diagnosis of the chronic pancreatic diseases. Part 3. Tests on pure pancreatic juice. Int. J. pancreatol., 2 (5-6): 291-304, oct-dec. 1987.

- 41 - ROBLES-DIAZ, G. et al. Low serum testosterone/dihydrotestosterone ratio in patients with pancreatic carcinoma. Pancreas, 2 (6): 684-7, 1981.
- 42 - ROLDAN, G. E. et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. Cancer, 61 (6): 1110-6, 15 mar. 1988.
- 43 - RONG, G. H.; SINDELAR, W. F. Aberrant peripancreatic arterial anatomy. considerations in performing pancreatotomy for malignant neoplasms. Am. surg., 53 (12): 726-9, dec. 1987.
- 44 - ROSS, C. B. et al. Efficacy of computerized tomography in the preoperative staging of pancreatic carcinoma. Am. surg., 54: 221-26, Apr. 1988.
- 45 - SARFEH, I. J. et al. A prospective, randomized clinical investigation of cholecystoenterostomy and choledochostomy. Am. J. surg., 155 (3): 411-4, mar. 1988.
- 46 - TAKASAKI, H. et al. Comparative studies on expression of CA 19-9 and Du-pan-2 in pancreatic cancer tissue. Int. J. pancreatol., 2 (5-6): 349-60, oct-dec. 1987.
- 47 - TANAKA, T. et al. DNA content of hyperplastic acinar cell lesions in rat and human pancreas. J. exp. pathol., 1 (4): 315-26, 1984.
- 48 - TODANI, T. et al. Frant's tumor: a papillary and cystic tumor of the pancreas in girls. J. pediatr. surg., 23 (2): 116-21, feb. 1988.
- 49 - TOVAR, J. A.; NOGU'ES, A.; LPEZ-PALMA, F. Ad'énome langerhansien s'écritant. Les difficultés du diagnostic l'ésionnel pr'op'ératoire. Chir. pediatr., 28 (3): 175-8, 1987.
- 50 - TREDE, M.; SCHWAAL, G. The complications of pancreatotomy. Ann. surg., 207 (1): 39-47, jan. 1988.
- 51 - UPP, J. R. JR. et al. Inhibition of growth of two human pancreatic adenocarcinomas in vivo by somatostatin analog SMS 201-995. Am. J. surg., 115 (1): 29-35, jan. 1988.

- 52 - VELLETT, D. et al. Fine needle aspiration cytology of mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas. Further observations. Acta. cytol., 32 (1): 43-8, jan-feb, 1988.
- 53 - WILLIANSOON, R.C.N. Pancreatic cancer: the greatest oncological challenge. Brit. Medic. J., 296: 445-46, 13 feb. 1988.
- 54 - YASUDA, K. et al. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. Gastrointestinal endoscopy. 34 (1): 1-8, 1988.

**TCC
UFSC
CC
0085**

N.Cham. TCC UFSC CC 0085
Autor: Teodoro, Nicolau d
Título: Câncer do pâncreas : análise de



972815651

Ac. 252919

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM