

# CIRURGIA DE INTENÇÃO CURATIVA NOS TUMORES PERI-AMPULARES

## Resultados de 48 ressecções consecutivas

J. C. MENDES DE ALMEIDA, A. BETTENCOURT, C. SANTOS COSTA,  
J. M. MENDES DE ALMEIDA

Clínica Oncológica III. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa

### RESUMO

Os tumores peri-ampulares constituem uma entidade anatomo-clínica com sintomatologia e opções terapêuticas semelhantes, tendo uma taxa de ressecabilidade e prognóstico pouco satisfatórios. De Abril de 1970 a Março de 1994 a nossa equipe cirúrgica operou 127 doentes com carcinoma peri-ampular, tendo sido realizadas 48 ressecções de intenção curativa (38%). A taxa de ressecabilidade obtida nestes tumores, variou consoante a sua origem sendo de 20% para as neoplasias do pâncreas, 76% para ampôla de Vater, 71% para a via biliar distal e 88% para o duodeno peri-ampular. Foi detectada uma diferença estatisticamente significativa entre a ressecabilidade observada para os tumores de origem pancreática, quando comparados com as neoplasias com origem outra que não o pâncreas ( $p=0,04$ ). As operações realizadas foram em 42 casos a duodenopancreatectomia cefálica e em 6 doentes a pancreatectomia total. Foi registada morbilidade maior em 31% dos casos (15 doentes), tendo falecido 8 destes doentes (17%). Em 81% dos casos foi obtida catamnese e as estimativas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier. A mediana de sobrevida registada para os tumores de origem pancreática foi de 6 meses, e para os tumores da ampôla de 37 meses. Foi detectada uma diferença estatisticamente significativa entre as estimativas de sobrevida para o carcinoma do pâncreas e os restantes tumores peri-ampulares (Log-rank -  $p=0,002$ ). Existe uma necessidade de melhorar vários aspectos do tratamento dos tumores peri-ampulares, em particular na redução da mortalidade operatória e na obtenção de uma melhor sobrevida a distância. A procura destes objectivos passa pela concentração desta patologia em centros especializados, e pela pesquisa de formas de diminuir a recidiva local e sistémica.

### SUMMARY

#### Curative Surgery of Periapillary Tumors

Periapillary tumors form a clinical entity with common symptoms, similar therapeutic options, unsatisfactory resectability rates and unfavorable prognosis. From April 1970 until March 1994, one hundred and twenty-seven patients with periampullary carcinoma were operated by our surgical team. In 48 of these patients, a resection for cure was performed (38%). Resectability rates varied according to the origin of these tumors, i.e., pancreas - 20%, ampulla - 76%; distal bile duct - 71%, periampullary duodenum - 88%. Pancreatic tumors showed a different resectability rate from the other periampullary carcinomas ( $p=0.04$ ). Forty-two of these patients had a pancreatoduodenectomy and in the remaining 6 cases a total pancreatectomy was performed. Fifteen patients had major post-operative morbidity (31%) and 8 of these cases died in-hospital (17%). Follow-up data was available in 81% of the patients, survival estimates were calculated according to the Kaplan-Meier method and survival comparisons were made with the Log-rank test. Median survival for resected pancreatic carcinoma was 6 months and for resected tumors of the ampulla 37 months. In this group of patients, pancreatic tumors showed a different survival rate from the remaining periampullary tumors (Log-rank -  $p=0.002$ ). This work evidences the need to improve management of periampullary tumors, particularly in-hospital mortality and long-term survival. To achieve these goals, patients with periampullary tumors should be treated in specialized centers and research to improve local and systemic control of this disease should be pursued.

## INTRODUÇÃO

Os tumores peri-ampulares constituem uma entidade anatomo-clínica com sintomatologia e opções terapêuticas semelhantes<sup>1</sup>. São considerados como fazendo parte deste grupo os carcinomas da cabeça do pâncreas, da ampôla de Vater, da via biliar distal e do duodeno peri-ampular<sup>2</sup>. Em várias séries, o prognóstico destes tumores não é independente da sua origem, sendo geralmente referidos melhores resultados para os tumores com origem na ampôla de Vater<sup>3</sup>.

Desde a apresentação por Whipple da duodenopancreatocetomia cefálica (DPC) em 1935<sup>4</sup>, que a ressecção pancreática constitui a opção terapêutica de eleição e a única possibilidade de cura para os doentes com tumores peri-ampulares<sup>2</sup>. Esta abordagem terapêutica foi no passado alvo de críticas, devido às elevadas taxas de morbilidade e mortalidade referidas na literatura<sup>2</sup>. No entanto, a melhoria das técnicas cirúrgicas e os avanços nos cuidados peri-operatórios permitiram, que em doentes seleccionados, alguns centros dedicados a esta patologia apresentem taxas de mortalidade operatória inferiores a 5%<sup>5-7</sup>. Por outro lado estes valores não podem ser considerados como universais, devendo ser encarados como o resultado da criteriosa selecção dos doentes e da especialização das equipas cirúrgicas. A DPC continua a ser uma das intervenções cirúrgicas abdominais com maior complexidade e risco, como é demonstrado por resultados publicados recentemente<sup>2</sup>.

A taxa de ressecabilidade e o prognóstico dos tumores peri-ampulares continuam a ser pouco satisfatórios<sup>1,2,8</sup>. No passado, a sobrevida aos 5 anos após ressecção cirúrgica era obtida em menos de 5% dos casos<sup>9</sup>, mas em doentes seleccionados resultados de 14-33% têm sido apresentados por diversas equipas<sup>5,6,10,11</sup>. Especificamente no grupo de doentes submetidos a ressecção e sem metastização ganglionar, uma mediana de sobrevida de 55 meses foi relatada por Cameron et al.<sup>12</sup>. No entanto mesmo em centros de referência e que utilizam critérios de selecção para cirurgia de ressecção fortemente restritivos, a proporção de doentes sem invasão nodal é bastante baixa<sup>12</sup>. Destes factores resulta a referida baixa taxa de sobrevida a 5 anos para os tumores peri-ampulares, quando comparada com os valores apontados para outras neoplasias do tubo digestivo<sup>13</sup>.

No presente trabalho, apresentamos a experiência de uma equipa cirúrgica em ressecções de intenção curativa por tumores peri-ampulares. Esta casuística foi adquirida ao longo de 23 anos e traduz os resultados de uma abordagem uniforme destas neoplasias. No entanto, durante o período a que diz respeito este estudo registou-se uma evolução dos cuidados peri-operatórios, e estes tumores foram observados com crescente frequência, tendo 13 das 48 ressecções sido realizadas nos últimos 3,5 anos do estudo. Pensamos que apesar destes factores contribuírem para uma certa heterogeneidade da presente série, esta reflecte o comportamento e resultados da terapêutica de intenção curativa dos tumores peri-ampulares.

## MATERIAL E MÉTODOS

De Abril de 1970 a Março de 1994 a nossa equipa cirúrgica operou 127 doentes portadores de carcinoma peri-

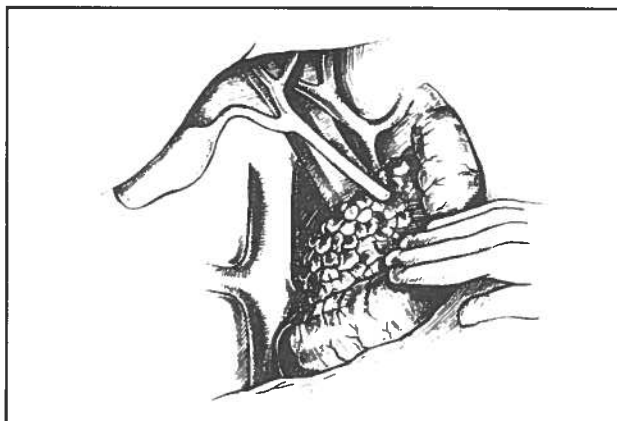
ampular comprovado histologicamente. Neste grupo de doentes foi realizada cirurgia paliativa em 79 casos (62%), e cirurgia de intenção curativa em 48 doentes (38%). Consideramos cirurgia de intenção curativa, a ressecção completa do tumor macroscópico, em que o estudo patológico da peça de ressecção não revela a presença de tumor microscópico nas margens de ressecção, e na ausência de doença metastática conhecida (ressecção R-0, UICC)<sup>14</sup>. Este último grupo de doentes é o objecto do presente trabalho.

Os doentes submetidos a ressecção de intenção curativa tinham uma distribuição por sexos de 29 homens (60%), e 19 mulheres (40%). A mediana de idades foi de 63 anos, com um mínimo de 56, e um máximo de 75. Os tumores presentes neste grupo de doentes tinham a distribuição apresentada no *Quadro 1*.

*Quadro 1* – Distribuição e ressecabilidade consoante a origem dos tumores peri-ampulares operados. O predomínio dos tumores do pâncreas contrasta com a sua baixa ressecabilidade, quando comparada com os tumores com outra origem (p=0,04).

	Total de casos	Ressecabilidade
Pâncreas	87 (69%)	17 (20%)
Ampôla de Vater	25 (20%)	19 (76%)
Via biliar	7 (5%)	5 (71%)
Duodeno	8 (6%)	7 (88%)

A operação realizada foi em 42 casos a duodenopancreatocetomia cefálica - DPC (88%), e em 6 casos a pancreatocetomia total - PT (12%). Estas operações consistiram essencialmente no seguinte: Após a exploração da cavidade abdominal para detecção de metástases, a ressecabilidade do tumor é avaliada. Com este objectivo é determinada, a extensão do tumor no espaço retroperitoneal (após extensa manobra de Kocher), a invasão a nível do pedículo hepático, a aderência à veia porta e vasos mesentéricos superiores (*Fig. 1*). Sendo o tumor considerado ressecável, procede-se à mobilização da vesícula, laqueação da artéria cística, secção da via biliar principal acima da confluência do canal



*Fig. 1* – A extensa manobra de Kocher, até ao bordo esquerdo da aorta, permite avaliar a extensão retroperitoneal dos tumores peri-ampulares. Este passo operatório é essencial para determinar a existência de invasão das veias porta e cava inferior, abordar o conflúente portal e estabelecer a ressecabilidade da neoplasia.

cístico, e laqueação da via biliar distal. Posteriormente é laqueada a artéria gastroduodenal, passo este que conjuntamente com a secção da via biliar permite um melhor acesso ao confluente portal, e possibilita a actuação sobre a face anterior da veia porta. Seguidamente avalia-se a eventual invasão da veia porta e do processo uncinato do pâncreas. Se após este passo a ressecção do tumor continua a ser considerada possível, e no caso da operação proposta ser a DPC, procede-se à mobilização do colo pancreático libertando-o das veias porta e mesentérica superior. De seguida laqueiam-se as arcadas pancreaticoduodenais anterior e posterior, e secciona-se o colo pancreático. No caso de estar proposta a preservação do piloro, é conservada a irrigação da pequena curvatura gástrica à custa da artéria gastropiloica direita, e seccionado o duodeno a cerca de 2 cm do piloro. Estando indicada uma operação de tipo Whipple, é realizada uma hemigastrectomia sem vagotomia. Seguidamente a cabeça do pâncreas é libertada da veia porta, identifica-se a artéria mesentérica superior para evitar eventuais lesões, e laqueiam-se os diversos ramos tributários destes vasos. Com a continuação da dissecação no sentido da profundidade, o processo uncinato é libertado da artéria mesentérica superior, e se nesta fase é detectada aderência à veia porta, esta é ressecada (secção parcial ou total). De seguida procede-se à libertação e secção do jejuno proximal, e posterior remoção da peça operatória. O jejuno proximal é mobilizado para a direita em posição anterior aos vasos mesentéricos superiores. Seguidamente é feita a reconstrução com anastomose pancreatico-jejunal termino-lateral (Fig.2), hepatico-jejunostomia termino-lateral, e gastro/duodeno-jejunostomia. No caso de se proceder a uma PT, os passos operatórios são essencialmente os

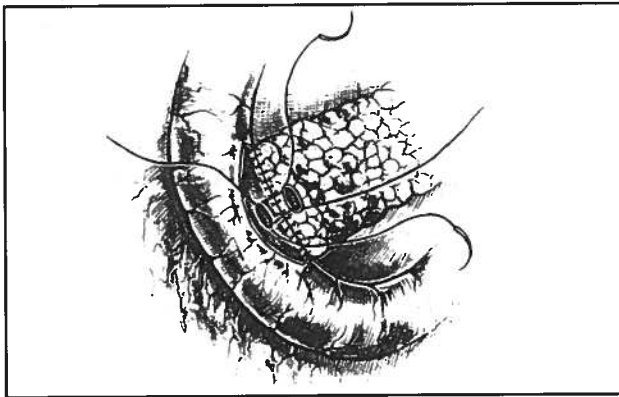


Fig. 2 - Anastomose pancreático-jejunal termino-lateral, com aposição das mucosas do canal de Wirsung e do jejuno. Este último plano anastomótico é realizado com pontos separados de sutura sintética reabsorvível 5/0.

mesmos, com omissão da secção do colo pancreático, remoção de todo o pâncreas em bloco com o baço, e conseqüente ausência de anastomose pancreatico-jejunal.

A opção de realizar uma DPC com conservação do piloro foi limitada aos casos de neoplasia com origem outra que não o pâncreas, e em que foi possível estabelecer uma margem de segurança em relação ao tumor. A PT foi reservada para doentes com tumores que macroscopicamente envolviam todo o órgão, em que não foi possível obter um

bordo de secção pancreática livre de tumor, ou com diabetes mellitus insulino dependente pré-operatória.

Foi registada morbilidade major em 15 doentes (31%), dos quais 13 casos do grupo da duodenopancreatectomia cefálica (31%), e em 2 doentes submetidos a pancreatectomia total (33%). De entre os casos com pós-operatório complicado faleceram 8 doentes (17%), dos quais 7 doentes do grupo da duodenopancreatectomia cefálica (17%), e 1 doente do grupo da pancreatectomia total (17%).

Foi possível obter catamnese em 81% dos doentes, as estimativas de sobrevida foram calculadas de acordo com o método de Kaplan-Meier<sup>15</sup>, as comparações das curvas de sobrevida foram realizadas com o teste de Log-rank, e os dados tabulados foram analisados com o teste de Chi-2. Os níveis de significância estatística foram estabelecidos a 0,05.

## RESULTADOS

A ressecabilidade obtida variou consoante a origem do tumor - *Quadro 1*. A menor taxa de ressecabilidade foi observada nos tumores do pâncreas (20%), tendo os carcinomas com outras localizações apresentado uma ressecabilidade semelhante (71 - 88%). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre a ressecabilidade dos tumores da cabeça do pâncreas, quando comparados com os tumores com outras origens ( $p=0,04$ ).

Morbilidade pós-operatória major foi observada em 31% dos doentes submetidos a DPC, e em 33% dos casos de PT, não sendo esta diferença significativa (Chi-2 - ns). A mortalidade pós-operatória (hospitalar) foi de 17% no grupo da DPC, e de 17% no grupo da PT, valores também não significativamente diferentes (Chi-2 - ns).

A mediana de sobrevida do grupo de doentes submetidos a ressecção por tumor do pâncreas foi de 6 meses, e a estimativa de sobrevida a 3 anos de 11% (Fig.3). No grupo de doentes operados por neoplasia da ampôla a mediana de sobrevida foi de 37 meses, e as estimativas de sobrevida a 3 e 5 anos foram respectivamente de 58 e 33% - Fig. 3. Para os grupos dos tumores da via biliar e duodeno não foi possível calcular as medianas de sobrevida dado não terem sido observadas mortes em mais de 50% dos casos. Estes grupos tiveram estimativas de sobrevida a 3 anos de 60 e 57% respectivamente (Fig.3).

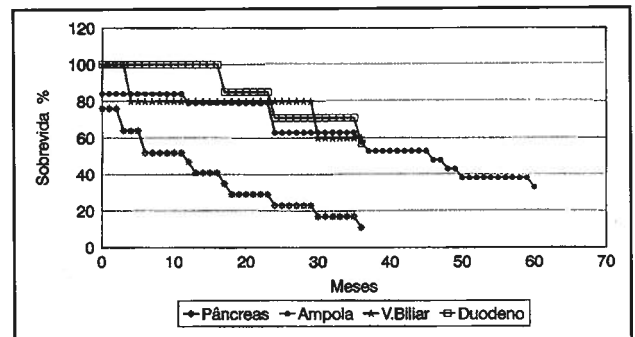


Fig. 3 - Estimativas de sobrevida para os tumores peri-ampulares ressecados (incluindo a mortalidade operatória). Existe uma diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida dos casos de tumor de origem pancreática, quando comparados com os tumores de origem outra que não o pâncreas (Log-rank -  $p=0,002$ ).

Foi detectada uma diferença estatisticamente significativa entre as estimativas de sobrevida para o carcinoma do pâncreas e os restantes tumores peri-ampulares (Log-rank -  $p=0,002$ ).

## DISCUSSÃO

Os carcinomas de origem pancreática são a neoplasia mais frequente do grupo dos tumores peri-ampulares. A proporção de 69% de tumores pancreáticos observada na presente série é semelhante aos dados referidos noutros trabalhos<sup>16</sup>, e contrasta com a baixa taxa de ressecabilidade destas neoplasias (20%). Esta taxa de ressecabilidade é semelhante aos valores apresentados por outros autores<sup>2,13,16</sup>, sendo referidas proporções que variam de 15<sup>13</sup> a 29%<sup>16</sup>. O estadio avançado em que os doentes com carcinoma da cabeça do pâncreas se encontram aquando da sua apresentação clínica, é responsável por esta baixa ressecabilidade<sup>13,16</sup>. Estes valores são substancialmente diferentes dos dados observados para os restantes tumores peri-ampulares. Neste estudo, estas neoplasias representam 31% do total dos tumores peri-ampulares, valor que é semelhante a outros dados da literatura<sup>16</sup>. No entanto estes carcinomas têm uma elevada taxa de ressecabilidade, variando de 71 a 88% na presente série. Estes valores são também comparáveis às taxas apresentadas por outros autores, sendo de referir uma ressecabilidade que varia de 86<sup>2</sup> a 88%<sup>16</sup> para os tumores da ampôla, de 85% para os carcinomas da via biliar distal<sup>2</sup>, e de 63% para as lesões do duodeno peri-ampular<sup>2</sup>. As melhores taxas de ressecabilidade que estes carcinomas de origem não pancreática apresentam, contribuem substancialmente para a ressecabilidade dos tumores peri-ampulares referida na literatura. Esta situação mais favorável dos carcinomas de origem não pancreática está provavelmente relacionada com a sua particular localização anatómica, possibilitando que tumores relativamente pequenos originem um quadro sintomático claro. Por outro lado, estes carcinomas de origem não pancreática são de mais fácil diagnóstico, sendo na sua maioria acessíveis à biópsia endoscópica. Esta situação contrasta com a maioria dos tumores da cabeça do pâncreas, que frequentemente invadem o espaço retro-pancreático antes de originarem icterícia por compressão da via biliar. Nestes casos existem também dificuldades na obtenção de um diagnóstico histológico, não só para a aquisição de material como para a interpretação dos cortes de tecidos<sup>13</sup>.

A morbidade operatória registada neste estudo (31-33%) encontra-se dentro do espectro de valores referidos na literatura<sup>2,11,17</sup>. Os dados apresentados por grupos especializados, sobre doentes operados nos últimos anos, apontam para uma taxa de morbidade de cerca de 20-25%<sup>11,17,18</sup>. Por outro lado a série de Shyr et al.<sup>2</sup> que inclui doentes operados durante 27 anos (1965-1992), e que tem características semelhantes às do presente trabalho, apresenta uma taxa de morbidade de 43%. Esta diferença de resultados traduz a evolução registada em centros que adquiriram uma diferenciação neste tipo de patologia, e que permitiu uma substancial diminuição da morbidade das ressecções pancreáticas. A criteriosa selecção de doentes, o elevado número de ressecções realizadas, a optimização da técnica cirúrgica, e a

melhoria dos cuidados peri-operatórios foram as causas determinantes desta melhoria de resultados. O impacto destes factores foi no entanto particularmente significativo na diminuição da mortalidade pós-operatória. Foram recentemente apresentadas séries de mais de cem ressecções pancreáticas consecutivas sem mortalidade<sup>6,18</sup>, resultado que contrasta com os 17% da série de Shyr et al.<sup>2</sup> e do presente estudo. Se esta ausência de mortalidade se deve a condições particulares dos centros que apresentam estes resultados, na literatura são referidas várias séries com mortalidades inferiores a 5%<sup>5,11,19,20</sup>. Seguramente que a experiência adquirida nestes centros especializados só foi possível devido à elevada incidência dos tumores pancreáticos nos seus respectivos países, no entanto os resultados obtidos por estas equipas devem constituir um objectivo e servir de orientação para a prática de outras instituições.

Na presente série, a sobrevida dos tumores pancreáticos ressecados é baixa, com uma mediana de 6 meses. No entanto este resultado não é substancialmente diferente dos dados apresentados em séries de características semelhantes<sup>2,9</sup>, e indica que em vários centros não são obtidos resultados satisfatórios. Por outro lado, trabalhos anteriormente referidos com origem em centros de referência apresentam taxas de sobrevida substancialmente diferentes. O grupo de Longmire refere um mediana de sobrevida de 18 meses<sup>21</sup>, e as séries de Trede et al.<sup>6</sup>, e de Cameron<sup>5</sup> apresentam taxas de sobrevida a 5 anos de 19-24%. No caso particular de doentes sem metastização ganglionar, é referida por Cameron uma sobrevida a 5 anos de 50%<sup>5</sup>. Como mencionámos anteriormente, esta melhoria de resultados em centros especializados resulta de vários factores, nomeadamente o elevado número de doentes tratados, a selecção dos doentes para cirurgia de ressecção, e o progressivo adexramento técnico resultante de um maior número destas operações ser realizado por menos cirurgiões<sup>17</sup>. A terapêutica adjuvante tem tido até ao presente um papel controverso na melhoria das taxas de sobrevida após ressecção destes tumores<sup>22-24</sup>. Apesar do impacto limitado dos esquemas clássicos de terapêutica adjuvante<sup>24</sup> e da radioterapia intra-operatória<sup>23</sup>, resultados promissores tem sido referidos para o uso de regimes de quimio-radioterapia após ressecção<sup>22</sup>. Estes regimes podem eventualmente duplicar a mediana de sobrevida dos doentes ressecados por tumor do pâncreas<sup>22</sup>.

Os carcinomas peri-ampulares de origem não pancreática têm uma taxa de sobrevida a distância muito superior aos dados observados para o carcinoma da cabeça do pâncreas. No presente trabalho a taxa de sobrevida aos 5 anos é para os tumores da ampôla de 33%, valor que é comparável aos dados da literatura em que são referidas taxas de 24-62%<sup>2,3</sup>. Estes resultados constituem um argumento a favor da ressecção dos tumores peri-ampulares, mesmo na ausência de um diagnóstico histológico definitivo, especialmente pelo facto que per-operatóriamente não é frequentemente possível determinar se uma massa peri-ampular se trata de um carcinoma da ampôla ou do pâncreas. Por outro lado, a melhor sobrevida destes tumores quando comparados com os carcinomas da cabeça do pâncreas, resulta essencialmente do estadio menos avançado em que estas lesões se apresentam, ao provocarem uma sintomatologia mais precoce na história natural da doença.

Face aos resultados da presente série, e aos dados da literatura, existe uma necessidade de melhorar vários aspectos do tratamento dos tumores peri-ampulares. Por um lado há que proceder a um correcto estadiamento pré-operatório no sentido de excluir da cirurgia os doentes que dela não beneficiam, e em simultâneo seleccionar para cirurgia de intenção curativa os doentes em fase favorável. É também essencial uma melhoria dos cuidados peri-operatórios, obter a optimização da técnica cirúrgica, e a definição correcta do tipo de operação a realizar. Certamente que o progresso técnico referido em determinadas séries, só é alcançável pela repetição dos gestos, com o conseqüente acréscimo de segurança na realização dos passos operatórios mais complexos. Por outro lado não é aparente que o alargamento da área de ressecção, a realização da pancreatectomia regional<sup>25</sup> ou da pancreatectomia total, aumentem a taxa de controlo da doença<sup>26</sup>, tendo a maioria das recorrências tumorais um carácter loco-regional<sup>17</sup>. Nesta perspectiva, as áreas em que a melhoria de resultados terá um maior impacto em termos de sobrevida final, será a diminuição da mortalidade operatória e o desenvolvimento de terapêuticas adjuvantes eficazes. A procura destes objectivos passa pela concentração desta patologia em centros especializados, e pela pesquisa de formas de diminuir a recidiva local e sistémica.

## BIBLIOGRAFIA

1. BRAASCH JW: Periampullary and pancreatic cancer. In: Blumgart, LH. *Surgery of the liver and biliary tract*, London: Churchill Livingstone Inc, 1988: 855-867
2. SHIR Y, SU C, WANG H, LO S, LUI W: Comparison of resectable and unresectable periampullary carcinomas. *J Amer Col Surg* 1994; 178: 369-378
3. SHUTZE WP, SACK J, ALDRETE JS: Long-term follow-up of 24 patients undergoing radical resection for ampullary carcinoma, 1953 to 1988. *Cancer* 1990; 66: 1717-1720
4. WHIPPLE AO, PERSONS WB, MULLINS CB: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763-779.
5. CRIST DW, SITZMANN JV, CAMERON JL: Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987; 206: 358-373
6. TREDE M, SCHWALL G, SAEGER H: Survival after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1990; 211: 447-458
7. GEER RJ, BRENNAN MF: Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165: 68-73.
8. LILLEMÖE KD, SAUTER PK, PITT HA, et al: Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. *Surg Gynecol Obst* 1993; 176: 1-10
9. WANEBO HJ, KONESS RJ: Pancreatic cancer: Surgical approach. In: Ahlgren, JD, Macdonald, JS. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Comp 1992: 209-214.
10. BROOKS JR, BROOKS DC, LEVINE JD: Total pancreatectomy for ductal cell carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1989; 209: 405-410
11. PELLEGRINI CA, HECK CF, RAPER S, WAY LW: An analysis of the reduced morbidity and mortality rates after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 1989; 124: 778-781
12. CAMERON JL, CRIST DW, SITZMANN JV, et al: Factors influencing survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161: 120-125
13. AHLGREN JD, HILL MC, ROBERTS IM: Pancreatic cancer: Patterns, diagnosis, and approaches to treatment In: Ahlgren, JD, Macdonald, JS. *Gastrointestinal Oncology*, Philadelphia: JB Lippincott Comp 1992: 197-207
14. HARMER M, H, TNM: Classification of Malignant Tumors. Geneva: UICC 1990:
15. KAPLAN EL, MEIER P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457.
16. WARSHAW AL: Pancreatoduodenectomy for carcinoma of the pancreas. In: Najarian, J S, Delancy, J P. *Hepatic, Biliary and Pancreatic Surgery*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc 1990: 341-350
17. BEAZLEY RM. Pancreatic Cancer. In: McKeena, RJ, Sr, Murphy, GP. *Cancer Surgery*, Philadelphia: JB Lippincott Comp 1994: 105-118
18. CAMERON JL, PITT HA, YEO CJ, et al: One-hundred and forty-five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1994; (In Press)
19. GRACE PA, PITT HA, TOMPKINS RK, et al: Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1986;151:141-144
20. VAN HEERDEN JA: Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas: Whipple versus total pancreatectomy - an institutional perspective. *World J Surg* 1984; 8: 880-884
21. GRACE PA, PITT HA, LONGMIRE WP: Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Surg* 1986;73:647-650
22. KALSE MH, ELLENBERG SS: Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1987; 120: 899-903
23. HEIJMANS HJ, HEEKSTRA HJ, MEHTA DM: Is adjuvant intra-operative radiotherapy (IORT) for resectable and unresectable pancreatic cancer worthwhile? *Hepatogastroenterology* 1986; 36: 474-477
24. WARSHAW AL, CASTILLO CF: Pancreatic carcinoma. *N Eng J Med* 1992; 13: 455-465
25. FORTNER JG: Surgical principles for pancreatic cancer: Regional, total and subtotal pancreatectomy. *Cancer* 1981; 47: 1712-1716
26. VAN HEERDEN JA, MVILRATH DC, ILSTRUP DM, WEILAND LH: Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: An update. *World J Surg* 1988; 12: 658-662