



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO MIGUEL DOS SANTOS FREITAS

***O IMPACTO DA DRENAGEM BILIAR PRÉ-OPERATÓRIA NO
PROGNÓSTICO DOS DOENTES COM ADENOCARCINOMA
DO PÂNCREAS***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME LOPES RODRIGUES TRALHÃO
DR. MARCO JOÃO GIL SERÓDIO
MESTRE MARIA JOÃO OLIVEIRA SARDO DE BRITO AMARAL

abril/22

**O IMPACTO DA DRENAGEM BILIAR PRÉ-OPERATÓRIA NO PROGNÓSTICO DOS
DOENTES COM ADENOCARCINOMA DO PÂNCREAS**

J Freitas¹, M Amaral¹, MJ Amaral^{1,2}, M Serôdio^{1,2}, JG Tralhão^{1,2,3,4}

1 Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal.

2 Departamento de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 3000-075 Coimbra, Portugal.

3 Instituto de Biofísica e Biomatemática - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal.

4 Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia (CIMAGO), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal.

Autor correspondente:

José Guilherme Lopes Rodrigues Tralhão

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

3000-548 Coimbra, Portugal

E-mail: jglrt@hotmail.com

ÍNDICE

Resumo	4
Abstract	7
Lista de siglas e acrónimos	9
Introdução	10
Material e métodos.....	11
Desenho do estudo, participantes e colheita de dados	11
Análise estatística	12
Resultados	13
Características demográficas e clínicas pré-operatórias	13
Drenagem biliar pré-operatória	13
Variáveis intraoperatórias e complicações pós-operatórias.....	13
Características histopatológicas e estadiamento.....	14
Sobrevivência livre de doença e sobrevivência global.....	15
Discussão.....	16
Conclusão	19
Agradecimentos	19
Tabela 1. Demografia e características clínicas.....	21
Tabela 2. Comparação entre os doentes submetidos a DBP (grupo 1) e os que não foram submetidos a DBP (grupo 2).	25
Tabela 3. Comparação entre os doentes submetidos a CPRE (grupo 1.1) e CPT (grupo 1.2). ...	29
Tabela 4. Culturas biliares intraoperatórias.....	33
Figura 1. Curvas <i>Kaplan-Meier</i> para a SG dos grupos 1 e 2.	34
Figura 2. Curvas <i>Kaplan-Meier</i> para a SG dos grupos 1.1 e 1.2.	34
Figura 3. Curvas <i>Kaplan-Meier</i> para a SLD dos grupos 1 e 2.	35
Figura 4. Curvas <i>Kaplan-Meier</i> para a SDL dos grupos 1.1 e 1.2.	35
Bibliografia.....	36

RESUMO

Introdução: Apesar da evidência mais recente apontar para uma associação entre a drenagem biliar pré-operatória (DBP) e a morbidade pós-pancreatectomia, o seu impacto prognóstico permanece dúbio. Assim, o objetivo deste estudo foi esclarecer a associação entre a DBP e as complicações pós duodenopancreatectomia cefálica (DPC) por adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) e quantificar o seu impacto prognóstico.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo com 128 doentes submetidos a DPC por ACDP no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Os doentes foram divididos em 2 grupos: os submetidos a DBP (grupo 1) e os que não foram submetidos a este procedimento (grupo 2). O grupo 1 foi subdividido de acordo com a via de drenagem: colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) – grupo 1.1, e colangiografia percutânea transhepática (CPT) – grupo 1.2. Compararam-se um conjunto de fatores clínicos e histopatológicos entre os dois grupos e foi feita uma análise da sobrevivência através do SPSS.

Resultados: Dos 128 doentes, 44 (34.4%) foram submetidos a DBP. Destes, 17 casos (38.6%) por CPT e 27 (61.7%) por CPRE, sendo que 21 (47.7%) desenvolveram complicações relacionadas com a DBP: 37% no grupo 1.1 e 64.7% no grupo 1.2 ($p=0.074$). Houve diferença significativa entre os grupo 1 e 2 relativamente à colonização bacteriana da bilis (45.5% *versus* 3.6%, $p<0.001$), mas sem diferença na colonização por bactérias multirresistentes (45% *versus* 33.3%, $p=1.000$), no desenvolvimento de complicações pós-operatórias *Clavien-Dindo* \geq III (29.5% *versus* 31%, $p=0.802$), fístula pancreática (16.7% *versus* 15.6%, $p=0.878$) e gastroparésia clinicamente significativas (29.5% *versus* 29.8%, $p=0.976$), abscesso intra-abdominal (13.6% *versus* 21.4%, $p=0.257$), hemorragia (15.9% *versus* 10.7%, $p=0.428$), infeção da ferida operatória (6.8% *versus* 10.7%, $p=0.539$) e reinternamento (50% *versus* 48.8%, $p=1.000$). Entre os grupos 1.1 e 1.2 houve uma diferença na colonização bacteriana da bilis, embora sem significado estatístico (55.6% *versus* 29.4%, $p=0.130$), e uma diferença estatisticamente significativa na gastroparésia clinicamente relevante (44.4% *versus* 5.9%, $p=0.014$) e nas complicações *Clavien-Dindo* \geq III (59.3% *versus* 88.2%, $p = 0.040$). Não houve diferença significativa na sobrevivência global (SG) (20 *versus* 18 meses, $p=0.833$) e na sobrevivência livre de doença (SLD) medianas (10 *versus* 8 meses, $p=0.192$) entre os grupos 1 e 2. Houve diferença estatisticamente significativa na SLD entre os grupos 1.1 e 1.2 (10 *versus* 5 meses, $p=0.017$).

Conclusão: Nesta série de doentes, a DBP associa-se a maior colonização bacteriana da biliar, sem um aumento significativo nas complicações pós-operatórias e na SG e SLD. A CPRE aumenta a positividade das culturas da bilis e parece contribuir para o desenvolvimento de gastroparésia clinicamente significativa. Os doentes submetidos a CPT parecem ter recidivas mais precoces.

Palavras-chave: adenocarcinoma ductal pancreático; duodenopancrcreatectomia; drenagem biliar pré-operatória; complicações; prognóstico.

ABSTRACT

Background: Although the most recent evidence points to an association between preoperative biliary drainage (PBD) and post-pancreatectomy morbidity, its prognostic impact remains dubious. Thus, the aim of this study was to clarify the association between PBD and morbidity following cephalic duodenopancreatectomy (CDP) for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and quantify its prognostic impact.

Methods: Retrospective observational study including 128 patients who underwent CDP for PDAC of the pancreatic head at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Patients were divided into 2 groups, those who underwent PBD (group 1) and those who did not undergo this procedure (group 2). Group 1 was subdivided according to the drainage route: endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) - group 1.1, and percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) - group 1.2. Subsequently, a set of clinical and histopathological factors were compared between the two groups and survival analysis was performed using SPSS.

Results: Of 128 patients, 44 (34.4%) underwent PBD. Of these, 17 cases (38.6%) by PTC and 27 (61.7%) by ERCP, and 21 (47.7%) developed PBD-related complications: 37% in group 1.1 and 64.7% in group 1.2 ($p=0.074$). There was a significant difference between group 1 and 2 regarding bacterial colonization of the bile (45.5% *versus* 3.6%, $p<0.001$), but no difference was found in the colonization by multidrug-resistant bacteria (45% *versus* 33.3%, $p=1.000$), in the development of Clavien-Dindo \geq III complications (29.5% *versus* 31%, $p=0.802$), clinically relevant pancreatic fistula (16.7% *versus* 15.2%, $p=0.878$) and gastroparesis (29.5% *versus* 29.8%, $p=0.976$), intra-abdominal abscess (13.6% *versus* 21.4%, $p=0.257$), hemorrhage (15.9% *versus* 10.7%, $p=0.428$), surgical wound infection (6.8% *versus* 10.7%, $p=0.539$) and readmission (50% *versus* 48.8%, $p=1.000$). Between groups 1.1 and 1.2 there was a difference in bacterial colonization of the bile, although without statistical significance (55.6% *versus* 29.4%, $p=0.130$), and a statistically significant difference in clinically relevant gastroparesis (44.4% *versus* 5.9%, $p=0.014$) and Clavien-Dindo \geq III complications (59.3% *versus* 88.2%, $p=0.040$). There were no significant differences at median overall survival (OS) (20 *versus* 18 months, $p=0.833$) and disease-free survival (DFS) (10 *versus* 8 months, $p=0.192$) between groups 1 and 2. There was a statistically significant difference in DFS between groups 1.1 and 1.2 (10 *versus* 5 months, $p=0.017$).

Conclusion: In this series of patients, PBD is associated with increased bacterial colonization of the bile, without a significant increase in postoperative complications and in OS and DFS. ERCP increases the positivity of bile cultures and seems to contribute to the development of clinically significant gastroparesis. Patients undergoing PTC appear to have earlier recurrence.

Keywords: Pancreatic ductal adenocarcinoma; duodenopacreatomy; preoperative biliary drainage; complications; prognosis.

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ACDP- Adenocarcinoma ductal pancreático

AIA- Abcesso intra-abdominal

ALT- Alanina aminotransferase

AST- Aspartato aminotransferase

BT- Bilirrubina total

CCD- Classificação de *Clavien-Dindo*

CHUC- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CP- Cancro do pâncreas

CPRE- Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CPT- Colangiografia percutânea transhepática

DBP- Drenagem biliar pré-operatória

DPC- Duodenopancreatectomia cefálica

FA- Fosfatase alcalina

GGT- Gamaglutamiltranspeptidase

HPO- Hemorragia pós-operatória

HR- *Hazard ratios*

IC- Intervalos de confiança

ILC- Infeção do local cirúrgico superficial

SG- Sobrevivência global

SLD- Sobrevivência livre de doença

INTRODUÇÃO

O cancro do pâncreas (CP) está entre as neoplasias que apresentam um pior prognóstico. Em 2020, o número de novos casos foi de 495,773, ocupando, assim, a 14^o posição na lista de neoplasias mais comuns e a 7^o posição na lista das neoplasias com maior mortalidade (1). Em Portugal e no mesmo ano, o CP foi o nono mais incidente e o sexto mais letal (2). As neoplasias do pâncreas podem ser endócrinas (2%) ou exócrinas (98%), sendo que o adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) corresponde a 95% das últimas (3, 4), surgindo maioritariamente na região cefálica (75%) (5). Tem uma taxa de sobrevivência global (SG) aos 5 anos de apenas 11% (6), decorrente não só de uma biologia tumoral agressiva e ainda mal compreendida, mas, também, de um diagnóstico frequentemente tardio e em estádios já avançados.

Apenas 15 a 20% dos doentes com ACDP apresentam doença ressecável ao diagnóstico (7). A maioria apresenta-se com uma doença localmente avançada ou metastizada, preconizando-se uma terapêutica sistémica neoadjuvante ou paliativa, respetivamente. Atualmente, o único tratamento com intuito curativo é a resseção cirúrgica, mas, apesar dos avanços na técnica cirúrgica e dos progressos nos cuidados pós-operatórios, a pancreatectomia ainda comporta elevadas taxas de morbilidade (8). As complicações pós-operatórias, que afetam a recuperação dos doentes e que podem excluir ou atrasar o início da terapêutica sistémica, também contribuem para um mau prognóstico.

Nos estádios iniciais, o ACDP é, habitualmente, assintomático. As manifestações clínicas surgem, a maioria das vezes, já em fases mais avançadas da doença. Para ACDP localizados na região cefálica do pâncreas, o sinal mais comum é a icterícia, estando presente em cerca de 75% dos doentes ao diagnóstico. A icterícia surge devido à compressão exercida pelo tumor nos ductos biliares, impedindo que a drenagem de bÍlis ocorra em condições normais. Neste contexto, a drenagem biliar pré-operatória (DBP) tem como objetivo restituir o fluxo normal da bÍlis e melhorar as condições pré-operatórias dos doentes (7, 9).

Entre os vários fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias assume-se, com especial destaque, a DBP. Esta pode ser efetuada por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou colangiografia percutânea transhepática (CPT). A primeira, consiste na colocação de uma prótese (plástica ou metálica) por via endoscópica e, a segunda, na colocação de um dreno biliar externo, de um dreno biliar misto ou de uma prótese por via percutânea. Alguns estudos demonstraram que a DBP está associada a uma diminuição da taxa de complicações pós-operatórias (10, 11), outros que esta seria idêntica quer os doentes fossem ou não submetidos a drenagem pré-operatória (12-14). No entanto, o que se tem verificado ser cada vez mais unânime, é que condiciona um aumento da taxa de complicações pós-pancreatectomia, sobretudo infecciosas (15-29). Desta

forma, o impacto prognóstico da realização de uma DBP nos doentes com ACDP permanece dúbio e a sua indicação é, por vezes, controversa.

Assim, o objetivo deste estudo é clarificar a associação entre a realização de drenagem biliar pré-operatória e as complicações pós-duodenopancreatectomia cefálica (DPC) e quantificar o seu impacto prognóstico, de forma a otimizar a prática clínica diária e diminuir a morbimortalidade.

MATERIAL E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO, PARTICIPANTES E COLHEITA DE DADOS

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo que incluiu 128 doentes consecutivos submetidos a DPC por ACDP cefálico, entre janeiro de 2008 e agosto de 2021, no Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Os processos clínicos dos doentes foram revistos utilizando a base de dados hospitalar, após aprovação do estudo pela Comissão de Ética do CHUC (referência: CHUC-140-20). Foram excluídos deste estudo os doentes submetidos a quimioterapia neoadjuvante, devido ao seu número reduzido.

Por rotina, a técnica de ressecção cirúrgica utilizada foi a DPC (Operação de *Whipple*), sem preservação pilórica. A DBP foi efetuada por decisão da equipa clínica, sem protocolos pré-estabelecidos, com base em fatores clínicos e/ou analíticos, nos doentes com icterícia obstrutiva, com ou sem colangite associada.

Os doentes foram primariamente divididos em dois grupos: os que foram submetidos a DBP (grupo 1) e os que não foram submetidos a este procedimento (grupo 2). O primeiro grupo foi posteriormente subdividido consoante a via de drenagem efetuada, por CPRE (grupo 1.1) ou por CPT (grupo 1.2). Por último, no caso do grupo 1.1, houve uma subdivisão dos doentes em função do tipo de prótese utilizada (plástica ou metálica) e, no grupo 1.2, uma subdivisão de acordo com o tipo de drenagem efetuada (externa, mista ou com colocação de prótese). Contudo, não foi possível analisar os doentes de acordo com o tipo de drenagem efetuada devido ao número reduzido da amostra.

As variáveis pré-operatórias incluídas no estudo foram: idade, género, parâmetros analíticos pré-operatórios (sódio, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gamaglutamiltranspeptidase (GGT), bilirrubina total (BT) e albumina) e a morbidade relacionada com a drenagem e o tempo de drenagem, quando aplicáveis. Usou-se o *ACS NSQIP surgical risk calculator* para comparar os riscos previstos para qualquer complicação, infeção do local cirúrgico, reinternamento, reintervenção cirúrgica, morte, sépsis e gastroparésia entre os grupos 1 e 2 e os grupos 1.1 e 1.2.

As variáveis intraoperatórias consideradas foram: a cultura da bÍlis, a necessidade de transfusões e o tempo de intervenção cirúrgica. Relativamente ao período pós-operatório, incluíram-se: a duração do internamento, a existência de morbidade de acordo com a Classificação de *Clavien-Dindo* (CCD) (30), o desenvolvimento de fístula pancreática, de infecção do local cirúrgico e de hemorragia pós-operatória (HPO), a existência de gastroparésia e o reinternamento. Incluíram-se no estudo, também, as características histopatológicas, a existência de recidiva tumoral, a SG e a sobrevivência livre de doença (SLD).

Considerou-se haver uma complicação pós-operatória clinicamente significativa quando os doentes reuniam critérios para CCD grau III, IV ou V. A presença de gastroparésia e de fístula pancreática pós-operatória foi considerada de acordo com os critérios definidos pelo *International Study Group of Pancreatic Surgery* (31, 32), assumindo-se que os doentes apresentaram gastroparésia e fístula pancreática clinicamente significativas quando cumpriam os critérios para a classe B ou C em ambos os casos. A existência de HPO foi considerada com base em elementos clínicos e imagiológicos. Por ambiguidades de registos clínicos, só foi possível diferenciar infecção do local cirúrgico em infecção do local cirúrgico superficial (ILC) e infecção do local cirúrgico profunda, equivalente a abscesso intra-abdominal (AIA). O reinternamento foi considerado quando ocorreu nos primeiros 30 dias após a alta. Por fim, a SLD foi definida pelo número de meses decorridos desde a intervenção cirúrgica à primeira evidência de recidiva, radiológica ou histológica, e a SG foi definida pelo número de meses decorridos desde a intervenção cirúrgica até à data de morte ou de análise dos dados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi efetuada com recurso ao software IBM SPSS *Statistics* versão 27. Inicialmente, realizou-se uma análise descritiva dos dados obtidos. As variáveis métricas foram apresentadas através da média quando a distribuição foi normal e através da mediana quando não o foi. Posteriormente, foram comparados os dois grupos principais (doentes com drenagem pré-operatória *versus* sem drenagem) e as vias de drenagem dentro do primeiro grupo, utilizando os testes adequados aos tipos de variáveis.

Para as variáveis qualitativas nominais foi utilizado o teste qui-quadrado de *Pearson* ou o teste exato de *Fisher*, quando não se verificaram as condições necessárias para a utilização do primeiro. Para as variáveis qualitativas ordinais, utilizou-se o teste qui-quadrado de *Pearson*. No caso das variáveis quantitativas, foi utilizado o teste T para amostras independentes, quando seguiram uma distribuição normal, e o teste *Mann-Whitney U*, quando a mesma não foi normal.

A análise de sobrevivência foi efetuada com recurso ao método de *Kaplan-Meier* e ao teste *log-rank*. Posteriormente, foi realizada a regressão de *Cox*, de forma a identificar os

fatores preditores de mortalidade, reportando-se os *hazard ratios* (HR), os correspondentes intervalos de confiança (IC) a 95% e os valores de *p*. Em todos os testes estatísticos utilizados, os valores de $p \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS PRÉ-OPERATÓRIAS

Dos 128 doentes incluídos no estudo, 78 (60.9%) eram do sexo masculino, sendo a mediana de idades de 69 anos (IIQ 60.25-76) (tabela 1). 84 doentes (65.6%) não efetuaram drenagem biliar pré-operatória, enquanto 44 (34.4%) foram submetidos a este procedimento antes da intervenção cirúrgica (tabela 1). A AST, ALT, FA ($p < 0.001$), BT ($p = 0.001$), GGT ($p = 0.04$) pré-operatórias divergiram de forma significativa entre os grupos 1 e 2 (tabela 2).

DRENAGEM BILIAR PRÉ-OPERATÓRIA

Dos 128 doentes, 44 (34.4%) foram submetidos a drenagem biliar pré-operatória, como mencionado previamente. Destes, a drenagem foi feita por CPT em 17 casos (38.6%) e, em 27 casos (61.7%), por CPRE. Em 22 dos casos que fizeram CPRE (81.5%), foi colocada uma prótese plástica e, em 2 casos (7.4%), uma prótese metálica (tabela 1). Em 14 doentes que fizeram CPT (82.4%) foi colocado um dreno biliar externo, num doente (5.9%) um dreno biliar misto e, em 2 doentes (11.8%), uma prótese (tabela 1). A mediana dos tempos de drenagem foi de 30 dias (IIQ 20-46) (tabela 1).

Em 37% dos doentes no grupo 1.1 e em 64.7% no grupo 1.2, houve morbidade relacionada com a drenagem ($p = 0.074$) (tabela 3). A colangite aguda ocorreu em 60% dos doentes do grupo 1.1 e em 18.2% dos doentes do grupo 1.2 ($p = 0.080$) e a pancreatite aguda em 30% e 0%, respetivamente ($p = 0.090$). Nenhum doente do grupo 1.1 desenvolveu hemorragia relacionada com a drenagem, a qual ocorreu em 27.3% dos doentes do grupo 1.2 ($p = 0.214$). No grupo 1.2, nenhum doente desenvolveu obstrução da drenagem, mas esta verificou-se em 20% dos doentes do grupo 1.1 ($p = 0.214$). Por último, a mobilização do dreno ocorreu em 54.5% dos doentes do grupo 1.2.

VARIÁVEIS INTRAOPERATÓRIAS E COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

As culturas biliares intraoperatórias foram positivas em 23 (18%) dos 128 doentes, sendo que 10 (43.5%), tiveram positividade para bactérias multirresistentes (tabela 1). As características das culturas biliares intraoperatórias encontram-se detalhadas na tabela 4. Observaram-se diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 relativamente à colonização

bacteriana da bÍlis (45.5% *versus* 3.6%, $p < 0.001$), mas não em relação  colonização por bactérias multirresistentes (45% *versus* 33.3%, $p = 1.000$) (tabela 2). Entre os grupos 1.1 e 1.2 houve uma diferença na colonização bacteriana da bilis, embora sem significado estatístico (55.6% *versus* 29.4%, $p=0.130$) (tabela 3).

A comparação entre as complicações pós-operatórias dos grupos 1 e 2 e dos grupos 1.1 e 1.2 encontram-se detalhadas na tabela 2 e 3, respetivamente. Entre os grupos 1 e 2, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação à morbidade ps-operatória (81.8% *versus* 71.4%, $p=0.277$), no desenvolvimento de fÍstula pancreatÍca (16.7% *versus* 15.6%, $p=0.878$) e gastroparésia clinicamente significativas (29.5% *versus* 29.8%, $p = 0.976$), AIA (13.6% *versus* 21.4%, $p = 0.257$), HPO (15.9% *versus* 10.7%, $p = 0.428$), ILC (6.8% *versus* 10.7%, $p = 0.539$), reinternamento (50% *versus* 48.8%, $p = 1.000$) e complicações pós operatórias clinicamente relevantes (CCD \geq III) (29.5% *versus* 31%, $p = 0.802$) (tabela 2). No geral, 45 doentes (35.2%) precisaram de transfusão peri-operatória, 47.7% dos submetidos a DBP e 28.6% dos não submetidos a drenagem ($p = 0.031$) (tabela 2).

Entre os grupos 1.1 e 1.2 verificaram-se diferenças significativas no desenvolvimento de gastroparésia clinicamente significativa (44.4% *versus* 5.9%, $p = 0.014$) e nas complicações pós operatórias clinicamente relevantes (CCD \geq III) (59.3% *versus* 88.2%, $p = 0.040$), não havendo diferenças estatisticamente significativas relativamente à morbidade ps-operatória (88.9% *versus* 70.6%, $p=0.227$), ao desenvolvimento de fÍstula pancreatÍca clinicamente relevante (20% *versus* 11.8%, $p = 0.482$), AIA (22.2% *versus* 0%, $p = 0.067$), HPO (18.5% *versus* 11.8%, $p = 0.689$), ILC (11.1% *versus* 0%, $p = 0.272$) e na taxa de reinternamento (51.9% *versus* 47.1%, $p = 0.757$) (tabela 3).

Constatou-se que os riscos de qualquer complicação ($p = 0.020$), reinternamento ($p = 0.020$), reintervenção cirúrgica ($p = 0.034$), morte ($p = 0.005$) e sépsis ($p = 0.025$), calculados através do *NSQIP – Surgical Risk Calculator* divergiam significativamente entre os grupos 1.1 e 1.2 (tabela 3), sendo maiores no grupo 1.2. Por outro lado, o risco calculado de gastroparésia não foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0.695$).

No que diz respeito à mortalidade pós-operatória, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 (4.5% *versus* 11%, $p=0.223$) e os grupos 1.1 e 1.2 (3.7% *versus* 5.9%, $p=1.000$).

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS E ESTADIAMENTO

A mediana do tamanho tumoral foi 2.55 cm para o grupo 1 (IIQ 2.4-3.5) e 3.2 cm (IIQ 2.675-4) para o grupo 2 ($p = 0.036$) (tabela 2). Observou-se uma diferença significativa relativamente à invasão linfovascular entre os dois grupos (90.9% *versus* 75%, $p = 0.031$),

não havendo, no entanto, diferenças significativas no estadiamento tumoral ($p = 0.501$), na invasão ganglionar (81.8% *versus* 76.2%, $p = 0.464$), na invasão perineural (95.5% *versus* 88.1%, $p = 0.217$) e nas margens de ressecção cirúrgica (50% *versus* 53.6%, $p = 0.701$) (tabela 2).

SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL

A mediana do tempo de *follow-up* para todos os doentes foi de 15.5 meses (IIQ 7.25-30.75) (tabela 1). Para o grupo 1 foi de 15 meses e para o grupo 2 de 16 meses (tabela 2). Para o grupo 1.1 foi de 17 meses e para o grupo 1.2 de 13 meses (tabela 3).

A SG mediana foi de 18 meses, com uma taxa de SG aos 3 anos de 28.6% e aos 5 anos de 18.5% (tabela 1). Para os grupos 1 e 2, a SG mediana foi 20 e 18 meses ($p = 0.833$) e para os grupos 1.1 e 1.2, 24 e 14 meses ($p = 0.258$), respetivamente. A taxa de SG aos 5 anos foi 18.1% e 18.5%, para os grupos 1 e 2, e 18.2% e 18.5%, para os grupos 1.1 e 1.2, respetivamente (figuras 1 e 2).

Dos 128 doentes, 70 (61.9%) apresentaram recidiva, não se verificando diferenças estatisticamente significativas relativamente à taxa de recidiva entre os grupos 1 e 2 (66.7% *versus* 59.5%, $p = 0.453$) e os grupos 1.1 e 1.2 (66.7% *versus* 66.7%, $p = 1.000$). Dos 70 doentes, 42 (60%) apresentaram recidiva hepática, 29 doentes (41.4%) recidiva local, 29 (41.4%) recidiva pulmonar e 14 (20%) recidiva peritoneal (tabela 1). Relativamente à recidiva pulmonar, verificou-se que os grupos 1 e 2 diferem de forma significativa (57.7% *versus* 31.8%, $p = 0.048$), não havendo diferenças significativas no que diz respeito à recidiva local (50% *versus* 36.4%, $p = 0.297$), hepática (57.7% *versus* 61.4%, $p = 0.587$) e peritoneal (19.2% *versus* 20.5%, $p = 0.828$) (tabela 2). Os resultados para os grupos 1.1 e 1.2 foram os seguintes: recidiva local (50% *versus* 50%, $p = 1.000$), pulmonar (68.8% *versus* 40%, $p = 0.228$), hepática (43.8% *versus* 80%, $p = 0.109$) e peritoneal (12.5% *versus* 30%, $p = 0.340$) (tabela 3).

A SLD mediana para todos os doentes foi de 9 meses, com uma taxa SLD aos 3 anos de 2.9% e de 1.4% aos 5 anos (tabela 1). Para os grupos 1 e 2, a SLD mediana foi 10 e 8 meses ($p = 0.192$) e para os grupos 1.1 e 1.2, 10 e 5 meses ($p = 0.017$), respetivamente. A taxa de SLD aos 5 anos foi 3.8% e 0% para os grupos 1 e 2, e 6.3% e 0%, para os grupos 1.1 e 1.2, respetivamente (figuras 3 e 4). A regressão univariada mostrou que os doentes submetidos a CPT têm um risco 2.559 vezes maior de ter uma recidiva mais precoce (HR 2.559, IC95% 1.092-5.994, $p=0.031$).

DISCUSSÃO

A morbidade associada à DPC permanece elevada (8,27), embora se verifique um aperfeiçoamento contínuo da técnica cirúrgica e uma melhoria nos cuidados pós-operatórios, que têm contribuído para a sua redução nos últimos anos. A realização de DBP permanece um tema controverso, carecendo de indicações protocoladas para a sua utilização, para a seleção da via de drenagem e duração da mesma. No entanto, a DBP, por CPRE ou por CPT, é indispensável em alguns casos, tendo alguns autores recomendado o seu uso quando os doentes com icterícia obstrutiva vão efetuar terapêutica NA ou quando a resseção cirúrgica não pode ser realizada a curto prazo, sempre que desenvolvem colangite aguda, hiperbilirrubinemia severa ou complicações sistêmicas relacionadas com a icterícia (46-49). No entanto, a DBP é, algumas vezes, realizada na ausência destas indicações, o que dificulta a avaliação e discussão do seu impacto real na morbidade pós-operatória e no prognóstico dos doentes.

Verificou-se que, nesta amostra de doentes, a DBP aumentou significativamente a colonização bacteriana da biliar, resultado concordante com outros estudos (22, 23, 25, 26, 44, 45), o que se deve à manipulação exercida na via biliar na altura da colocação do dreno ou stent. No entanto, em nenhum dos outros estudos foi feita uma discriminação para as bactérias MR, não se verificando, no nosso estudo, uma diferença entre o grupo de doentes drenados e não drenados. Não obstante, a realização de DBP não influenciou significativamente a morbimortalidade pós-operatória. Da mesma forma, não houve uma associação significativa com o desenvolvimento de fístula pancreática clinicamente significativa, HPO e AIA, resultados coincidentes com a evidência científica (15, 20, 22, 25, 27), nem com o desenvolvimento de ILC, resultado este discordante da evidência mais atual da literatura (15, 20, 22, 25, 27). Suragul *et al.*, num estudo retrospectivo, verificou que a incidência de ILC foi significativamente superior em doentes submetidos a DBP e identificou este procedimento como um fator de risco independente para ILC, mas não para infeção de órgão ou espaço (29), que nós caracterizamos como AIA. As diferenças verificadas entre os resultados obtidos e a literatura relativamente à ILC poderão dever-se ao fato de alguns registos clínicos estarem incompletos. No presente estudo, a DBP também não influenciou o desenvolvimento de gastroparésia clinicamente significativa. Os resultados da literatura são mais controversos em relação a esta possível associação, já que uma meta-análise reportou um aumento da incidência de gastroparésia relacionada com a DBP (15), enquanto outros estudos indicaram o contrário (22, 25, 27).

Por outro lado, uma meta-análise concluiu que a DBP aumenta tanto a morbidade pós-operatória como a incidência de ILC, não tendo qualquer influência na mortalidade pós-operatória e no desenvolvimento de fístula pancreática e AIA (20). Estes resultados foram

corroborados por outra meta-análise mais recente, acrescentando que a incidência de gastroparésia foi maior no grupo de doentes que realizaram DBP, não se tendo verificado o mesmo relativamente à HPO (15). Estes resultados, à exceção da morbilidade pós-operatória, ILC e gastroparésia, são similares aos do nosso estudo. *Ray et al.*, num estudo observacional retrospectivo, demonstrou um aumento da colonização bacteriana da biliar nos doentes submetidos a DBP, o que é coincidente com os nossos resultados. Mostrou, também, um aumento da incidência de ILC e da morbilidade pós-operatória nos doentes submetidos a DBP, não havendo um impacto deste procedimento no desenvolvimento de complicações pós-operatórias clinicamente significativas, gastroparésia, fístula pancreática, HPO, AIA e na mortalidade pós-operatória (25), resultados semelhantes aos verificados na nossa análise.

Relativamente às transfusões intraoperatórias, foi mostrado pelo estudo referido anteriormente que não existem diferenças significativas quer os doentes sejam submetidos a DBP ou não (25). *Mezhir et al.* obteve os mesmos resultados, no entanto, verificou que os doentes submetidos a DBP perderam mais sangue no decorrer da intervenção cirúrgica (26) e Santos *et al.* reportou que a hemorragia intraoperatória era menos significativa nos doentes submetidos a DBP (14). No nosso estudo, apesar de não haver registo da quantidade de sangue perdido durante a intervenção cirúrgica, verificou-se que a realização de DBP se associa a uma maior necessidade de transfusões intraoperatórias, permitindo-nos apurar que, possivelmente, as perdas hemáticas intraoperatórias foram superiores neste grupo de doentes. Este resultado é controverso, ainda assim, suportado por outros estudos (40, 43). As transfusões peri-operatórias têm mostrado reduzir a SG dos doentes (50, 51) e parecem ser um fator de prognóstico nos doentes com ACDP submetidos a ressecção cirúrgica (40, 43).

No que diz respeito à via de drenagem, uma meta-análise que incluiu doentes submetidos a drenagem biliar pré-operatória por CPT e por CPRE concluiu que a via de drenagem não influenciava as complicações relacionadas com a drenagem na sua generalidade, embora a CPRE estivesse mais associada ao desenvolvimento de colangite e pancreatite aguda e a CPT a hemorragia (35). Outra meta-análise obteve resultados idênticos (33). Já *Wu et al.*, numa análise retrospectiva, constatou que a via de drenagem utilizada não influenciava a morbilidade relacionada com a drenagem, mas que a CPRE se relacionava com o desenvolvimento de AIA (36). No nosso estudo, os doentes submetidos a drenagem por CPT desenvolveram mais complicações relacionadas com a drenagem, especificamente hemorragia. Já os doentes submetidos a CPRE tiveram mais frequentemente colangite e pancreatite aguda.

Com recurso à *ACS NSQIP surgical risk calculator*, os doentes drenados por CPT apresentaram uma maior probabilidade de morbilidade pós-operatória, sépsis e morte no decurso do internamento e reinternamento. Contudo, o nosso estudo não mostrou diferenças significativas na morbilidade pós-operatória, reinternamento, existência de fístula pancreática

grau B ou C, AIA, HPO, ILC, mortalidade pós-operatória e reinternamento. No entanto, os doentes submetidos a CPT tiveram um aumento considerável das complicações pós-operatórias clinicamente significativas. Tal como *Wu et al.* já reportara (36), o nosso estudo também evidenciou que os doentes submetidos a DBP por CPRE têm um aumento na taxa de AIA, embora não estatisticamente significativa, tal como acontece com a colonização bacteriana da biliar. Estes doentes desenvolveram mais frequentemente gastroparésia clinicamente significativa (44.4% *versus* 5.9%, $p = 0.014$), apesar de a probabilidade desta complicação não ter sido significativamente maior segundo as predições dadas pelo *ACS NSQIP surgical risk calculator*. Verificou-se, numa meta-análise publicada previamente, que a via de drenagem não estava relacionada com o desenvolvimento de fístula pancreática, ILC, complicações pós-operatórias clinicamente significativas e mortalidade pós-operatória; todavia, a CPT apresentou menor morbidade pós-operatória e complicações relacionadas com a drenagem (37). Num estudo prospetivo mais recente, *El-Haddad et al.* constatou que a via de drenagem não estava relacionada com a morbidade relacionada com a drenagem, com o desenvolvimento de complicações pós-operatórias clinicamente significativas, ILC, HPO, gastroparésia, fístula pancreática e mortalidade pós-operatória (34).

No presente estudo obteve-se uma associação significativa da DBP com a IVL, a qual é um fator de prognóstico independente bem caracterizado para este e outros tumores (53-55). *Ahn et al.* conduziu um estudo retrospectivo para avaliar o impacto da DBP no prognóstico dos doentes com carcinoma da ampola de *Vater* e, apesar de não obter uma associação estatisticamente significativa, verificou que 79.5% dos doentes submetidos a CPRE, em comparação com 58.8% dos doentes não drenados, apresentavam ILV (52). No entanto, a associação entre a DBP e a ILV no ACDP é, ainda, um tema pouco estudado na literatura, mas que poderá ser de extrema importância esclarecer em estudos prospetivos.

No nosso estudo, a DBP não influenciou a SG e a SLD. Estes resultados são idênticos a alguns encontrados na literatura (23, 38, 39), mas diferem de outros (40, 41). Curiosamente, constatou-se que os doentes submetidos a DBP desenvolveram mais frequentemente recidiva pulmonar, apesar de não se evidenciarem maiores taxas de recidiva no geral. Segundo a nossa pesquisa bibliográfica, é a primeira vez que se reporta este resultado. Por outro lado, não se obteve uma diferença significativa nas taxas de recidiva para os doentes submetidos a DBP por CPRE ou por CPT. Contudo, os doentes drenados por CPT apresentaram uma SLD significativamente menor em relação aos doentes submetidos a CPRE, sem haver um impacto na SG, o que é discordante de alguns estudos (40, 42, 43), mas está de acordo com outro (39). Estes doentes apresentaram, também, maiores taxas de recidiva hepática e peritoneal, que, embora não estatisticamente significativas, podem ter um impacto clínico importante. Estes resultados são suportados por outros estudos (40, 42, 43). A maior taxa de metastização hepática e peritoneal pode dever-se ao próprio procedimento que, durante a sua

realização, pode provocar uma disseminação intra-hepática e peritoneal de células neoplásicas. A regressão univariada mostrou, ainda, que os doentes submetidos CPT têm um risco 2.559 vezes superior de recidiva mais precoce em relação aos doentes submetidos a CPRE.

Este estudo apresenta algumas limitações. A sua natureza retrospectiva pode induzir vieses de seleção: um controlo limitado na obtenção da amostra, o facto de alguns doentes poderem ter sido submetidos a DBP fora do nosso centro hospitalar e até antes de serem avaliados por um cirurgião; para além disso, a decisão da realização de DBP e a via de drenagem estavam dependentes do senso clínico do médico responsável. Em segundo lugar, a existência de registos incompletos. Depois, o facto do tamanho da amostra ser relativamente pequeno e serem incluídos doentes num longo período de tempo, durante o qual as técnicas cirúrgicas, os cuidados peri-operatórios e as terapêuticas adjuvantes sofreram uma evolução, influenciando os resultados. Por último, o facto de não se eliminarem algumas variáveis confundentes, como a realização de tratamento adjuvante, o que poderia influenciar os resultados da sobrevivência. No entanto, também reconhecemos alguns aspetos que fortalecem o estudo, nomeadamente, a inclusão apenas de doentes com o diagnóstico de ACDP que foram submetidos a DPC num único centro hospitalar, o que poderá ter contribuído para a eliminação de alguma heterogeneidade.

CONCLUSÃO

Nesta série de doentes, a DBP está associada a um aumento da colonização bacteriana da biliar, sem um aumento significativo nas complicações pós-operatórias ou influência na sobrevivência. A CPRE aumenta a colonização da biliar e parece contribuir para uma gastroparésia clinicamente relevante no período pós-operatório. Os doentes submetidos a DBP por CPT têm uma recidiva mais precoce e parecem ter mais recidiva hepática e peritoneal. Por estes motivos, a DBP não deve ser usada rotineiramente, sendo essencial uma definição clara das suas indicações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Marco Serôdio e ao Professor Doutor José Guilherme Tralhão pela orientação, oportunidade e confiança depositadas ao longo deste processo.

Agradeço, em particular, à Dra. Maria João Amaral, igualmente pela orientação, mas também, pela preocupação e empenho imprescindíveis e perseverantes no desenvolver deste trabalho.

À minha colega Mariana Amaral pelos conselhos e pela interajuda na construção de base de dados.

À minha família e amigos mais próximos, que partilham comigo esta conquista.

Tabela 1. Demografia e características clínicas.

Características	N=128	%
Idade (anos)		
Mediana (IIQ)	69 (60.25-76)	
Min-Máx	40-86	
Género		
Feminino	50	39.1
Masculino	78	60.9
Sódio pré-operatório		
Mediana (IIQ)	137 (134.75-140)	
Min-Máx	128-144.7	
AST pré-operatória		
Mediana (IIQ)	72.50 (37.50-156.50)	
Min-Máx	9-668	
ALT pré-operatória		
Mediana (IIQ)	96 (49.75-189.25)	
Min-Máx	7-922	
FA pré-operatória		
Mediana (IIQ)	349 (179.5-468)	
Min-Máx	50-2100	
GGT pré-operatória		
Mediana (IIQ)	332 (134.5-737.5)	
Min-Máx	10-3001	
Bilirrubina total pré-operatória		
Mediana (IIQ)	11.1 (2.325-19.425)	
Min-Máx	0.3-128	
Albumina pré-operatória		
Mediana (IIQ)	3.7 (3.2-4)	
Min-Máx	1.7-41	
CA 19.9 pré-operatório		
Mediana (IIQ)	243 (36-978)	
Min-Máx	2-23911	
CEA pré-operatório		
Mediana (IIQ)	3.2 (1.9-5.15)	
Min-Máx	0.6-105	
Drenagem biliar pré-operatória		
Sim	44	34.4
Não	84	65.6
Via da drenagem biliar pré-operatória		
CPRE	27	61.4

CPT	17	38.6
Tipo de prótese utilizada na CPRE		
Plástica	22	81.5
Metálica	2	7.4
Tipo de drenagem por CPT		
Externa	14	82.4
Percutânea	2	11.8
Mista	1	5.9
Tempo de drenagem (dias)		
Mediana (IIQ)	30 (20-46)	
Min-Máx	6-507	
Morbilidade relacionada com a drenagem		
Sim	21	47.7
Não	23	52.3
Morbilidade relacionada com a drenagem		
Sem complicações	23	52.3
Colangite aguda	7	15.9
Hemorragia	3	6.8
Mobilização do dreno	6	13.6
Obstrução do dreno	2	4.5
Pancreatite aguda	2	4.5
Colangite e pancreatite aguda	1	2.3
Tempo de internamento pós-operatório (dias)		
Mediana (IIQ)	13 (9-17)	
Min-Máx	3-85	
Tempo de cirurgia (horas)		
Mediana (IIQ)	7.5 (6-9)	
Min-Máx	3-16.5	
Morbilidade pós-operatória		
Sim	96	75
Não	30	23.4
Hemorragia pós-operatória		
Sim	16	12.5
Não	112	87.5
Abcesso intra-abdominal		
Sim	24	18.8
Não	104	81.3
Infeção do local cirúrgico		
Sim	12	9.4
Não	116	90.6
POPF		
S/ POPF	85	66.4
BL	15	11.7

B	9	7
C	10	7.8
Gastroparésia		
Sem gastroparésia	48	37.5
Grau A	38	29.7
Grau B	22	17.2
Grau C	17	13.3
Reinternamento		
Sim	63	49.2
Não	63	49.2
Classificação <i>Clavien-Dindo</i>		
S/ complicações	21	16.4
Grau I	19	14.8
Grau II	47	36.7
Grau IIIA	17	13.3
Grau IIIB	5	3.9
Grau IVA	2	1.6
Grau IVB	4	3.1
Grau V	11	8.6
Clavien-Dindo \geq III		
Sim	39	30.5
Não	87	68
Cultura biliar intraoperatória		
Positiva	23	18
Negativa	57	44.5
Positividade positiva para bactérias MR		
Sim	10	43.5%
Não	13	56.5%
Transfusões intraoperatórias		
Sim	45	35.2
Não	83	64.8
AJCC pT		
pT1	14	10.9
pT2	89	69.5
pT3	23	18
pT4	2	1.6
Tamanho (cm)		
Mediana (IIQ)	3 (2.5-3.8)	
Min-Máx	0.4-9	
AJCC pN		
N0	28	21.9
N1	68	53.1
N2	32	25
AJCC estadiamento		

IA	3	2.3
IB	19	14.8
IIA	4	3.1
IIB	66	51.6
III	30	23.4
IV	6	4.7
Margens cirúrgicas		
R0	61	47.7
R1	61	47.7
R2	6	4.7
Invasão linfovascular		
Sim	103	80.5
Não	25	19.5
Invasão perineural		
Sim	116	90.6
Não	12	9.4
Terapêutica adjuvante		
Sim	77	60.2
Não	46	35.9
Recidiva		
Sim	70	61.9
Não	43	38.1
Recidiva		
Local	29	41.4
Pulmonar	29	41.4
Hepática	42	60
Peritoneal	14	20
Follow-up		
Mediana (IIQ)	15.5 (7.25-30.75)	
Sobrevivência livre de doença (meses)		
Mediana (Min-Máx)	9 (0-61)	
Sobrevivência livre de doença aos 3 anos		2.9
Sobrevivência livre de doença aos 5 anos		1.4
Sobrevivência global (meses)		
Mediana (Min-Máx)	18 (0-156)	
Sobrevivência global aos 3 anos		28.6
Sobrevivência global aos 5 anos		18.5

AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; FA: Fosfatase alcalina; GGT: Gama GT; CEA: Carcinoembryonic antigen; CA19.9: Carbohydrate antigen 19.9; CPRE: Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; CPT: Colangiografia percutânea transhepática; POPF: Postoperative pancreatic fistula; MR: Multiresistentes; AJCC: American Joint Committee on Cancer;

Tabela 2. Comparação entre os doentes submetidos a DBP (grupo 1) e os que não foram submetidos a DBP (grupo 2).

Características	Drenagem biliar pré-operatória		Valor de <i>p</i>
	Grupo 1: Sim (N=44)	Grupo 2: Não (N=84)	
Idade (anos)			
Mediana (IIQ)	69 (61-74)	69 (58.25-76)	0.980
Min-Máx	40-84	41-86	
Género			
Feminino (%)	14 (31.8)	36 (42.9)	0.224
Masculino (%)	30 (68.2)	48 (57.1)	
Sódio pré-operatório			
Mediana (IIQ)	137 (135.25-140)	137 (134-139)	0.369
Min-Máx	129-142	128-144.7	
AST pré-operatória			
Mediana (IIQ)	52 (29-83)	108 (45.50-199.50)	<0.001
Min-Máx	17-252	9-668	
ALT pré-operatória			
Mediana (IIQ)	55 (28.50-110)	140.50 (64.50-264.75)	<0.001
Min-Máx	15-259	7-922	
FA pré-operatória			
Mediana (IIQ)	233 (124.50-343.50)	434 (256-600.50)	<0.001
Min-Máx	59-714	50-2100	
GGT pré-operatória			
Mediana (IIQ)	243 (70.50-401.25)	450 (156-954)	0.004
Min-Máx	22-1362	10-3001	
Bilirrubina total pré-operatória			
Mediana (IIQ)	3.300 (1.600-10.675)	15.200 (3.500-20.700)	0.001
Min-Máx	0.3-29.2	0.3-128	
Albumina pré-operatória			
Mediana (IIQ)	3.600 (3.200-3.850)	3.700 (3.100-4.000)	0.461
Min-Máx	2.3-7.3	1.7-41.0	
CA 19.9 pré-operatório			
Mediana (IIQ)	163 (32-949)	243.5 (36.25-978.75)	0.902
Min-Máx	2-23911	2-6879	

CEA pré-operatório			
Mediana (IIQ)	3.25 (1.925-6.700)	3.2 (1.9-4.9)	0.538
Min-Máx	0.6-105	0.6-49	
Tempo de internamento pós-operatório (dias)			
Mediana (IIQ)	13 (10-16)	13 (9-20)	0.763
Min-Máx	6-36	3-85	
NSQIP- <i>Surgical Risk Calculator</i>			
Qualquer complicação			
Média (Min-Máx)	30.474 (19-42.4)	28.982 (17-36.2)	0.305
Infeção do local cirúrgico			
Média (Min-Máx)	18.858 (13.3-24.6)	17.769 (12.8-21)	0.123
Reinternamento			
Média (Min-Máx)	16.142 (11.4-20.8)	15.331 (8.2-20)	0.295
Reintervenção cirúrgica			
Mediana (IIQ)	5.2 (4.3-6.1)	4.9 (4.3-5.4)	0.383
Min-Máx	4.1-6.6	3.1-7.3	
Morte			
Mediana (IIQ)	0.8 (0.4-1.7)	0.6 (0.2-1.5)	0.440
Min-Máx	0.1-6.5	0-3.4	
Sépsis			
Média (Min-Máx)	8.379 (4.7-12.2)	7.992 (3-13.1)	0.533
Gastroparésia			
Média (Min-Máx)	15.389 (6.4-25.4)	15.979 (9.3-25.3)	0.610
Tempo de cirurgia (horas)			
Mediana (IIQ)	7 (6-8.5)	7.75 (6.375-9)	0.212
Min-Máx	4-16.5	3-11	
Morbilidade pós-operatória			
Sim (%)	36 (81.8)	60 (71.4)	0.277
Não (%)	8 (18.2)	22 (26.2)	
Hemorragia pós-operatória			
Sim (%)	7 (15.9)	9 (10.7)	0.428
Não (%)	37 (84.1)	73 (86.9)	
Abcesso intra-abdominal			
Sim (%)	6 (13.6)	18 (21.4)	0.257
Não (%)	38 (86.4)	64 (76.2)	
Infeção do local cirúrgico			
Sim (%)	3 (6.8)	9 (10.7)	0.539
Não (%)	41 (93.2)	73 (86.9)	
POPF grau B ou C			
Sim (%)	7 (16.7)	12 (15.6)	0.878

Não (%)	35 (83.3)	65 (84.4)	
Gastroparésia grau B ou C			
Sim (%)	13 (29.5)	25 (29.8)	0.976
Não (%)	30 (68.2)	57 (67.9)	
Reinternamento			
Sim (%)	22 (50)	41 (48.8)	1.000
Não (%)	22 (50)	41 (48.8)	
Clavien-Dindo \geq III			
Sim (%)	13 (29.5)	26 (31)	0.802
Não (%)	31 (70.5)	56 (66.7)	
Mortalidade operatória			
Sim (%)	2 (4.5)	9 (11)	0.223
Não (%)	49 (95.5)	73 (89)	
Cultura biliar intraoperatória			
Positiva (%)	20 (45.5)	3 (3.6)	<0.001
Negativa (%)	12 (27.3)	45 (55.3)	
Positividade para bactérias MR			
Sim (%)	9 (45)	1 (33.3)	1.000
Não (%)	11 (55)	2 (66.7)	
Tranfusões intraoperatórias			
Sim (%)	21 (47.7)	24 (28.6)	0.031
Não (%)	23 (52.3)	60 (71.4)	
AJCC pT			
pT1-T2 (%)	36 (81.8)	67 (79.8)	0.780
pT3-T4 (%)	8 (18.2)	17 (20.2)	
Tamanho (cm)			
Mediana (IIQ)	2.55 (2.4-3.5)	3.2 (2.675-4)	0.036
Min-Máx	1.5-9	0.4-6.5	
AJCC pN			
N0 (%)	8 (18.2)	20 (23.8)	0.464
N1-N2 (%)	36 (81.8)	64 (76.2)	
AJCC estadiamento			
I-II (%)	30 (68.2)	62 (73.8)	0.501
III-IV (%)	14 (31.8)	22 (26.2)	
Margens cirúrgicas			
R0 (%)	22 (50)	39 (46.4)	0.701
R1-R2 (%)	22 (50)	45 (53.6)	
Invasão linfovascular			
Sim (%)	40 (90.9)	63 (75)	0.031
Não (%)	4 (9.1)	21 (25)	

Invasão perineural			
Sim (%)	42 (95.5)	74 (88.1)	0.217
Não (%)	2 (4.5)	10 (11.9)	
Recidiva			
Sim (%)	26 (66.7)	44 (59.5)	0.453
Não (%)	13 (33.3)	30 (40.5)	
Recidiva local			
Sim (%)	13 (50)	16 (36.4)	0.297
Não (%)	13 (50)	27 (61.4)	
Recidiva pulmonar			
Sim (%)	15 (57.7)	14 (31.8)	0.048
Não (%)	11 (42.3)	28 (63.6)	
Recidiva hepática			
Sim (%)	15 (57.7)	27 (61.4)	0.587
Não (%)	11 (42.3)	15 (34.1)	
Recidiva peritoneal			
Sim (%)	5 (19.2)	9 (20.5)	0.828
Não (%)	21 (80.8)	33 (75)	
Follow-up			
Mediana (IIQ)	15 (10-28.50)	16 (7-31)	
Sobrevivência livre de doença (meses)			
Mediana (Min-Máx)	10 (3-61)	8 (0-25)	0.192
Sobrevivência livre de doença aos 3 anos (%)	7.7	0	
Sobrevivência livre de doença aos 5 anos (%)	3.8	0	
Sobrevivência global (meses)			
Mediana (Min-Máx)	20 (0-120)	18 (0-156)	0.833
Sobrevivência global aos 3 anos (%)	30.2	27.8	
Sobrevivência global aos 5 anos (%)	18.1	18.5	

Tabela 3. Comparação entre os doentes submetidos a CPRE (grupo 1.1) e CPT (grupo 1.2).

Características	Via de drenagem biliar pré-operatória		Valor de <i>p</i>
	Grupo 1.1: CPRE (N=27)	Grupo 1.2: CPT (N=17)	
Idade (anos) Média (Min-Máx)	65.04 (40-83)	71.47 (59-84)	0.034
Género Feminino (%) Masculino (%)	8 (29.6) 19 (70.4)	6 (35.3) 11 (64.7)	0.694
Sódio pré-operatório Média (Min-Máx)	138.222 (132-142)	135.588 (129-142)	0.01
AST pré-operatória Mediana (IIQ) Min-Máx	46 (27-72) 19-174	60.50 (38.75-108.50) 17-252	0.253
ALT pré-operatória Mediana (IIQ) Min-Máx	54 (26-111) 16-259	56 (38.50-117) 15-158	0.847
FA pré-operatória Mediana (IIQ) Min-Máx	203 (118-396) 59-714	235 (149-303) 59-458	0.819
GGT pré-operatória Mediana (IIQ) Min-Máx	237 (47-445) 23-1362	313 (145-369) 22-1200	0.971
Bilirrubina total pré-operatória Mediana (IIQ) Min-Máx	3 (1.5-4.5) 0.3-29.2	9 (1.85-11.90) 1.3-22.9	0.162
Albumina pré-operatória Mediana (IIQ) Min-Máx	3.7 (3.325-3.950) 2.3-4.4	3.4 (3.1-3.850) 2.3-7.3	0.482
CA 19.9 pré-operatório Mediana (IIQ) Min-Máx	216 (53.0675-571.25) 2.27-2429	163 (3.7-2144) 2-23911	0.751
CEA pré-operatório			

Mediana (IIQ)	3.3 (1.95-5.35)	3.1 (1.5-8.8)	0.885
Min-Máx	0.67-20	0.6-3.1	
Tempo de drenagem (dias)			
Mediana (IIQ)	33 (23-63.50)	22 (15-38)	0.027
Min-Máx	6-507	7-108	
Morbilidade relacionada com a drenagem			
Sim (%)	10 (37)	11 (64.7)	0.074
Não (%)	17 (63)	6 (35.3)	
Morbilidade relacionada com a drenagem			
Colangite aguda			
Sim (%)	6 (60)	2 (18.2)	0.080
Não (%)	4 (40)	8 (81.8)	
Pancreatite aguda			
Sim (%)	3 (30)	0	0.090
Não (%)	7 (70)	11 (100)	
Hemorragia			
Sim (%)	0	3 (27.3)	0.214
Não (%)	10 (100)	8 (72.7)	
Obstrução			
Sim (%)	2 (20)	0	0.214
Não (%)	8 (80)	11 (100)	
Mobilização do dreno			
Sim (%)	0	6 (54.5)	0.012
Não (%)	10 (100)	5 (45.5)	
Tempo de internamento pós-operatório (dias)			
Mediana (IIQ)	13 (10-21)	11 (8-29)	0.068
Min-Máx	6-36	8-29	
NSQIP- <i>Surgical Risk Calculator</i>			
Qualquer complicação			
Média (Min-Máx)	28.167 (19-37.5)	34.429 (29.1-42.4)	0.020
Infeção do local cirúrgico			
Média (Min-Máx)	18.575 (13.3-24.6)	19.343 (14.8-21.7)	0.610
Reinternamento			
Média (Min-Máx)	15.133 (11.4-19.5)	17.871 (15.4-20.8)	0.020
Reintervenção cirúrgica			
Mediana (IIQ)	4.5 (4.225-5.425)	5.8 (5.4-6.2)	0.034
Min-Máx	4.1-6.2	4.6-6.6	
Morte			
Mediana (IIQ)	0.4 (0.125-1.375)	1.9 (0.9-3.6)	0.005
Min-Máx	0.1-1.7	0.8-6.5	
Sépsis			

Média (Min-Máx)	7.517 (4.7-11.5)	9.857 (7.7-12.2)	0.025
Gastroparésia			
Média (Min-Máx)	15.067 (6.4-25.4)	15.943 (12.6-21.5)	0.695
Tempo de cirurgia (horas)			
Mediana (IIQ)	7 (6-8.375)	8 (6-9)	0.531
Min-Máx	4-16.5	4-11	
Morbilidade pós-operatória			
Sim (%)	24 (88.9)	12 (70.6)	0.227
Não (%)	3 (11.1)	5 (29.4)	
Hemorragia pós-operatória			
Sim (%)	5 (18.5)	2 (11.8)	0.689
Não (%)	22 (81.5)	15 (88.2)	
Abcesso intra-abdominal			
Sim (%)	6 (22.2)	0	0.067
Não (%)	21 (77.8)	17 (100)	
Infeção do local cirúrgico			
Sim (%)	3 (11.1)	0	0.272
Não (%)	24 (88.9)	17 (100)	
POPF grau B ou C			
Sim (%)	5 (20)	2 (11.8)	0.482
Não (%)	20 (80)	15 (88.2)	
Gastroparésia grau B ou C			
Sim (%)	12 (44.4)	1 (5.9)	0.014
Não (%)	15 (55.6)	15 (88.2)	
Reinternamento			
Sim (%)	14 (51.9)	8 (47.1)	0.757
Não (%)	13 (48.1)	9 (52.9)	
Clavien-Dindo \geq III			
Sim (%)	16 (59.3)	15 (88.2)	0.040
Não (%)	11 (40.7)	2 (11.8)	
Mortalidade operatória			
Sim (%)	1 (3.7)	1 (5.9)	1.000
Não (%)	26 (96.3)	16 (94.1)	
Cultura biliar intraoperatória			
Positiva (%)	15 (55.6)	5 (29.4)	0.130
Negativa (%)	5 (18.5)	7 (41.2)	
Positividade para bactérias MR			
Sim (%)	7 (46.7)	2 (40)	1.000
Não (%)	8 (53.3)	3 (60)	
Transfusões intraoperatórias			
Sim (%)	13 (48.1)	8 (47.1)	0.944
Não (%)	14 (51.9)	9 (52.9)	
AJCC pT			

pT1-T2 (%)	20 (74.1)	16 (94.1)	0.125
pT3-T4 (%)	7 (25.9)	1 (5.9)	
Tamanho (cm)			
Mediana (IIQ)	3 (2.45-3.65)	2.5 (2.3-3.5)	0.307
Min-Máx	1.5-9	1.8-4.5	
AJCC pN			
N0 (%)	4 (14.8)	4 (23.5)	0.690
N1-N2 (%)	23 (85.2)	13 (76.5)	
AJCC estadiamento			
I-II (%)	17 (63)	13 (76.5)	0.349
III-IV (%)	10 (37)	4 (23.5)	
Margens cirúrgicas			
R0 (%)	13 (48.1)	9 (52.9)	0.757
R1-R2 (%)	14 (51.9)	8 (47.1)	
Invasão linfovascular			
Sim (%)	24 (88.9)	16 (94.1)	1.000
Não (%)	3 (11.1)	1 (5.9)	
Invasão perineural			
Sim (%)	25 (92.6)	17 (100)	0.515
Não (%)	2 (7.4)	0	
Recidiva			
Sim (%)	16 (66.7)	10 (66.7)	1.000
Não (%)	8 (33.3)	5 (33.3)	
Recidiva local			
Sim (%)	8 (50)	5 (50)	1.000
Não (%)	8 (50)	5 (50)	
Recidiva pulmonar			
Sim (%)	11 (68.8)	4 (40)	0.228
Não (%)	5 (31.3)	6 (60)	
Recidiva hepática			
Sim (%)	7 (43.8)	8 (80)	0.109
Não (%)	9 (56.3)	2 (20)	
Recidiva peritoneal			
Sim (%)	2 (12.5)	3 (30)	0.340
Não (%)	14 (87.5)	7 (70)	
Follow-up			
Mediana (IIQ)	17 (12-39)	13 (5.5-25.5)	
Sobrevivência livre de doença (meses)			
Mediana (Min-Máx)	10 (5-61)	5 (3-19)	0.017
Sobrevivência livre de doença aos 3 anos (%)	12.5	0	
Sobrevivência livre de doença aos 5 anos (%)	6.3	0	

Sobrevivência global (meses)			
Mediana (Min-Máx)	24 (0-120)	14 (0-92)	0.258
Sobrevivência global aos 3 anos (%)	36.5	18.5	
Sobrevivência global aos 5 anos (%)	18.2	18.5	

Tabela 4. Culturas biliares intraoperatórias.

Características	Grupo 1 N=44 (%)	Grupo 2 N=84 (%)	Total N=128 (%)	<i>p</i>
Cultura biliar intraoperatória positiva	20 (45.5)	3 (3.6)	23 (18)	<0.001
Positividade para bactérias MR	9 (45)	1 (33.3)	10 (43.5)	1.000
Monomicrobiana	14 (70)	3 (100)	17 (73.9)	0.539
Polimicrobiana	6 (30)	0	6 (26.1)	0.539
<i>Escherichia coli</i>	2 (10)	2 (66.7)	4 (17.4)	0.067
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (15)	0	3 (13)	1.000
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (15)	0	3 (13)	1.000
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (25)	0	5 (21.7)	1.000
Outros	11 (55)	1 (33.3)	12 (52.2)	0.590

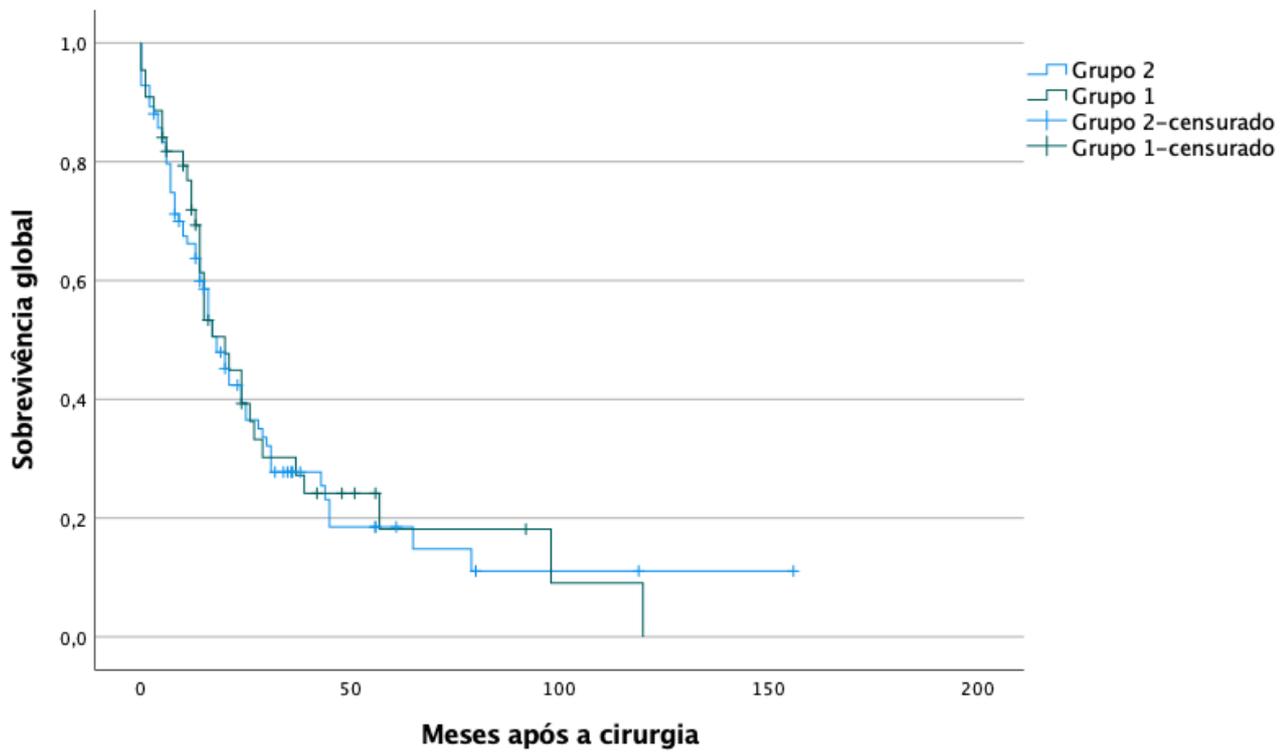


Figura 1. Curvas *Kaplan-Meier* para a SG dos grupos 1 e 2.

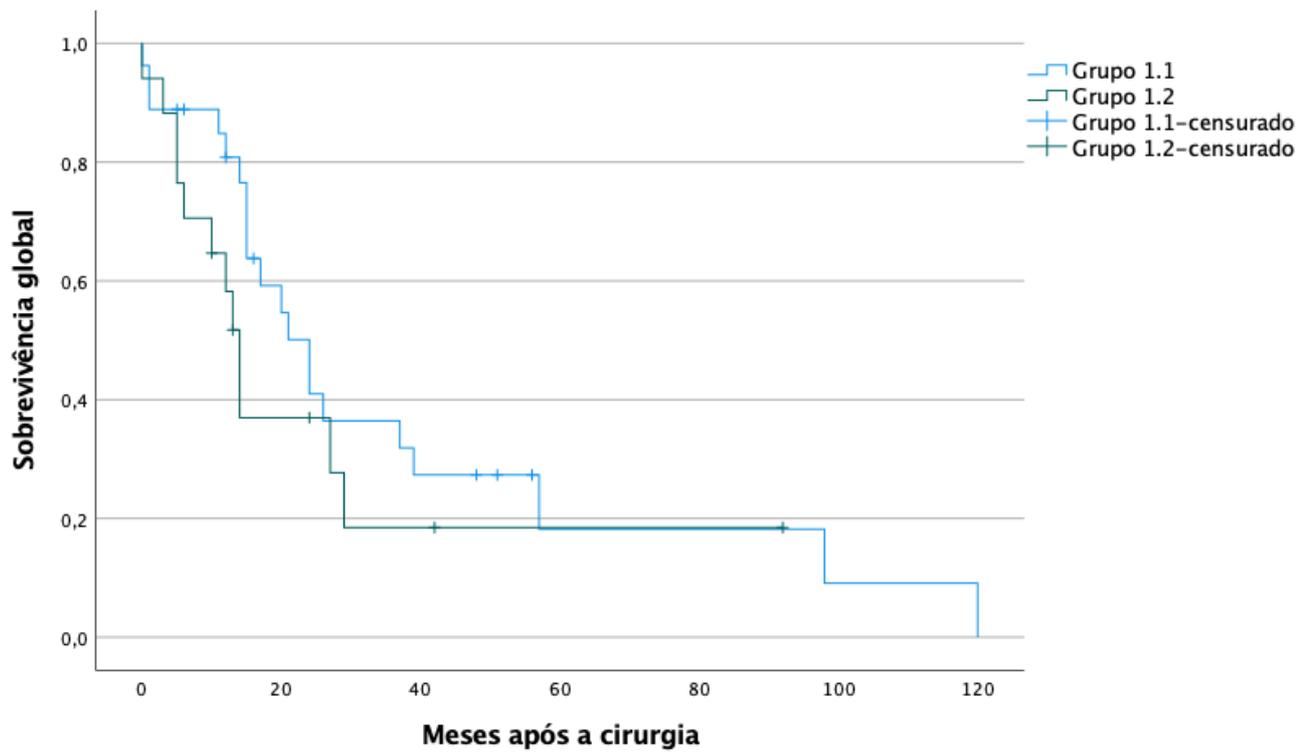


Figura 2. Curvas *Kaplan-Meier* para a SG dos grupos 1.1 e 1.2.

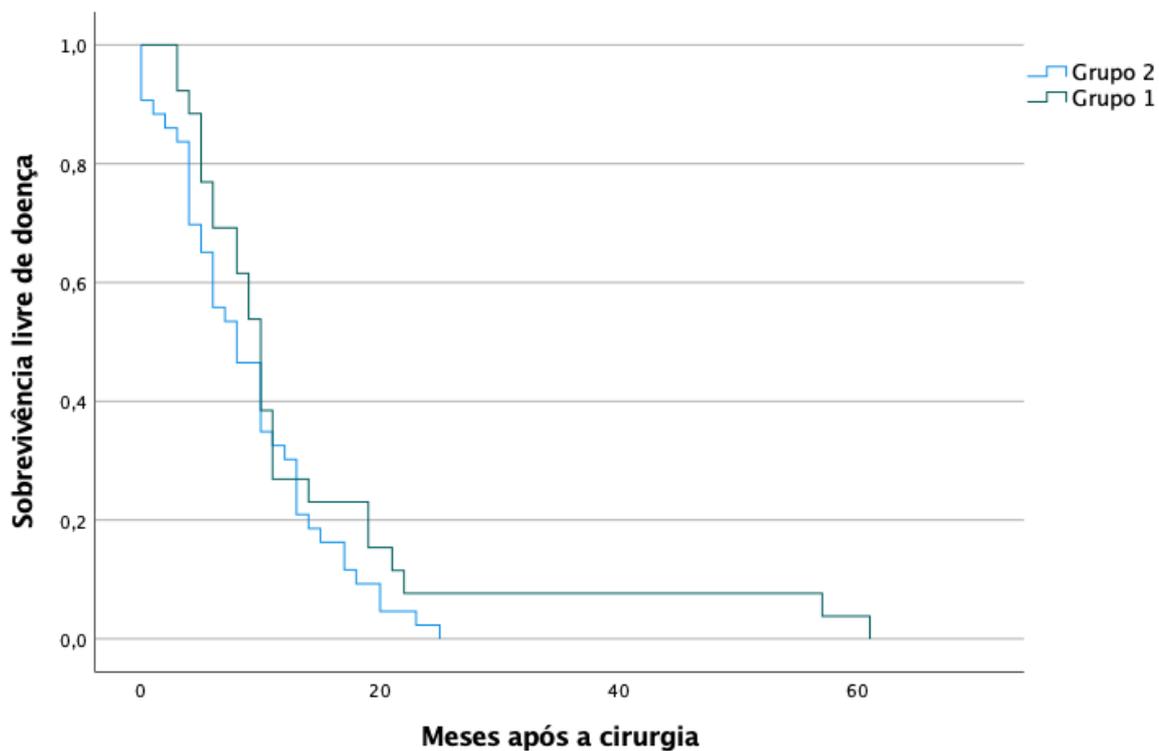


Figura 3. Curvas Kaplan-Meier para a SLD dos grupos 1 e 2.

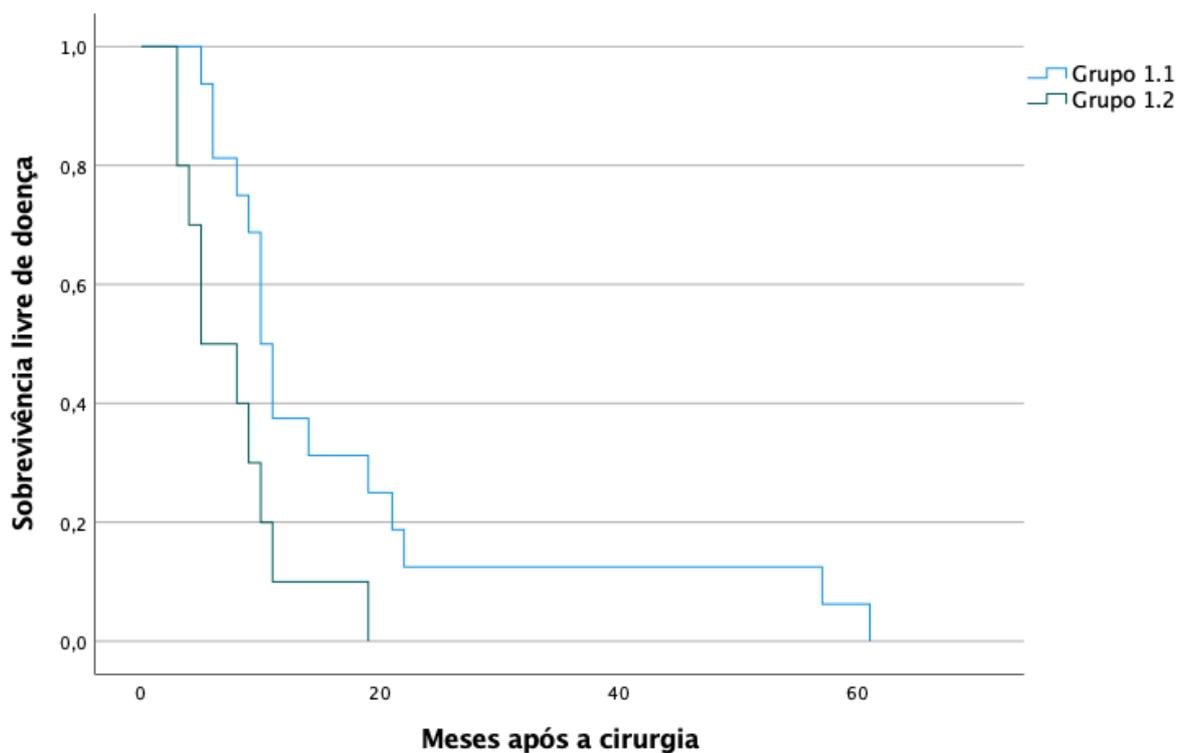


Figura 4. Curvas Kaplan-Meier para a SLD dos grupos 1.1 e 1.2.

BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49.
2. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2022 [cited 22 March 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
3. What Is Pancreatic Cancer? [Internet]. Cancer.org. 2022 [cited 22 March 2022]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/about/what-is-pancreatic-cancer.html>
4. What Is a Pancreatic Neuroendocrine Tumor? [Internet]. Cancer.org. 2022 [cited 22 March 2022]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-neuroendocrine-tumor/about/what-is-pnet.html>
5. Pancreatic Cancer: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2022 [cited 22 March 2022]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/280605-overview>
6. Survival Rates for Pancreatic Cancer [Internet]. Cancer.org. 2022 [cited 22 March 2022]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
7. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2011;378(9791):607–20.
8. Saraee A, Vahedian-Ardakani J, Saraee E, Pakzad R, Wadji MB. Whipple procedure: A review of a 7-year clinical experience in a referral center for hepatobiliary and pancreas diseases. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):1–5.
9. Dudeja V, Christein JD, Jensen EH, Vickers SM. Capítulo 55 - Pâncreas Exócrino. 20th Editi. Sabiston Tratado de Cirurgia. Elsevier Editora Ltda.; 2019. 1520–1555 p.
10. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: A meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):1–11.
11. Klinkenbijnl JHG, Jeekel J, Schmitz PIM, Rombout PAR, Nix GAJJ, Bruining HA, et al. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: Palliation versus cure. *Br J Surg*. 1993;80(12):1575–8.
12. Barnett SA, Collier NA. Pancreaticoduodenectomy: Does preoperative biliary drainage, method of pancreatic reconstruction or age influence perioperative

- outcome? A retrospective study of 104 consecutive cases. *ANZ J Surg.* 2006;76(7):563–8.
13. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2005;92(3):356–61.
 14. Costa Santos M, Cunha C, Velho S, Ferreira AO, Costa F, Ferreira R, et al. Preoperative biliary drainage in patients performing pancreaticoduodenectomy: guidelines and real-life practice. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82(3):389–95.15.
 15. Gong L, Huang X, Wang L, Xiang C. The effect of preoperative biliary stents on outcomes after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(42):e22714.
 16. van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJGM, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362(2):129–37.
 17. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice: Safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg.* 2013;100(12):1589–96.
 18. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD005444.
 19. Lee H, Han Y, Kim JR, Kwon W, Kim S-W, Jang J-Y. Preoperative biliary drainage adversely affects surgical outcomes in periampullary cancer: a retrospective and propensity score-matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(3):206–13.
 20. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery.* 2017;161(4):939–50.
 21. Hodul P, Creech S, Pickleman J, Aranha GV. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2003;186(5):420–5.
 22. Sahara K, Morales-Oyarvide V, Ferrone C, Fong ZV, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(3):181–7.

23. di Mola FF, Tavano F, Rago RR, De Bonis A, Valvano MR, Andriulli A, et al. Influence of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy: single centre experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(5):649–57.
24. Sugara M, Peruvaje V, Krishnamurthy S, Kumar KVV, Chowdappa R. Effect of preoperative biliary stenting on outcomes of pancreaticoduodenectomy. *Indian J Surg Oncol.* 2021;12(3):554–60.
25. Ray S, Das S, Mandal TS, Jana K, Das R, Kumar D, et al. Perioperative outcome of Whipple's procedure with special attention to the impact of preoperative biliary drainage: a real-life scenario. *Updates Surg.* 2021;73(5):1735–45.
26. Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, D'Angelica MI, Fong Y, DeMatteo RP, et al. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(12):2163–9.
27. De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, Malleo G, Ciprani D, Gasparini C, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. *Dig Endosc.* 2018;30(6):777–84.
28. Bhatti ABH, Jafri RZ, Khan MK, Dar FS. Preoperative endoscopic biliary stenting before pancreaticoduodenectomy: Does timing matter? *Surg Innov.* 2021;28(5):567–72.
29. Suragul W, Rungsakulkij N, Vassanasiri W, Tangtawee P, Muangkaew P, Mingphruedhi S, et al. Predictors of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *BMC gastroenterology.* 2020;20(1):201.
30. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
31. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584–91.
32. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007;142(5):761–8.
33. Rizzo A, Ricci AD, Frega G, Palloni A, De Lorenzo S, Abbati F, et al. How to choose between percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage in

- malignant obstructive jaundice: An updated systematic review and meta-analysis. *In Vivo*. 2020;34(4):1701–14.
34. El-Haddad HM, Sabry AA, Shehata GM. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage for resectable pancreatic head cancer with hyperbilirubinemia and impact on pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled study. *Int J Surg*. 2021;93(106043):106043.
 35. Duan F, Cui L, Bai Y, Li X, Yan J, Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2017;17(1):27.
 36. Wu J-M, Ho T-W, Yen H-H, Wu C-H, Kuo T-C, Yang C-Y, et al. Endoscopic retrograde biliary drainage causes intra-abdominal abscess in pancreaticoduodenectomy patients: An important but neglected risk factor. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(4):1086–92.
 37. Dorcaratto D, Hogan NM, Muñoz E, Garcés M, Limongelli P, Sabater L, et al. Is percutaneous transhepatic biliary drainage better than endoscopic drainage in the management of jaundiced patients awaiting pancreaticoduodenectomy? A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(5):676–87.
 38. Furukawa K, Shiba H, Shirai Y, Horiuchi T, Iwase R, Haruki K, et al. Negative impact of preoperative endoscopic biliary drainage on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res*. 2015;35(9):5079–83.
 39. Smith RA, Dajani K, Dodd S, Whelan P, Raraty M, Sutton R, et al. Preoperative resolution of jaundice following biliary stenting predicts more favourable early survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):3138–46.
 40. Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, Sasaki H, et al. Does preoperative biliary drainage compromise the long-term survival of patients with pancreatic head carcinoma?: Biliary Drainage in Pancreatic Carcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;111(3):270–6.
 41. Macías N, Sayagués JM, Esteban C, Iglesias M, González LM, Quiñones-Sampedro J, et al. Histologic tumor grade and preoperative biliary drainage are the unique independent prognostic factors of survival in pancreatic ductal adenocarcinoma patients after pancreaticoduodenectomy. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(2):e11–7.

42. Strom TJ, Klapman JB, Springett GM, Meredith KL, Hoffe SE, Choi J, et al. Comparative long-term outcomes of upfront resected pancreatic cancer after preoperative biliary drainage. *Surg Endosc*. 2015;29(11):3273–81.
43. Uemura K, Murakami Y, Satoi S, Sho M, Motoi F, Kawai M, et al. Impact of preoperative biliary drainage on long-term survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicenter observational study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3(S3):S1238-46.
44. Garcea G, Chee W, Ong SL, Maddern GJ. Preoperative biliary drainage for distal obstruction: the case against revisited. *Pancreas*. 2010;39(2):119–26.
45. Augenstein VA, Reuter NP, Bower MR, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RCG. Bile cultures: a guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy: Bile Cultures. *J Surg Oncol*. 2010;102(5):478–81.
46. Roque J, Ho S-H, Goh K-L. Preoperative drainage for malignant biliary strictures: is it time for self-expanding metallic stents? *Clin Endosc*. 2015;48(1):8–14.
47. Sauvanet A, Boher J-M, Paye F, Bachellier P, Sa Cuhna A, Le Treut Y-P, et al. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):380–9.
48. Sun C, Yan G, Li Z, Tzeng C-M. A meta-analysis of the effect of preoperative biliary stenting on patients with obstructive jaundice. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(26):e189.
49. Lai ECH, Lau SHY, Lau WY. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma: a comprehensive review. *Surgeon*. 2014;12(5):290–6.
50. Mavros MN, Xu L, Maqsood H, Gani F, Ejaz A, Spolverato G, et al. Perioperative blood transfusion and the prognosis of pancreatic cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4382–91.
51. Park HM, Park S-J, Shim JR, Lee EC, Lee SD, Han S-S, et al. Perioperative transfusion in pancreatoduodenectomy: The double-edged sword of pancreatic surgeons. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e9019.
52. Ahn KS, Kang KJ, Kim YH, Lee YS, Cho GB, Kim T-S, et al. Impact of preoperative endoscopic cholangiography and biliary drainage in Ampulla of Vater cancer. *Surg Oncol*. 2018;27(1):82–7.
53. Takahashi H, Katsuta E, Yan L, Tokumaru Y, Katz MHG, Takabe K. Transcriptomic profile of lymphovascular invasion, a known risk factor of pancreatic ductal adenocarcinoma metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2033.

54. Epstein JD, Kozak G, Fong ZV, He J, Javed AA, Joneja U, et al. Microscopic lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2017;116(6):658–64.
55. Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, Rivero-Soto RJ, Yu J, Javed AA, et al. Defining and predicting early recurrence in 957 patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2019;269(6):1154–62.