ACTA RADIOLÓGICA PORTUGUESA
Maio-Agosto 2021|Vol 33 nº2|9-14

Artigo Original / Original Article

Preditores de Sobrevivência e Margens Cirúrgicas Positivas em Doentes com Adenocarcinoma Ductal do Pâncreas: um Estudo Retrospetivo num Único Centro

Predictors of Survival and Positive Surgical Margins in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: a Single Center Retrospective Study

Rita Ribeiro[1], João Amorim[2,3,4], Nuno Jorge Lamas[3,4,5], João Carvalho[2], Bruno Giesteira[2], Manuela França[2,6,7]

[1]Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal.
[2]Serviço de Radiologia, Departamento de Imagiologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.
[3]Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS) e Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga, Portugal.
[4]ICVS/3B's, Laboratório Associado do Governo PT, Braga/Guimarães, Portugal.
[5]Serviço de Anatomia Patológica, Departamento de Patologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.
[6]Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
[7]i3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Correspondência

João Amorim
Serviço de Radiologia
Departamento de Imagiologia
Centro Hospitalar Universitário do Porto
Largo Professor Abel Salazar
4099-001, Porto, Portugal
email: joaoamorim@med.uminho.pt

Recebido: 19/01/2021
Aceite: 22/02/2021
Publicado: 10/09/2021

Resumo

Introdução: O adenocarcinoma ductal do pâncreas é uma das principais causas de morte por cancro. Apresenta uma baixa sobrevivência mesmo na pequena proporção de doentes submetidos a cirurgia. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor da TC pré-operatória na previsão do envolvimento das margens cirúrgicas e identificar características imagiológicas preditoras de sobrevivência nos doentes com adenocarcinoma pancreático ressecável.
Métodos: Foram avaliados retrospetivamente 62 doentes com adenocarcinoma pancreático confirmado histologicamente e submetidos a ressecção cirúrgica entre 1 de janeiro de 2010 e 30 de junho de 2019. Os registos clínicos e as TC pré-operatórias foram revistos para recolha de dados clínicos e imagiológicos. Os dados foram avaliados com o teste do Qui-quadrado e regressão logística binária. A análise de sobrevivência realizou-se com recurso ao método de Kaplan-Meier, ao teste de Log-Rank e à regressão de Cox.
Resultados: Dos 62 doentes incluídos no estudo, identificaram-se 35 com margens negativas e 27 com margens positivas. Na análise multivariada, o contacto vascular revelou-se preditor de margens cirúrgicas positivas. A sobrevivência média foi de 26,3 meses, sendo significativamente diferente entre os grupos com margens positivas e negativas. Na análise de sobrevivência, a densidade tumoral na TC (HR=0,985, p-value=0,035) e sinais imagiológicos sugestivos de envolvimento perineural extra-pancreático (HR=2,324, p-value=0,048) foram identificados como preditores de sobrevivência.
Conclusão: A TC pré-operatória é uma ferramenta útil na previsão das margens cirúrgicas positivas e sobrevivência, podendo ajudar na identificação de doentes com tumores ressecáveis com pior prognóstico que possam beneficiar de outras estratégias terapêuticas.

Palavras-chave

Pâncreas; Análise de sobrevivência; Tomografia computorizada.

Abstract

Introduction: Pancreatic ductal adenocarcinoma is one of the most common causes of cancer-related death. The overall survival is short even in the small proportion of patients who are eligible for surgical resection. The aims of our study were to assess the value of preoperative CT scan in the prediction of the surgical margin status and to identify imaging features that predict the survival of patients with resectable pancreatic adenocarcinoma.
Methods: Our study included 62 patients with histologically confirmed pancreatic adenocarcinoma, who underwent surgery between January 1st 2010 and June 30th 2019. Medical records and preoperative CT images were reviewed in order to collect clinical and imaging data. Data was analyzed with the Chi-square test and binary logistic regression. Kaplan-Meier estimates, Log-Rank test, and multivariate Cox proportional hazards regression were used for the survival analysis.
Results: From the 62 patients who underwent surgery, negative surgical margins were achieved in 35 of them and 27 patients had positive surgical margins. In the multivariate analysis, vascular contact was a predictor of positive surgical margins. The mean survival was 26,3 months, being significantly different between the two groups of surgical margins. In survival analysis, tumor density on CT (HR=0,985, p-value=0,035) and imaging signs of extra-pancreatic perineural involvement (HR=2,324, p-value=0,048) were identified as predictors of survival.
Conclusion: Preoperative CT is a useful tool to predict positive surgical margins and survival. It helps to identify patients with resectable tumors but worse prognosis who can benefit from different therapeutic strategies.

Keywords

Pancreas; Survival analysis; Computer tomography.

Introdução

O cancro do pâncreas é uma das principais causas de morte por cancro, quer em homens, quer em mulheres.[1,2] O adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) corresponde a 80% dos casos de cancro de pâncreas, seguindo-se os tumores neuroendócrinos.[1] O PDAC apresenta uma sobrevivência de apenas 5% a 5 anos,[3] pois em 80% dos

doentes, ao diagnóstico, a doença já se encontra localmente avançada ou com metástases,[4,5] invalidando a hipótese de uma ressecção cirúrgica, o único tratamento potencialmente curativo.[6]

Para o diagnóstico e estadiamento de PDAC, a tomografia computorizada (TC) é a modalidade de imagem preferencial.[7] Por norma, o tumor pancreático é visível na TC como uma massa ou nódulo hipocaptante, quando comparada com o parênquima normal.[8]

Atualmente, a classificação de estadiamento mais aceite para o PDAC é a da National Comprehensive Cancer Network, que é baseada no sistema TNM9. Para além disto, é feita uma divisão dos tumores em não ressecáveis, ressecáveis e borderline, de acordo com a presença/ausência de metástases e invasão vascular, o que condiciona a abordagem terapêutica.[3,10]

Classicamente, a primeira opção terapêutica para doentes com tumores ressecáveis era a ressecção cirúrgica com quimioterapia adjuvante. Da mesma forma, doentes classificados como borderline eram frequentemente tratados com cirurgia, dependendo da experiência do centro e, por vezes, recorrendo a ressecções cirúrgicas mais alargadas.[5] Porém, existe uma tendência crescente para a realização de quimioterapia ou quimioradioterapia neoadjuvante previamente à cirurgia, em particular nos tumores classificados como borderline. Contudo, atualmente ainda não é claro quais destes doentes poderão beneficiar mais desta abordagem.[3] Os avanços na área da Radiologia têm permitido um melhor diagnóstico e estadiamento do PDAC e, deste modo, uma melhor seleção dos doentes com doença ressecável que beneficiam de cirurgia.[11]

Com este estudo pretende-se avaliar o valor da TC pré-operatória na previsão do envolvimento das margens cirúrgicas e identificar características clínicas e/ou imagiológicas preditoras de sobrevivência em doentes com adenocarcinoma ductal pancreático.

Métodos

Estudo retrospetivo aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário do Porto. O estudo incidiu sobre a população de doentes submetidos a ressecção de adenocarcinoma ductal pancreático, entre 1 de janeiro de 2010 e 30 de junho de 2019. Foram incluídos no estudo todos os doentes com tumores considerados ressecáveis/borderline pela avaliação multidisciplinar e com diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma ductal pancreático. Excluíram-se os casos em que a TC pré-operatória não estava disponível para consulta, apresentava limitações técnicas ou as imagens eram de fraca qualidade. Foram ainda excluídos todos os casos em que houve perda de seguimento ou o doente foi submetido a terapêutica neoadjuvante.

Dados clínicos

Para cada indivíduo foram registadas as seguintes variáveis de interesse: género, idade ao diagnóstico, valor analítico de CA 19.9 pré-operatório, tipo de ressecção cirúrgica realizada, estadio AJCC, status da margem cirúrgica (R0, R1 ou R2), intervalo de tempo entre o diagnóstico e a cirurgia e a sobrevivência (definida como tempo entre a data da cirurgia e a data de morte). Os óbitos foram atualizados à data de 19 de novembro de 2019.

R0 corresponde a margem cirúrgica negativa. R1 representa a presença de células tumorais a ≤ 1 mm da margem cirúrgica. R2 denota envolvimento macroscópico da margem. R1 e R2 foram classificados como margem cirúrgica positiva.[10]

Dados imagiológicos

Para todos os 62 doentes, as imagens de TC foram revistas pelo mesmo radiologista, no Picture Archiving and Communication System. Os exames foram efetuados em equipamentos de TC de 16 ou 64 cortes, com alguma variabilidade nos equipamentos dado que alguns exames foram efetuados fora da instituição.

De modo a recolher dados imagiológicos relevantes de forma sistematizada, foi utilizado um relatório imagiológico estruturado adaptado do relatório resultante do consenso entre a Society of Abdominal Radiology e a American Pancreatic Association.[9,12,13] Este relatório foi simplificado e foram adicionadas outras características imagiológicas com valor prognóstico identificadas na literatura.

Assim, avaliaram-se as seguintes características imagiológicas: localização e tamanho da massa tumoral, valor de densidade média e rácio entre a massa tumoral e o tecido pancreático normal, sinais de metastização, de invasão dos gânglios linfáticos; contacto vascular, envolvimento da margem retroperitoneal, invasão duodenal e envolvimento perineural (extrapancreático).

O tamanho da lesão usado nos modelos do estudo foi obtido nas imagens de TC através do valor de medição (em centímetros) mais elevado obtido em um dos três planos ortogonais. A densidade tumoral foi calculada em unidades Hounsfield (HU) na fase portal, com recurso a uma região circular de interesse (ROI), localizada sobre a massa tumoral. Para o cálculo do rácio referido foi também colocada uma ROI no tecido pancreático normal. A metastização foi considerada positiva quando existiam lesões hepáticas metastáticas ou carcinomatose peritoneal na TC. A invasão de gânglios linfáticos foi considerada por critérios dimensionais (eixo curto superior a 10mm) ou presença de necrose central. O contacto vascular foi considerado positivo quando se verificou contacto com a AMS, VMS ou VP, independentemente do grau de envolvimento dos mesmos. O envolvimento da margem retroperitoneal foi considerado quando existia densificação dos planos de gordura do retroperitoneu adjacente ao tecido pancreático. A invasão duodenal foi considerada presente na TC quando o tecido tumoral tinha continuidade com a parede do duodeno, sendo este infiltrado tumoral de densidade semelhante ao tumor primário. O envolvimento perineural extra-pancreático foi considerado quando se verificava invasão de pequenos vasos peri-pancreáticos na aquisição em fase arterial da TC.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram efetuadas com recurso ao Statistical Package for Social Sciences (SPSS)®, versão 25.0. Realizou-se uma análise descritiva das variáveis de interesse. Testou-se a associação entre variáveis qualitativas com o teste do Qui-quadrado. Foi usado o coeficiente phi (Φ) como medida de magnitude do efeito, considerando-se um efeito baixo para valores entre 0,10-0,30; efeito médio para valores de 0,30-0,50; e efeito alto para valores iguais ou superiores a 0,50(14). Relativamente às variáveis quantitativas, compararam-se os grupos com o Teste de Mann-Whitney.

Criou-se um modelo preditivo de margens cirúrgicas, recorrendo à regressão logística binária.
Para a análise de sobrevivência usou-se o método de Kaplan-Meier e o teste de Log-Rank. Depois de uma análise univariada, os fatores prognósticos significativos foram incluídos num modelo de regressão de Cox. Para todos os testes, os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valores de $p \leq 0.05$.

Resultados

Neste estudo foram analisados 62 doentes, 30 homens e 32 mulheres, com idades ao diagnóstico compreendidas entre os 37 e os 85 anos (mediana de 69 anos, AIQ:62-76).A mediana do tamanho tumoral na TC pré-operatória é 3,0 cm (AIQ:2,2-3,8). O tempo médio de seguimento foi de 20,5±23,7(0,2-114,9) meses. No período de tempo incluído no estudo, faleceram 48 dos doentes, correspondendo a 77,4% dos casos. A taxa de mortalidade pós-operatória a 90 dias é de 8,1%. Das 62 intervenções cirúrgicas, 4 delas com recurso a ressecção vascular, obtiveram-se 35 com margens R0, 24 com margens R1 e 3 com margens R2.
As características clinicopatológicas (Tabela 1) e imagiológicas (Tabela 2) dos doentes foram resumidas, agrupadas de acordo com o resultado da ressecção do tumor pancreático (margens cirúrgicas negativas versus positivas).
Nos doentes com margens cirúrgicas positivas, existia contacto vascular na TC pré-operatória em 20 (74,1%) doentes e envolvimento da margem retroperitoneal em

Tabela 1 – Características clinicopatológicas dos 62 doentes com adenocarcinoma ductal pancreático, sujeitos a ressecção cirúrgica entre 1 de janeiro de 2010 e 30 de junho de 2019 e que foram incluídos no estudo. Os grupos foram divididos de acordo com o status da ressecção cirúrgica (margens cirúrgicas negativas versus positivas).

Características dos doentes	Margens cirúrgicas negativas N=35	Margens cirúrgicas positivas N=27
Género Masculino, n (%) Feminino, n (%)	14 (40.0) 21 (60.0)	16 (59.3) 11 (40.7)
Idade (em anos)	69 (AIQ: 63-77)	70 (AIQ: 60-76)
Valores analíticos CA 19.9 (U/mL) Não disponível CEA (ng/mL) Não disponível	 114,8 (AIQ: 26.8-360.4) 2 3,1 (AIQ: 1.4-4.2) 3	 167,9 (AIQ: 42.5-1372.5) 5 3,4 (AIQ: 2.3-5.3) 7
Tipo de cirurgia Duodenopancreatectomia cefálica, n (%) Pancreatectomia distal, n (%)	 30 (85.7) 5 (14.3)	 24 (88.9) 3 (11.1)
Tempo entre TC e cirurgia (dias)	10 (AIQ: 6-27)	10 (AIQ: 5-21)
Os valores entre parêntesis encontram-se em percentagem, salvo indicação em contrário. AIQ: Amplitude Interquartil		

Tabela 2 – Características imagiológicas das TCs pré-operatórias, dos doentes submetidos a ressecção cirúrgica por adenocarcinoma ductal pancreático. Os grupos foram divididos de acordo com o status da ressecção cirúrgica (margens cirúrgicas negativas versus positivas).

Características dos doentes	Margens cirúrgicas negativas N=35	Margens cirúrgicas positivas N=27
Localização do tumor Cabeça Cabeça e corpo Corpo Cauda	 27 (77.1) 1 (2.9) 5 (14.3) 2 (5.7)	 23 (85.2) 0 2 (7.4) 2 (7.4)
Tamanho (cm)	2,5 (AIQ: 1.9-3.2)	3,3 (AIQ: 2.5-4.0)
Estadio* IA IB IIA IIB III IV	 3 (8.6) 8(22.9) 6 (17.1) 10 (28.6) 6 (17.1) 2 (5.7)	 1 (3.7) 5(18.5) 2 (7.4) 12 (44.5) 5 (18.5) 2 (7.4)
Densidade tumoral (UH)	60.0(AIQ: 40.0-72.0)	51.0 (AIQ: 30.0-66.0)
Rácio densidade tumoral / densidade pancreática	0.59 (AIQ: 0.43-0.76)	0.50 (AIQ: 0.41-0.62)
Contacto vascular	10 (28.6)	20 (74.1)
Envolvimento da margem retroperitoneal	10 (28.6)	18 (66.7)
Envolvimento peri-neural extra-pancreático	4 (11.4)	6 (22.2)
Invasão duodenal	13 (57.1)	12 (44.4)
Metástases presentes	3 (8.6)	1 (3.7)
Atingimento ganglionar	18 (51.4)	16 (59.3)
Os valores entre parêntesis encontram-se em percentagem, salvo indicação em contrário. *De acordo com a 8ª edição da AJCC. AIQ: Amplitude Interquartil		

18 (66,7%). Nos 35 doentes em que as margens cirúrgicas foram negativas, 10 (28,6%) tinham contacto vascular na TC e 12 (34,3%) doentes tinham sinais de envolvimento da margem retroperitoneal.

Modelo preditivo de margens cirúrgicas

Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre contacto vascular e margens cirúrgicas positivas ($\chi 2(1, n= 62)=12,636, p=0,001$), classificando-se como uma associação de médio efeito ($\Phi=0,451$, $p=0,001$). A associação entre o envolvimento da margem retroperitoneal na TC e as margens cirúrgicas positivas também é estatisticamente significativa (χ 2(1, n=62)=6,399, p=0,011), classificando-se como uma associação de médio efeito ($\Phi=0,321$, $p=0,011$). Relativamente às variáveis quantitativas, testaram-se as diferenças entre os dois grupos, sendo estatisticamente significativo apenas para o tamanho (U=2,93; p=0,011;r= 0,32).

Com base nos resultados anteriores, testou-se o impacto das variáveis contacto vascular, envolvimento retroperitoneal e tamanho no resultado margens cirúrgicas positivas.

Como apresentado na Tabela 3, só uma das variáveis foi considerada estatisticamente significativa no modelo: o contacto vascular. Assim, doentes com contacto vascular visualizado na TC pré-operatória têm mais probabilidades de ter margens positivas na ressecção tumoral.

Tabela 3 – Modelo preditivo de margens cirúrgicas positivas, em doentes com adenocarcinoma ductal pancreático, sujeitos a ressecção cirúrgica.

Variável	p-value	Exp(B)	I.C. de 95% para Exp (B)
Contacto vascular	0.008	5.207	1.533-17.687
Envolvimento retroperitoneal extra-pancreático	0.068	2.997	0.922-9.740
Tamanho (cm)	0.317	1.398	0.726-2.691

Análise da sobrevivência

Foi efetuada uma análise de sobrevivência da população em estudo, obtendo-se uma sobrevivência média de 26,3± 4,6 meses. A taxa de sobrevivência a 5 anos é de 6,5%. Avaliou-se ainda a sobrevivência dos 2 grupos de doentes em estudo (Fig. 1). Doentes com margens cirúrgicas negativas tiveram uma sobrevivência média de 32,9 (95% CI: 19,2-46,7) meses, ao passo que os doentes com margens cirúrgicas positivas tiveram uma sobrevivência média de 16,5 (95% CI: 9.3-711) meses.

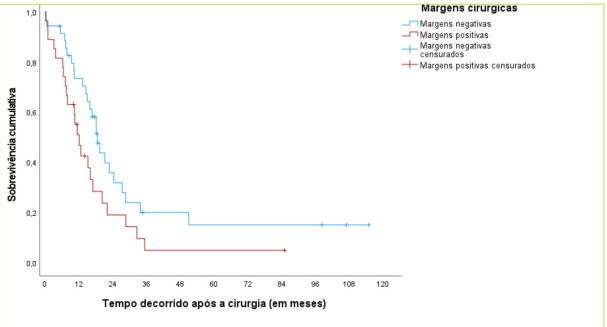


Figura 1 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos dois grupos em estudo: doentes com adenocarcinoma ductal pancreático submetidos a ressecção cirúrgica, separados de acordo com o resultado cirúrgico (margens cirúrgicas positivas versus negativas). A sobrevivência média global foi de 26,3± 4,6 meses. Doentes com margens cirúrgicas negativas tiveram uma sobrevivência média de 32,9 (95% CI: 19,2-46,7) meses e, nos casos em que as margens cirúrgicas foram positivas, a sobrevivência média foi de 16,5 (95% CI: 9.3-711) meses.

Modelo preditivo de sobrevivência

Criou-se um modelo preditivo de sobrevivência para avaliar o impacto das variáveis em estudo na sobrevivência dos doentes com adenocarcinoma ductal pancreático. A escolha dos preditores a incluir no modelo baseou-se numa análise univariada, selecionando as variáveis: densidade tumoral (p=0,032) e envolvimento perineural extra-pancreático (p=0,029). Com base na literatura15, incluíram-se ainda no modelo as variáveis tamanho tumoral e presença de metástases. Como apresentado na Tabela 4,

Tabela 4 – Modelo preditivo de sobrevivência em doentes com adenocarcinoma ductal pancreático, sujeitos a ressecção cirúrgica, considerando os dados imagiológicos das TC pré-operatórias.

Variable	p-value	HR	I.C. de 95% para HR
Densidade tumoral (UH)	0.035	0.985	0.972-0.999
Envolvimento perineural extra-pancreático	0.048	2.324	0.186-0.993
Metástases	0.570	1.383	0.237-2.209
Tamanho (cm)	0.273	0.835	0.605-1.152

as variáveis densidade tumoral e envolvimento perineural extra-pancreático foram consideradas estatisticamente significativas no modelo.

Para a densidade tumoral, o hazard ratio é de 0,985 (p=0,035; 95% CI: 0,972-0,999), pelo que valor de densidade tumoral superior é preditor de maior sobrevivência. (Fig. 2 e 3).

Quanto ao envolvimento perineural extra-pancreático, o hazard ratio é de 2,324 (p=0,048; 95% CI: 0,186-0,993), pelo que doentes com envolvimento perineural extra-pancreático na TC terão uma menor sobrevivência.

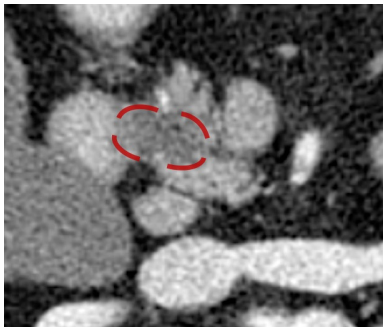


Figura 2 – Doente do sexo masculino com 77 anos com adenocarcinoma ductal pancreático (pT3N1R1) e baixo tempo de sobrevida após a cirurgia (7 meses). Imagem de TC mostra neoplasia pancreática com baixo valor de densidade tumoral.

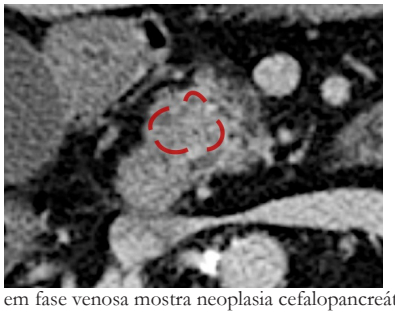


Figura 3 – Mulher de 81 anos com adenocarcinoma ductal do pâncreas (pT2N0R0), com elevado tempo de sobrevida após a cirurgia, atualmente viva e em seguimento clínico (31 meses de seguimento). Imagem de TC axial em fase venosa mostra neoplasia cefalopancreática com elevado valor de densidade tumoral, praticamente isodensa relativamente ao restante parênquima pancreático.

Discussão

A TC tem um papel essencial na gestão dos doentes com adenocarcinoma ductal pancreático, permitindo o seu estadiamento e ajudando na classificação dos doentes conforme a sua ressecabilidade. Existe, contudo, significativa variabilidade na perceção de ressecabilidade do tumor16 e uma tendência crescente na utilização de terapêutica neoadjuvante, aspetos que estão a mudar a forma como os dados imagiológicos são utilizados para otimizar a estratégica terapêutica decidida para cada doente. Assim, pretende-se que os dados imagiológicos da TC possam também ajudar a estratificar os doentes conforme o grau de probabilidade de obter margens cirúrgicas positivas, de forma a que doentes com maior probabilidade possam ser ponderados para terapêutica neoadjuvante.[3]

Segundo estudos anteriores, a percentagem de ressecções R1, pode variar entre 20 a 80%.[15,17] No presente estudo, 43,5% dos casos submetidos a cirurgia tiveram margens cirúrgicas positivas, sendo que esta definição inclui não só ressecções R1 como também R2. De referir ainda o facto de, neste estudo, terem sido incluídos todos os doentes submetidos a cirurgia como tratamento de primeira linha, incluindo alguns doentes inicialmente classificados como borderline, que apresentam tendencialmente maior probabilidade de apresentar margens positivas. Adicionalmente, a definição de tumores borderline tem vindo a variar ao longo do tempo, estando também algo dependente da experiência dos diferentes centros.[5]

A presença de sinais de contacto vascular na TC foi um preditor de margens cirúrgicas positivas, quer na análise univariada quer na multivariada. O grau de envolvimento dos vasos e a natureza do vaso afetado (arterial ou venoso) tem extrema importância na avaliação da ressecabilidade da lesão, de acordo com os critérios definidos pela NCCN.[7] Este dado foi também identificado em um estudo recente que mostra o envolvimento da veia portomesentérica como um preditor do envolvimento das margens, juntamente com o tamanho das lesões10. No nosso estudo, o contacto vascular foi considerado positivo quando se verificou contacto com a AMS, VMS ou VP, independentemente do grau de envolvimento dos mesmos. Desta forma, é reforçada a importância do contacto vascular na avaliação da probabilidade de obter margens cirúrgicas negativas, independentemente do sistema de classificação utilizado.[18] Destacam-se ainda alguns casos com envolvimento venoso submetidos a ressecção vascular com obtenção de margens cirúrgicas negativas, aspeto que deverá ser considerado em estudos futuros, à medida que a percentagem de doentes submetidos a este tipo de ressecções mais extensas for aumentando. Apesar disto, persistem questões em aberto relativamente ao benefício deste tipo de cirurgias como tratamento de primeira linha, sendo que as guidelines mais rigorosas, nomeadamente as da American Society of Clinical Oncology, não recomendam a cirurgia em doentes com contacto venoso de qualquer grau.[19]

Quanto ao envolvimento retroperitoneal, vários estudos demonstraram que é um relevante fator preditor de margens cirúrgicas positivas.[20] Na análise univariada, o envolvimento retroperitoneal foi associado a margens cirúrgicas positivas, o que se explica pela relação anatómica próxima da superfície retroperitoneal com os vasos mesentéricos superiores.[21]

No que diz respeito aos gânglios linfáticos, não se verificou associação entre a sua invasão e as margens cirúrgicas, nem se provou que fosse um indicador de baixa sobrevivência, apesar de tal ser expectável.[21] Estes resultados devem-se, muito provavelmente, à baixa acuidade da TC para a deteção de metástases ganglionares.[3]

O CA 19.9 está estabelecido como um marcador de prognóstico e ressecabilidade.[7] Porém, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no valor de CA 19.9 nem CEA dos dois grupos, o que pode ser justificado pelo número significativo de doentes em que estes valores não estavam disponíveis (11,3 % no caso do CA 19.9). Tal, apesar de permitir a comparação entre os dois grupos, acabou por limitar a inclusão do valor de CA 19.9 no modelo preditivo de sobrevivência.

A sobrevivência a 5 anos foi de 6,5 %, o que é concordante com a literatura disponível em que a sobrevivência em doentes com ACPD operados surge, por norma, como inferior a 10%. Para a análise de sobrevivência, é essencial referir não só a inclusão de tumores classificados como borderline como a exclusão de doentes com perda de seguimento, o que poderia alterar o valor da sobrevivência.[22]

A sobrevivência foi significativamente diferente entre os dois grupos do estudo, tendo o grupo com margens negativas uma sobrevivência média 16,4 meses superior ao grupo com margens positivas. Este resultado, apesar de alguma controvérsia que envolve o assunto,[15] vem reforçar os dados revelados por vários estudos que demonstram que as margens cirúrgicas positivas são um importante indicador de mau prognóstico.[26-29]

Ainda assim, e como o principal objetivo deste estudo se prende com a avaliação de marcadores prognósticos pré-operatórios, as variáveis estudadas foram também avaliadas pela sua influência na sobrevivência dos doentes, sendo este o endpoint final mais importante na avaliação prognóstica. Atualmente, grande parte dos marcadores prognósticos, nestes doentes, incluem apenas os achados pós-operatórios, quer cirúrgicos quer anatomopatológicos.[24]

Na regressão de Cox, concluiu-se que a presença de sinais sugestivos de invasão perineural extra-pancreática na TC é um preditor de menor sobrevivência, corroborando estudos prévios.[6,25] Quanto à densidade tumoral, um tumor com maior valor de densidade prediz uma maior sobrevivência, atestando resultados verificados noutros estudos relativamente a tumores isodensos, justificados com a biologia menos agressiva desses tumores.[24]

Este estudo apresenta, contudo, um conjunto de limitações. Por um lado, inclui um baixo número de doentes, que se distribuem por diferentes estadios e diferentes localizações dentro do pâncreas. Mas, por outro, foram estudados doentes de um período relativamente longo e de um centro com volume significativo de cirurgia hepato-bilio-pancréatica.

O estudo é retrospetivo, o que constitui também uma dificuldade limitando a recolha de algumas variáveis importantes. Contudo, esta limitação foi contornada pelo facto de vários parâmetros imagiológicos terem sido recolhidos após revisão das imagens e com recurso a um relatório imagiológico estruturado. Outra limitação a ter em conta é o facto de não ter sido avaliada a variabilidade intra e inter-observador para as variáveis imagiológicas, o que poderá ser particularmente relevante considerando a variabilidade encontrada na avaliação da ressecabilidade por diferentes radiologistas.[16]

De salientar ainda o facto de não terem sido contempladas as terapêuticas adjuvantes neste estudo, que também poderão ter influenciado a sobrevivência dos doentes.

Conclusão

A TC pré-operatória tem um papel estabelecido na decisão de ressecabilidade dos doentes com adenocarcinoma pancreático. É também uma ferramenta útil na identificação de doentes com neoplasia potencialmente curável com pior prognóstico após a cirurgia, permitindo reconhecer doentes com maior probabilidade de obter margens cirúrgicas positivas e menor sobrevivência. Considerando o uso crescente da terapêutica neoadjuvante neste contexto, a TC pode assumir um papel essencial na identificação dos doentes que beneficiem desta estratégia terapêutica.

Este estudo demonstra que os sinais de contacto vascular são particularmente importantes na previsão das margens cirúrgicas e que alguns dados imagiológicos recentemente explorados, como os sinais sugestivos de invasão perineural extra-pancreática ou o valor de densidade tumoral, podem ser cruciais para prever a sobrevivência dos doentes. Deste modo, torna-se cada vez mais premente uma descrição detalhada da TC pré-operatória. Para além da avaliação da ressecabilidade da lesão, é pertinente considerar a inclusão de outros dados relevantes nos relatórios estruturados, ainda que estes careçam de maior validação prospetiva que deverá ser posta em curso.

Divulgações Éticas / Ethical disclosures

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.
Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.
Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.
Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.
Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:v56-68.
2. Sahani DV., Shah ZK, Catalano OA, Boland GW, Brugge WR. Radiology of pancreatic adenocarcinoma: Current status of imaging. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23):23-33.
3. Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy. Radiology. 2018;287:374-90.
4. Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim YH, Yoon YS, et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. Surg (United States). 2017;161:1579-87.
5. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. Ann Surg Oncol. 2006;13:1035-46.
6. Patel BN, Olcott EW, Jeffrey RB. Duodenal invasion by pancreatic adenocarcinoma: MDCT diagnosis of an aggressive imaging phenotype and its clinical implications. Abdom Radiol. 2018;43:332-9.
7. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2009;16:1727-33.
8. Jin Hee Kim M, Seong Ho Park M, Eun Sil Yu M, Myung-Hwan Kim M, Jihun Kim M, Jae Ho Byun M, et al. Adenocarcinoma at dynamic-diagnosis at imaging examinations. Radiology. 2010;257:87-96.
9. Al-hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template. Gastroenterology. 2014;146:291-304.
10. Hong SB, Lee SS, Kim JH, Kim HJ, Byun JH, Hong SM, et al. Pancreatic cancer CT: prediction of resectability according to NCCN criteria. Radiology. 2018;289:710-8.
11. Fogel EL, Shahda S, Sandrasegaran K, Dewitt J, Easler JJ, Agarwal DM, et al. A multidisciplinary approach to pancreas cancer in 2016: a review. Am J Gastroenterol. 2017;112:537-54.
12. Arciero C, Hoffman J. Pancreatic adenocarcinoma. Gastrointest Oncol. 2007;219-30.
13. Brook OR, Brook A, Vollmer CM, Kent TS. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer. Radiology. 2015;274:464-72.
14. Kotrlik J, Williams H, Jabor K. Reporting and interpreting effect size in quantitative education research. J Educ. 2011;52:132-42.
15. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. Surg Clin North Am. 2013;93:647-62.
16. Joo I, Lee JM, Lee ES, Son JY, Lee DH, Ahn SJ, et al. Preoperative CT classification of the resectability of pancreatic cancer: Interobserver agreement. Radiology. 2019;293:343-9.
17. Takahashi D, Kojima M, Sugimoto M, Kobayashi S, Takahashi S, Konishi M, et al. Pathologic evaluation of surgical margins in pancreatic cancer specimens using color coding with tissue marking dyes. Pancreas. 2018;47:830-6.
18. Zaky AM, Wolfgang CL, Weiss MJ, Javed AA, Fishman EK, Zaheer A. Tumor-vessel relationships in pancreatic ductal adenocarcinoma at multidetector CT: different classification systems and their influence on treatment planning. Radiographics. 2017;37:93-112.
19. Khorana AA, Shapiro M, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, et al. Potentially curable pancreatic cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35:2324-8.
20. Verbeke CS, Menon K V. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. Hpb 2009;11:282-9.
21. Maksymov V, Hogan M, Khalifa MA. An anatomical-based mapping analysis of the pancreaticoduodenectomy retroperitoneal margin highlights the urgent need for standardized assessment. Hpb. 2013;15:218-23.
22. Kuhlmann KFD, De Castro SMM, Wesseling JG, Ten Kate FJW, Offerhaus GJA, Busch ORC, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. Eur J Cancer. 2004;40:549-58.
23. Abbott DE. Pancreatic adenocarcinoma. Complex Gen Surg Oncol A Case-Based Approach. 2014;2:129-41.
24. Cassinotto C, Chong J, Zogopoulos G, Reinhold C, Chiche L, Lafourcade JP, et al. Resectable pancreatic adenocarcinoma: role of CT quantitative imaging biomarkers for predicting pathology and patient outcomes. Eur J Radiol 2017;90:152-8.
25. Chang ST, Jeffrey RB, Patel BN, DiMaio MA, Rosenberg J, Willmann JK, et al. Preoperative multidetector CT diagnosis of extrapancreatic perineural or duodenal invasion is associated with reduced postoperative survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: preliminary experience and implications for patient care. Radiology. 2016;281:816-25.
26. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas - 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. J Gastrointest Surg. 2000;4:567-79.
27. Jarufe NP, Coldham C, Mayer AD, Mirza DF, Buckels JAC, Bramhall SR. Favourable prognostic factors in a large UK experience of adenocarcinoma of the head of the pancreas and periampullary region. Dig Surg. 2004;21:202-9.
28. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman JA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: a single-institution experience. J Gastrointest Surg. 2006;10:1199-211.
29. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2006;10:1338-46.