



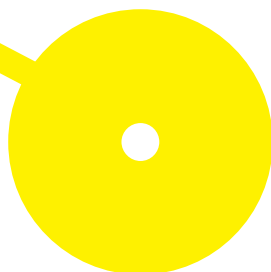
MESTRADO

TÉCNICAS LABORATORIAIS EM BIOPATOLOGIA - HISTOPATOLOGIA

Técnicas de disseção macroscópica de duodenopancreatectomias cefálicas: uma revisão da literatura

Sara Rodrigues

07/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



**Laboratório
de Anatomia
Patológica**

a Unilabs company

**Técnicas de disseção macroscópica de duodenopancreatectomias cefálicas: uma revisão da
literatura**

Autor

Sara Rodrigues

Orientador

Professora Doutora Regina Augusta Alves Pereira da Silva, Escola Superior de Saúde do Instituto
Politécnico do Porto

Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Técnicas Laboratoriais em Biopatologia** – Ramo/Área de Especialização em **Histopatologia** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Após dois anos intensos e difíceis, tenho de agradecer especialmente à minha família, especialmente pai e mãe pelo apoio.

Agradeço também à minha orientadora Professora Doutora Regina Silva e à professora Susana Silva pelo acompanhamento e auxílio prestado durante estes dois anos.

Agradeço também à Unilabs e aos meus colegas de trabalho pela paciência, partilha de ideias e pela disponibilidade que sempre mostraram para me ajudar neste processo, principalmente à minha monitora de estágio Ana Cristina Silva e à Doutora Gemma Mateu Esquerda.

O meu maior agradecimento vai para a minha irmã Elisabete por ser o meu maior apoio e porto seguro em qualquer etapa da minha vida e ao meu Leonardo, pela paciência, apoio e por me levantar, sempre.

Resumo

A duodenopancreatectomia cefálica (DPC), conhecida também como “Whipple’s procedure”, é utilizada essencialmente para tratar tumores da cabeça do pâncreas e tumores ampulares. Pode também ser usada no tratamento de carcinomas do ducto biliar comum e do duodeno.

O exame macroscópico das DPCs é uma etapa fundamental para o diagnóstico, avaliação das margens e para o estadiamento.

Neste trabalho, será analisada a aplicabilidade das duas técnicas padronizadas mais usadas para análise macroscópica das DPCs: a técnica axial e a técnica de bivalve, com as neoplasias mais comumente encontradas. Para a seleção da técnica macroscópica a usar num dado caso, é necessário conhecer as vantagens e limitações de cada técnica.

Está descrito que ambas as técnicas facilitam a disseção de gânglios linfáticos, no entanto alguns autores defendem que a técnica axial será a melhor por permitir, ainda, uma correta avaliação de todas as margens cirúrgicas. Outros especialistas relatam que a técnica de bivalve é preferencial para avaliações de carcinomas ductais, císticos ou ampulares e a axial para carcinomas pancreáticos.

A seleção da técnica de disseção macroscópica deve ser efetuada pelo técnico macroscopista ou patologista com base na sua experiência, informação imagiológica e estadiamento clínico do paciente.

A literatura existente sobre técnicas de disseção das peças de DPCs não é suficiente para se conseguir extrair informação necessária para averiguar a técnica mais adequada para uma dada patologia, assim como para propor um novo protocolo de disseção baseado nas duas técnicas. Estas limitações são devidas em parte ao baixo número de peças de DPCs.

Palavras-chave: duodenopancreatectomia cefálica; técnicas macroscópicas; cancro do pâncreas; técnica axial; técnica de bivalve.

Abstract

Pancreaticoduodenectomy (PD), also known as "Whipple's procedure", is used essentially to treat tumors on the head of the pancreas and ampullary tumors. It can also be used in treatment of carcinomas of the common bile duct and duodenum.

The macroscopic examination of PD is a fundamental step for diagnosis, evaluation of margins and for staging.

In this study, it will be analyzed the applicability of the two most used standard techniques for macroscopic analysis of PD: the axial technique and the bivalving technique, with the most found neoplasms. For the selection of the ultimate macroscopic technique, it must be taken into consideration both the advantages, and limitations of each one.

It has been described that both techniques make it easier to dissect lymph nodes, however authors defend that the axial technique would be better to obtain a correct evaluation of all surgical margins. Other specialists report that the bivalve technique is preferential for evaluations of ductal, cystic or ampullary carcinomas and the axial technique for pancreatic carcinomas.

The selection of the macroscopic dissection technique must be performed by the macroscopic technician or pathologist based on his experience, imaging information and clinical staging of the patient.

The existing literature on PD specimen dissection techniques is not enough to extract the necessary information to ascertain the most adequate technique for a given pathology, neither to propose a new dissection protocol based on both techniques. These limitations are due in part to the low number of PD pieces.

Keywords: pancreaticoduodenectomy; grossing procedures; pancreatic cancer; axial slicing; bivalving slicing.

Índice

1. Introdução.....	1
2. Métodos.....	4
3. Resultados.....	5
3.1 Anatomia das duodenopancreatectomias cefálicas.....	6
3.2 Neoplasias das duodenopancreatectomias cefálicas.....	9
3.2.1 Patologias mais frequentes.....	9
3.2.2 Diagnóstico imagiológico e sua importância.....	15
3.2.3 Estadiamento clínico	16
3.3 Diagnóstico anatomo-patológico.....	17
3.3.1 Estadiamento patológico.....	17
3.3.1.1 Carcinoma pancreático.....	17
3.3.1.2 Carcinoma ampular.....	18
3.3.1.3 Carcinoma do ducto biliar comum.....	18
3.3.1.4 Carcinoma duodenal	19
3.4 Registo macroscópico	21
3.4.1 Orientação e preparação da peça.....	21
3.4.2 Registo fotográfico.....	22
3.4.3 Identificação de margens cirurgicas	22
3.4.4 Descrição macroscópica.....	24
3.4.5 Técnicas de disseção macroscópica.....	25
3.4.5.1 Técnica de Bivalve	26
3.4.5.2 Técnica <i>Bread-loaf</i>	27
3.4.5.3 Técnica Axial.....	27
3.4.6 Disseção ganglionar.....	28
3.4.7 Amostragem	29
3.5 Disseção e estadiamento	31
4. Discussão.....	33
5. Conclusão.....	34
Referências Bibliográficas.....	35

1. Introdução

A duodenopancreatectomia cefálica (DPC) de Kausch-Whipple, conhecida também como “Whipple’s procedure”, é utilizada principalmente para o tratamento tumores da cabeça do pâncreas e tumores ampulares e periampulares, podendo ser usada em casos de carcinomas do ducto biliar comum e do duodeno (1). A primeira DPC bem-sucedida foi realizada em 1909 por Kausch, um cirurgião alemão, tendo sido reproduzida e melhorada por Whipple em 1935 (2).

A peça DPC é uma das mais complexas recebidas na macroscopia uma vez que é a junção de uma gastrectomia parcial, uma duodenectomia e uma pancreatectomia parcial (3,4).

A técnica cirúrgica da DPC apresenta variantes que, segundo a *The Royal College of Pathologists* (RCP), são: i) DPC padrão de Kausch-Whipple, que é a técnica mais comum; ii) a DPC com preservação do piloro; e a iii) a DPC subtotal ou pancreatectomia distal (5–8). O tipo de cirurgia efetuada, depende da localização e tamanho do tumor (6,7).

Na sua fase inicial, a cirurgia por DPC tinha uma taxa de mortalidade muito elevada, de tal forma que os doentes não submetidos à DPC ou a qualquer outro tipo de cirurgia, apresentavam uma sobrevida igual ou superior aos que eram submetidos (9). Atualmente, com o aumento da experiência neste tipo de cirurgia e uma melhor gestão e condições peroperatórias, a cirurgia pode ser realizada com segurança em centros com grande volume de pacientes, com taxas de mortalidade reduzidas, menos de 5% (6,10,11).

A DPC pode ser feita tanto por via laparoscopia como por laparotomia, no entanto, a abordagem laparoscópica resulta em menor tempo de internamento, menor perda de sangue e melhor disseção de gânglios linfáticos (GL). Por outro lado, a laparotomia torna o processo de efetuar todas as anastomoses necessárias, mais desafiante (12). No processo cirúrgico Whipple’s procedure são efetuadas quatro anastomoses nomeadamente a pancreático-jejunostomia (anastomose da margem de corte do pâncreas com a parede jejunal), a hepático-jejunostomia (anastomose do ducto hepático/ducto biliar comum com o jejuno), a gastro-jejunostomia (anastomose do estômago com o jejuno) e a jejuno-jejunostomia (anastomose de parede com parede jejunal para descomprimir a alça proximal do jejuno e reduz o refluxo jejuno-gástrico) (8). A taxa de sobrevivência de uma DPC aos 5 anos oscila-se entre 7%–34% (13). Contudo, apenas 20% dos doentes possuem tumores ressecáveis e suscetíveis a cirurgia. Ainda assim, as recidivas são comuns e a possibilidade de cura é incerta (13–16).

A *National Comprehensive Cancer Network* tem diretrizes para a DPC ser efetuada em centros especializados, com um volume anual de pelo menos 15 a 20 ressecções cirúrgicas (6,10,11,17).

Alguns dados mostram que um hospital com um maior número de DPCs efetuadas, tem melhores resultados a nível da redução da taxa de mortalidade, redução dos custos inerentes ao procedimento e menor tempo de internamento hospitalar (9). De salientar que mesmo com experiência neste tipo de cirurgia, a probabilidade de ocorrerem complicações pós-operatórias é de 50%, já que são feitas inúmeras anastomoses e a probabilidade de ocorrer deiscência é elevada (13). As complicações que ocorrem mais frequentemente são: a deiscência de anastomose, pneumonia, infeção da ferida operatória, a formação de fístulas, hemorragias, sépsis e derrames pleurais (9).

A DPC é efetuada principalmente nos casos em que há lesões malignas e pré-malignas da cabeça do pâncreas, como nos casos de carcinoma pancreático e de neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI), sendo ainda realizada em casos de carcinomas duodenais, carcinomas ampulares e periampulares e carcinomas do ducto biliar comum (1,6,7,18).

O carcinoma pancreático é o principal motivo pelo qual é feita a cirurgia de DPC (19). Esta patologia é a sétima causa de morte por cancro no mundo (15) e em Portugal, segundo o Registo Oncológico Nacional, em 2019 foram diagnosticados 1275 novos casos, onde 406 casos são da população residente na região norte (20). O grupo etário mais afetado tem idades compreendidas entre 65 e 80 anos (20), sendo a taxa de sobrevivência aos 5 anos cerca de 7-10% (21).

A evolução da medicina e o conhecimento dos potenciais fatores de risco, foram impulsionadores para a implementação de medidas preventivas que levou ao aumento da taxa de sobrevivência nos últimos anos. Hábitos sociais como o tabagismo e o alcoolismo e hábitos alimentares como dietas com alto teor de gordura são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença (22,23). A diabetes é reconhecida por alguns autores como um fator de risco para o desenvolvimento do cancro do pâncreas, no entanto outros afirmam que a diabetes é uma consequência da neoplasia previamente existente (22,23).

Segundo Kamisawa T *et al* e Hu C *et al*, 10-20% dos cancros do pâncreas têm história familiar, no entanto a sua base genética ainda não é conhecida (17,24,25). Mutações ativantes no *K-RAS* são as mais encontradas em estados mais precoces da doença em 80-90% dos casos (14,26-28). O gene supressor tumoral que ocorre com mais frequência com mutações inativantes é o *p16* em cerca de 95% dos casos (14,15,17,24,26,27,29).

O diagnóstico de cancro do pâncreas é frequentemente feito em estados avançados da doença, devido ao não surgimento de sintomatologia na fase inicial e, quando surge, os sintomas são inespecíficos como: perda de peso, cansaço, icterícia e náuseas (1,3).

Até à data, existem vários instrumentos de diagnóstico clínico disponíveis, tais como: a ecografia abdominal (tumores com mais de 2cm conseguem ser visualizados por este método (14)), ultrassonografia endoscópica, tomografia computadorizada com contraste endovenoso (deteta propagação local, metástases distantes e infiltração de órgãos/vasos (14)), ressonância magnética, aspiração endoscópica por agulha fina guiada por ultrassom para diagnóstico citológico e molecular (sensibilidade de cerca de 80% em que o teste molecular é usado para diagnóstico diferencial de tipos de carcinomas císticos (15,30)) e utilização do marcador tumoral antigénio CA 19-9, utilizado no diagnóstico do adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) e na monitorização da resposta ao tratamento (17,22,26,29).

Apesar da utilização da radioterapia e da quimioterapia como tratamento, a cirurgia continua a ser o único método de possível cura (2).

O exame macroscópico das DPCs é um passo fundamental para o diagnóstico, assim como para a avaliação das margens e para o estadiamento. Estas peças representam um desafio por serem anatomicamente complexas e por apresentarem um número elevado de diferentes margens cirúrgicas (31). Pelo exposto, é importante que a técnica de disseção utilizada no exame macroscópico da peça deva ser adequada ao tipo de neoplasia, uma vez que estas podem ter diferentes origens. Deve permitir uma boa avaliação das margens cirúrgicas e efetuar uma avaliação extensão do tumor (16).

As técnicas de disseção macroscópica descritas para as DPCs são a técnica de bivalve, a axial, e a “pão de forma” conhecida como *bread loaf*. Esta última caiu em desuso nos últimos anos (4,32–34).

O presente trabalho tem como principal objetivo efetuar uma revisão bibliográfica sobre as duas técnicas principais de abordagem macroscópica às DPCs, a técnica de bivalve e técnica axial, e a sua aplicabilidade em peças com as neoplasias mais comumente encontradas, para obtenção de um diagnóstico mais rigoroso e assertivo e, conseqüente aumento da sobrevivência dos doentes. Assim, neste trabalho serão focadas as características das principais neoplasias que possam ser submetidas a uma DPC, a sua origem e o estadiamento. As técnicas de disseção frequentemente utilizadas para o exame macroscópico das peças de DPCs serão abordadas, sendo identificadas vantagens e as limitações de cada uma, a facilidade na avaliação das margens cirúrgicas e na disseção de gânglios linfáticos (GLs).

2. Métodos

O projeto desenvolvido teve por base uma revisão bibliográfica, elaborada a partir de pesquisa de livros e artigos científicos recolhidos de várias bases de dados electrónicas, como a PubMed, SciELO, Library Genesis e CAP.

A informação recolhida foi feita com a utilização das seguintes palavras-chave: "pancreaticoduodenectomy"; "grossing prossedures"; "pancreatic cancer"; "axial slicing"; "bivalving slicing".

Os critérios de inclusão para a seleção da bibliografia foram: idioma em inglês e em português, artigos que mencionem patologias pancreáticas que levem ao procedimento de DPC e toda a bibliografia com informação acerca dos procedimentos macroscópicos utilizados em DPCs.

Foram excluídos artigos em duplicado, em que o idioma não era o português ou o inglês e artigos que, após leitura, não apresentavam informação adequada ou relevante ao tema em estudo.

Como metodologia de seleção de artigos, foi feita primeiro uma pré-seleção, com a leitura dos títulos, seguido da leitura dos resumos. Posteriormente, os artigos seleccionados foram lidos na íntegra.

3. Resultados

O número de artigos identificados na pesquisa efetuada nas várias plataformas e com as palavras-chave utilizadas foram 102, tendo sido excluídos 4 artigos por se encontrarem em duplicado (Figura 1).

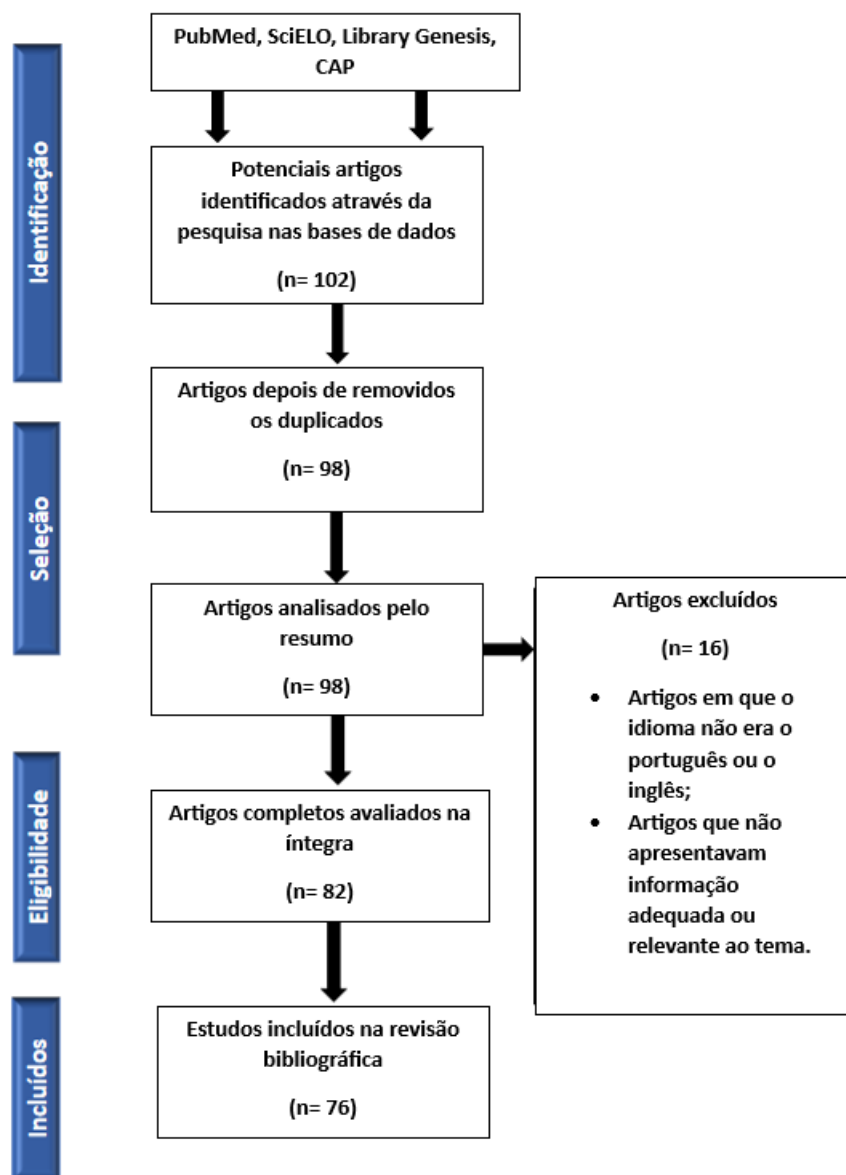


Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA representativo da seleção dos estudos utilizados nesta revisão bibliográfica.

Após a leitura do título e resumo foram rejeitados 16 artigos por não terem o idioma pretendido ou informação adequada ao tema em estudo, tendo sido selecionados 82 que foram lidos na íntegra. Assim, para a elaboração desta revisão bibliográfica foram considerados, 76 estudos.

3.1 Anatomia das duodenopancreatectomias cefálicas

A dificuldade na cirurgia e a possibilidade de existirem várias complicações deve-se ao facto da DPC ser uma peça que compreende vários órgãos, e por isso, são necessárias várias anastomoses entre eles e também a reparação e reorganização do sistema digestivo (12).

A peça DPC compreende: duodeno, cabeça do pâncreas e ducto biliar comum (3,4,35). A necessidade de ressecção conjunta da cabeça do pâncreas e do duodeno, deve-se à partilha de vascularização. Existem inúmeras variações para este procedimento cirúrgico como a inclusão da vesícula biliar (juntamente com o ducto cístico e parte do ducto hepático comum) e uma porção gástrica, por norma dois terços distais do estômago (3,7).

O pâncreas localiza-se no espaço retroperitoneal, com a superfície anterior em contacto com o peritoneu parietal posterior (36). Está intimamente relacionado com o duodeno à direita e com o baço à esquerda (12).

Anatomicamente, o pâncreas pode ser dividido em cinco regiões: cabeça, processo uncinado, colo, corpo e cauda. As duas primeiras, são irrigadas pelas artérias pancreatoduodenais superior e inferior e relacionam-se com três grandes vasos: a veia porta, a veia mesentérica superior (VMS) e a artéria mesentérica superior (AMS). O colo, corpo e cauda do pâncreas, são irrigados pela artéria esplénica (12). A cabeça do pâncreas é drenada por quatro veias pancreatoduodenais, em que terminam na VMS, enquanto o corpo e a cauda são drenados pela veia esplénica (12).

O processo uncinado estende-se desde a parte inferior da cabeça do pâncreas até à parte mais supero-posterior do órgão, relacionando-se com a AMS (12,36). O colo do pâncreas está imediatamente atrás da veia porta, recebendo a VMS que se relaciona com o sulco vascular (12).

O ducto pancreático principal tem início na cauda do pâncreas e termina na segunda metade do duodeno. Normalmente, o ducto pancreático une-se com o ducto biliar comum para formar a ampola de Vater, que se abre no duodeno pela papila *major* (Figura 1). A ampola de Vater está rodeada pelo esfíncter de Oddi, que controla o fluxo de bÍlis e do suco pancreático para o duodeno (8,35,37). Existem variações anatómicas na formação das papilas duodenais: podem-se formar papilas duodenais múltiplas, em que os ductos pancreático e biliar comum estão separados (muito raro); podem estar unidas e depois se dividirem cada uma na sua papila com aberturas diferentes para o duodeno; e podem formar um ducto comum (37).

Quando a vesícula biliar é rececionada juntamente com os restantes órgãos, esta pode ser identificada junto ao ducto biliar comum que tem ligação direta com o ducto cístico (para o qual a bÍlis é drenada) (8).

O duodeno é identificado por ser uma estrutura tubular alongada, na lateral direita da cabeça do pâncreas (Figura 2) que pode ser dividido em quatro porções: bulbo, porção descendente, porção horizontal e porção ascendente (12).

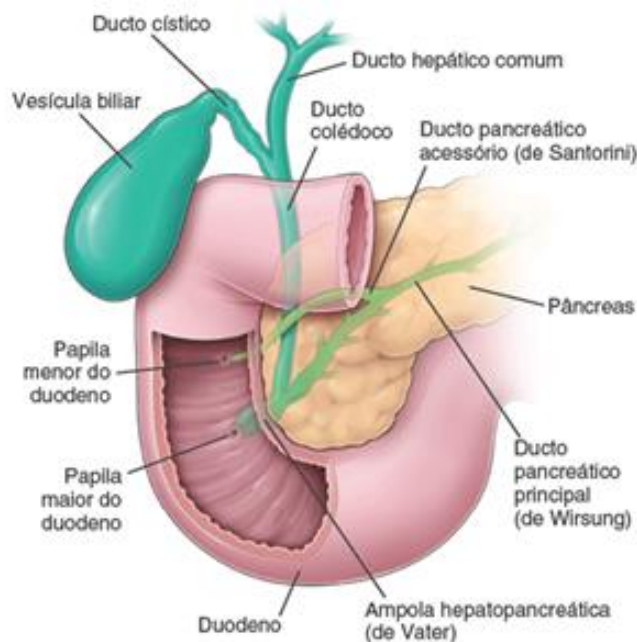


Figura 2. Órgãos e estruturas constituintes de uma DPC e suas relações anatômicas.

Fonte: H. Ross, M. Pawlina. Ross | Histologia – Texto e Atlas – Correlações com Biologia Celular e Molecular. 2016

As variações anatômicas devem ser tidas em consideração aquando de uma DPC para prevenir complicações cirúrgicas. Contrariamente às inúmeras variações anatômicas que podem ser observadas na vesícula biliar, no ducto cístico e no ducto pancreático principal, na região duodenal e pancreática a variação anatômica é mais rara (12). A título de exemplo, pode ser encontrado um pâncreas ectópico, casos de pâncreas divisum (mais comum das anomalias pancreáticas ductais) em que o pâncreas apresenta dois canais e orifícios de drenagem independentes, ou um pâncreas anular onde o pâncreas faz um envolvimento circular em torno do duodeno (Figura 3) (12,38–40). A artéria esplénica percorre todo o comprimento superior do pâncreas e a veia esplénica percorre a superfície posterior do corpo do pâncreas (12).

Caso esteja incluída a porção gástrica, esta é visível juntamente ao duodeno proximal (8,35).

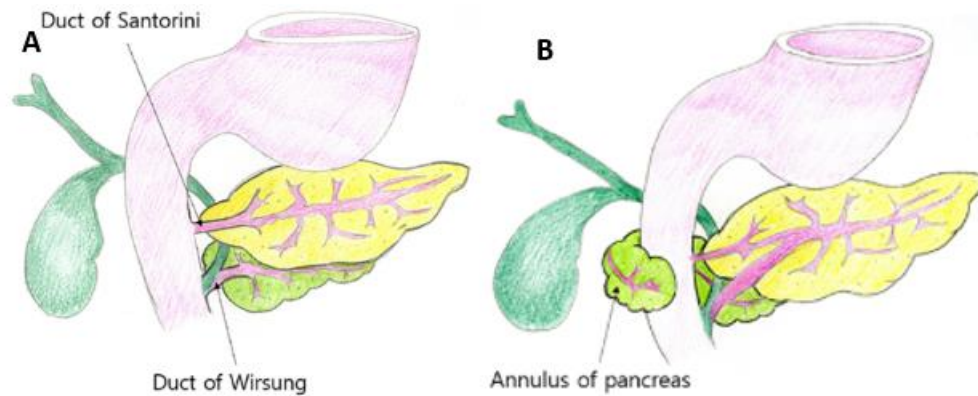


Figura 3. Variações anatômicas pancreáticas. A- Pâncreas divisum; B- Pâncreas anular.
 Fonte: Adaptado de Kim S, Shin H, Hwang J. Various congenital abnormalities and anatomic variants of the pancreas: A pictorial review. 2019

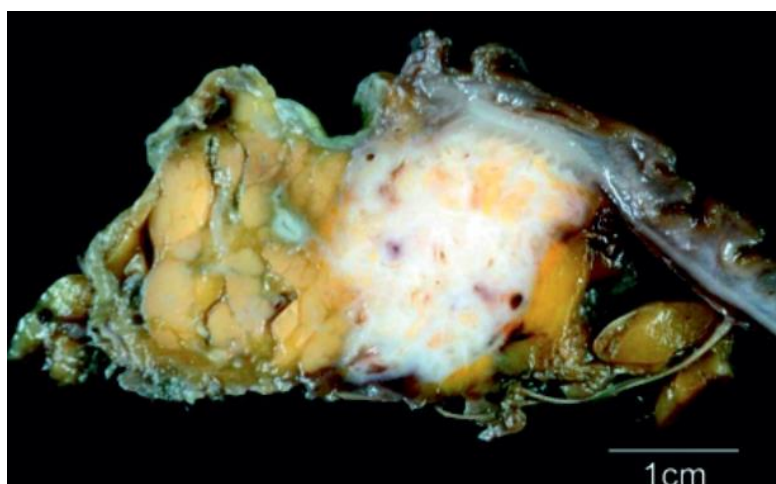
A vesícula biliar pode apresentar divertículos, pode estar duplicada e compartilhar o mesmo ducto cístico, ou pode estar duplicada e cada uma delas possuir o seu próprio ducto cístico (41). O ducto cístico pode também estar em duplicado e/ou em diferentes localizações anatômicas, como por exemplo ter comunicação com o ducto hepático, envolver o ducto cístico e pode até comunicar com um ducto cístico acessório (41,42). Tanto o ducto cístico com o ducto pancreático principal podem nem sempre terminar na papila *major* (43).

Em 2018, Dimitriou *et al* classificaram as variações anatômicas do ducto pancreático em cinco tipos diferentes (43). O tipo 1, 2 e 3 são considerados tipos normais em que no tipo 1 e 2 há apenas uma alteração da determinação do ducto dominante e no tipo 3 há uma ausência de um dos ductos pancreáticos acessórios. O tipo 4 é o pâncreas divisum (Figura 3-A) e o tipo 5 é caracterizado pela formação de uma ansa pancreática (43).

3.2 Neoplasias das duodenopancreatectomias cefálicas

3.2.1 Patologias mais frequentes

Como mencionado anteriormente, são realizadas DPCs para o tratamento de diversos tipos de neoplasias que surjam em qualquer um dos órgãos envolvidos. Os carcinomas pancreáticos podem ser observados em qualquer parte do órgão, nomeadamente na cabeça, corpo ou cauda (7,18,44). O adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) é a neoplasia mais comum dentro das lesões malignas da cabeça do pâncreas, sendo 80–90% dos casos e, devido à sua frequência, em inúmeros artigos o termo “cancro do pâncreas”, é usado como referência ao ADP (15,16,29,45). Macroscopicamente estas neoplasias são esbranquiçadas, têm consistência endurecida e apresentam-se sob a forma de formações nodulares mal definidas, que substituem a arquitetura lobular normal do parênquima (Figura 4). Podem ser encontradas também áreas microcísticas principalmente em tumores de grandes dimensões (36,46).

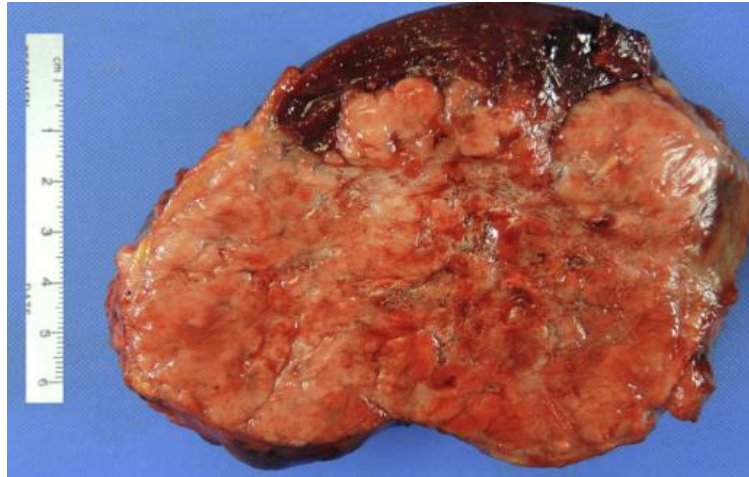


*Figura 4. Aspeto macroscópico de um adenocarcinoma ductal pancreático.
Fonte: Hans G. Beger et al. Diseases of the pancreas - Current Surgical Therapy. 2008*

Outros tipos de neoplasias mais frequentes que se seguem incluem os tumores neuroendócrinos e carcinomas acinares (47).

Os tumores neuroendócrinos, são a segunda lesão maligna mais comum do pâncreas e representa um total de 2% de todas as neoplasias pancreáticas (47). A localização destas neoplasias são sobretudo na cabeça e cauda do pâncreas e podem segregar hormonas como a insulina ou glucagon (47). Têm crescimento lento e muitas vezes são as que têm melhor prognóstico após remoção. Outras patologias pancreáticas e carcinomas metastáticos de outros

locais podem simular tumores neuroendócrinos pancreáticos (16,47). Nestes casos, são realizados estudos imunohistoquímicos para ajudar no diagnóstico diferencial (2,16,47). O aspecto macroscópico pode ser muito variado, desde avermelhado, amarelado, variegado e até acastanhado, podendo apresentar uma consistência amolecida ou fibro-elástica (Figura 5) (47).



*Figura 5. Aspecto de um tumor neuroendócrino bem diferenciado.
Fonte: Salaria S, Shi C. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. 2016*

Os carcinomas acinares, são tumores exócrinos, podem estar localizados em qualquer parte do pâncreas, no entanto, são maioritariamente encontrados na cabeça do órgão (48). Estes tumores têm origem em células epiteliais que são morfológicamente semelhantes às células acinares e são capazes de libertar enzimas exócrinas digestivas para a circulação (2,16,48). Representam cerca de 2% dos tumores pancreáticos exócrinos nos adultos e 15% nas crianças (48). Estes tumores são bem limitados, com aparência multinodular, apresentando septos fibrosos a limitar os nódulos (Figura 6) (1). Usualmente, estes tumores apresentam uma cor rosa-avermelhada ou acastanhada e podem conter múltiplos cistos, áreas hemorrágicas e necrose (1,48). Em cerca de metade dos casos descritos, estes tumores são infiltrativos invadindo as estruturas adjacentes, podendo ainda apresentar um crescimento polipoide nos ductos pancreáticos (48).

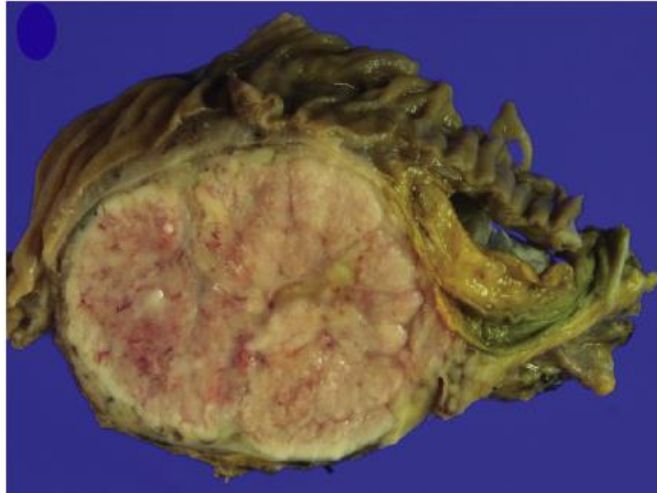


Figura 6. Exemplo de um carcinoma acinar.

Fonte: Adaptado de Jun S, Hong S. Noductal Pancreatic Cancers. 2016

Os carcinomas coloides, pancreatoblastomas e as neoplasias sólido-pseudopapilares, são patologias mais raras com uma incidência menos que 1 a 2% (48).

Os carcinomas coloides surgem quase sempre associados a uma lesão cística precursora distinta como uma neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI), lesão pré-maligna mais comum do pâncreas e em 70% dos casos, estão localizadas na cabeça do pâncreas (35,36,49). Estas lesões são conhecidas pela sua origem e crescimento ductal em que há proliferação de células produtoras de mucina e pela possibilidade de serem multifocais (36,49,50). A produção de mucina, origina uma dilatação cística que preenche os ductos pancreáticos (Figura 7) (50). Quando a origem é no ducto pancreático, o prognóstico tende a piorar, com risco de progressão para carcinoma pancreático (50). Toda a parede do cisto deve ser submetida para avaliação histológica, para excluir a possibilidade de focos microscópicos de ADP invasivo (19).

Relativamente aos carcinomas invasivos multifocais nos NMPIs, o RCP explica que deve ser determinado tanto a dimensão máxima do tumor invasivo maior como a estimativa da dimensão total de todos os focos invasivos em conjunto, para um correto estadiamento (7,18).

Os NMPIs não invasivos são, por norma, de menores dimensões do que os NMPIs que têm componente invasora associada. Quando é observado um nódulo sólido ou gelatinoso associado à lesão inicial, é possível que seja um foco de NMPI invasor.



*Figura 7. Exemplo de uma Neoplasia Mucínica Papilar intraductal.
Fonte: Hans G, Beger S. Diseases of the pancreas – Current Surgical Therapy.
2008*

Os carcinomas ampulares (Figura 8), menos comuns que os pancreáticos, podem ter características do tipo intestinal ou pancreatobiliar, embora o tipo intestinal tenda a ter uma melhor taxa de sobrevivência do que o tipo pancreatobiliar (36). Estes tumores podem estar localizados na ampola (tipo intra-ampular – Figura 9A), na superfície duodenal da ampola (tipo periampolar – Figura 9B), na porção distal dos ductos e ampola (tipo ampular-ductal) ou podem envolver tanto a região intra-ampular como a região periampolar (tipo misto/não especificado – Figura 9C). De salientar que no exame macroscópico deve ser especificado, sempre que possível, qual dos três componentes anatómicos está predominantemente envolvido: a ampola; ou a porção intraduodenal do ducto biliar ou o componente pancreático (7,18,51,52).

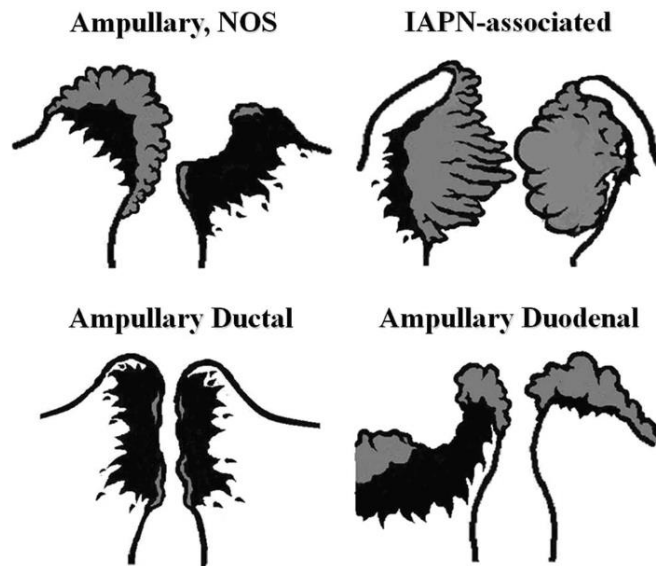


Figura 8. Diferentes tipos de carcinomas ampulares.
 Fonte: Adsay V, et al. Whipple Made Simple For Surgical Pathologists Orientation, Dissection, and Sampling of Pancreaticoduodenectomy Specimens For a More Practical and Accurate Evaluation of Pancreatic, Distal Common Bile Duct, and Ampullary Tumors. 2014

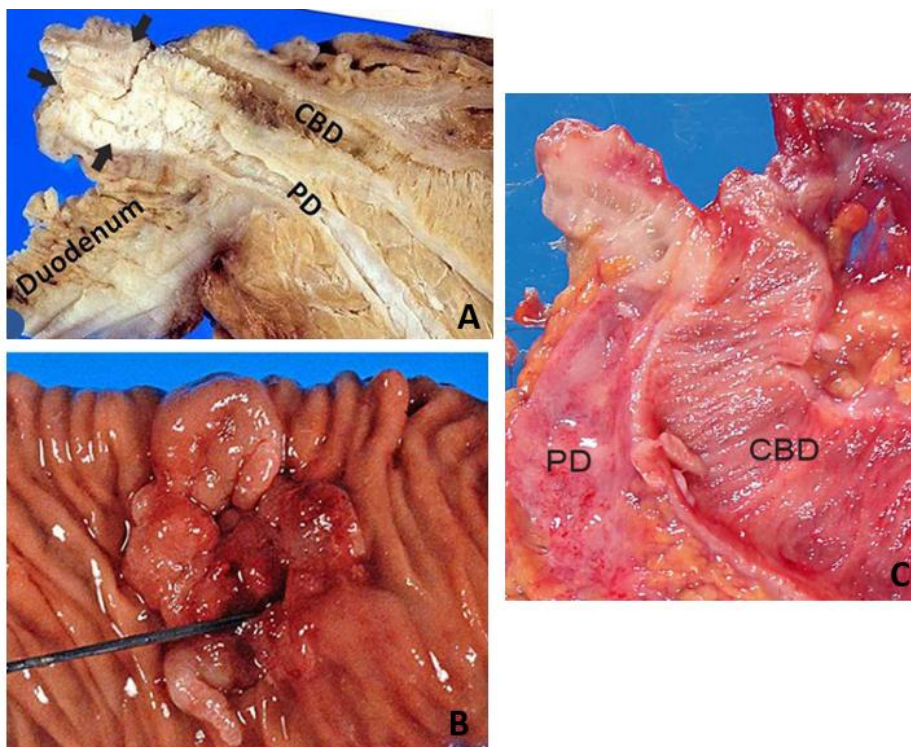
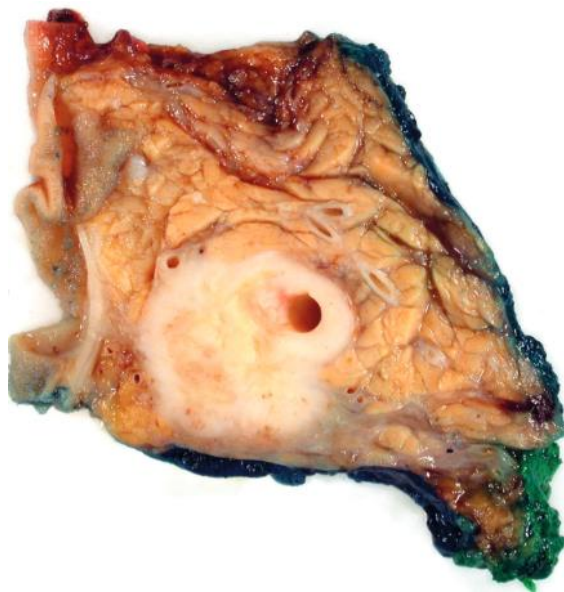


Figura 9. A- Carcinoma ampular do tipo intra-ampular. Nas setas é possível observar uma massa tumoral esbranquiçada e friável que está a dilatar a ampola; B- Carcinoma ampular tipo periampolar-duodenal, com aspeto bocelado e revestido por mucosa; C- Carcinoma ampular de tipo não especificado, em que é possível observar ulceração na região da ampola e dilatação de ambos os ductos.

Fonte: Adaptado de Adsay V, et al. Ampullary Region Carcinomas Definition and Site Specific Classification With Delineation of Four Clinicopathologically and Prognostically Distinct Subsets in an Analysis of 249 Cases. 2012

Os carcinomas do ducto biliar comum conhecidos também como colangiocarcinoma extra-hepáticos, podem estar localizados ao longo de todo o trajeto do ducto biliar comum e podem ser encontrados desde uma pequena porção rececionada do ducto biliar extra pancreático, até à extremidade distal do ducto na sua junção com a ampola de Vater (53). De referir que cerca de 20–30% dos casos tendem a ter origem no terço inferior do ducto biliar comum e a envolver a margem pancreática posterior (Figura 10) (7,18,54). Macroscopicamente, esta neoplasia pode causar estenose esclerosante ductal, formar lesões nodulares ou ter um crescimento papilar. O crescimento papilar é a característica mais rara, no entanto, com melhor prognóstico (54). A localização do tumor deve ser registada em relação à ampola e ambos os ductos tanto o pancreático como o biliar comum devendo ser registada a distância a cada um deles (18). Em peças com suspeita de carcinoma do ducto biliar comum, deve ser feita uma abordagem cuidadosa e atenta para que seja avaliada com precisão a maior profundidade de invasão do tumor (55).



*Figura 10. Carcinoma do ducto biliar comum intrapancreático.
Fonte: Verbeke C, Gladhaug I. Resection margin involvement and
tumour origin in pancreatic head cancer. 2012.*

Os carcinomas duodenais são bastante raros, compreendendo apenas 1% de todos os tumores do trato gastrointestinal, podem estar localizados em qualquer porção do duodeno, contudo, a grande maioria estão localizados na segunda metade do órgão, distalmente ou na ampola de Vater com formato polipoide ou ulcerado (56,57).

O carcinoma duodenal mais comum é o adenocarcinoma, seguindo-se o linfoma e os leiomiomas (57). Estas neoplasias são raramente diagnosticadas em estados iniciais, mesmo em doentes sintomáticos (56).

Macroscopicamente os carcinomas são caracterizados por massas de tecido mole, que provocam um espessamento da parede duodenal e podem ser visualizados por tomografia computadorizada (56,57). Este método de diagnóstico é também útil para diagnóstico diferencial de tumores duodenais primários e de tumores provenientes do pâncreas que envolvam o duodeno (56).

3.2.2 Diagnóstico imagiológico e sua importância

A imagiologia é um dos principais métodos de diagnóstico para as lesões tumorais nas DPCs uma vez que um grande número de anormalidades pancreáticas e das vias biliares são identificadas por este meio (38).

Como mencionado anteriormente, a ecografia abdominal, a ultrassonografia endoscópica e a tomografia computadorizada são dos exames imagiológicos mais utilizados e através destes é possível efetuar um diagnóstico clínico e saber a localização primária da lesão (7). Este diagnóstico imagiológico permite avaliar o método cirúrgico mais adequado para a remoção do tumor e também para a seleção da técnica macroscópica mais adequada segundo a sua localização (7,17).

A tomografia computadorizada permite obter imagens com contraste onde podem ser identificadas áreas mais esbranquiçadas, reconhecidas como massas tumorais em diferentes planos bidimensionais. Através de equipamentos mais avançados é possível obter imagens tridimensionais reconstruídas, e assim adicionar detalhe nos casos em que é necessário (36). Através da tomografia computadorizada é possível classificar os tumores em ressecável localizado, localizado mas avançado, ou metastático (58).

A ultrassonografia endoscópica pode fornecer informações acerca da ressecabilidade do tumor. Um estudo feito por Gress *et al* através da ultrassonografia endoscópica (59), foi possível correlacionar o TNM clínico com o TNM patológico em 85% dos casos com o estadiamento T e em 72% dos casos para o estadiamento N, enquanto que a tomografia computadorizada falhou em 26% dos casos na deteção de massas tumorais (36,59). Este método é o mais utilizado em biópsias de aspiração por agulha fina (58,59).

3.2.3 Estadiamento clínico

O estadiamento clínico, ou cTNM, é essencial para determinar formas de tratamento neoadjuvante, assim como para definir a abordagem mais adequada a uma peça cirúrgica (60), principalmente nos casos de carcinoma pancreático onde a cirurgia não é aconselhada para a maioria dos doentes (61).

O cTNM é determinado através de exames físicos e métodos de diagnóstico como tomografia computadorizada, ultrassonografia endoscópica, testes laboratoriais e outros (58,62).

O cTNM é uma das informações mais relevantes constantes na requisição que acompanha a peça cirúrgica e que é analisada pelo técnico macroscopista/patologista aquando do exame macroscópico. No caso das DPCs, é essencial saber o tipo de lesão, bem como a sua localização para a seleção da técnica mais adequada para um posterior estadiamento anatomo-patológico fidedigno (60,62).

Os pacientes com proposta para uma DPC, são agrupados em pacientes com metástases à distância, pacientes com doença local avançada e inoperáveis, e pacientes sem metástases e cujo tumor é ressecável e com possibilidade de cura por cirurgia (19,36). Um estudo feito por Kang H *et al* em 2022 mostram que dos pacientes em que foi realizada cirurgia como tratamento de carcinoma pancreático, o estadiamento patológico (pTNM) foi mais avançado em 57,3% dos doentes, devido, principalmente, a falsos negativos na metastização ganglionar (61), tendo concluído que o sistema de pTNM usado hoje em dia, não é válido para cTNM e devem ser elaborados critérios de estadiamento clínico para cada patologia.

3.3 Diagnóstico anatomo-patológico

3.3.1 Estadiamento patológico

A falta de padronização nos procedimentos macroscópicos aquando da avaliação de carcinomas nas peças de DPCs, leva ao aumento da dificuldade no estadiamento dos doentes, até porque a inflamação crónica e a fibrose são comuns e a medição do tumor torna-se um processo complexo (19,36).

A classificação TNM é baseada em três características: tamanho/extensão de um tumor primário que não foi previamente tratado (T), disseminação da doença para os GLs (N) e presença de metástases à distância (M) (33,52). O símbolo "p" é referente à classificação patológica do TNM é baseada no exame macroscópico e microscópico. O pTNM é normalmente efetuado após a ressecção cirúrgica do tumor primário e depende da extensão anatómica da doença quer o tumor primário tenha sido removido na totalidade ou não (52).

3.3.1.1 Carcinoma pancreático

Em 2010 os critérios para o T eram menos específicos: T1 e T2 eram para tumores limitados ao pâncreas e com intervalos entre 2cm ou menos de maior eixo para T1 e mais de 2cm de maior eixo para T2; e o T3 era um estadiamento para tumores que se estendiam para além do pâncreas. Recentemente esta classificação sofreu alterações (58).

Os critérios de definição para o T no cancro do pâncreas são: T1 a T3 passaram a ser determinados apenas pelo tamanho do tumor (<2 cm, 2-4 cm, >4 cm, respetivamente), independentemente da presença ou ausência de extensão tumoral extrapancreática, enquanto o T4 permanece inalterado e é definido pelo envolvimento da artéria mesentérica superior, do tronco celíaco ou da artéria hepática comum (31,45). O estadiamento N foi subdividido para N1 quando há metástase da doença em 1 a 3 GLs e N2 quando há 4 ou mais GLs metastizados (Tabela 1) (6).

Tabela 1. Classificação histológica do TNM em carcinomas pancreáticos.

T1	Tumor com ≤ 2 cm de maior eixo
T1a	Tumor com $\leq 0,5$ cm de maior eixo
T1b	Tumor com $>0,5$ cm, mas <1 cm de maior eixo
T1c	Tumor com >1 cm, mas <2 cm de maior eixo
T2	Tumor com >2 cm, mas <4 cm de maior eixo
T3	Tumor com >4 cm de maior eixo
T4	Tumor envolve tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum
N1	Metástase em 1–3 gânglios linfáticos regionais
N2	Metástase em ≥ 4 gânglios linfáticos regionais

Fonte: The Royal College of Pathologists. 2019(7)

3.3.1.2 Carcinoma ampular

Para carcinomas ampulares, ao contrário do que foi dito anteriormente, a profundidade de invasão pancreática e a invasão de estruturas como a ampola de Vater, o esfíncter de Oddi, submucosa ou camadas mais profundas, é um fator prognóstico com mais relevância (Tabela 2) do que o tamanho do tumor (52).

Segundo uma pesquisa feita por Adsay *et al*, os tumores da ampola e do ducto biliar podem ser dos tumores mais difíceis para determinar um estadiamento preciso devido : i) a ser uma região pouco estudada e, conseqüentemente, as suas características anatómicas e histológicas serem pouco conhecidas; ii) os padrões de disseminação das neoplasias nessa região ainda não estão bem determinados; e iii) os estudos sobre a importância clínica dos parâmetros de estadiamento ainda não foram analisados exaustivamente (63).

Tabela 2. Classificação histológica do TNM em carcinomas ampulares.

T1a	Tumor limitado à ampola de Vater ou ao esfíncter de Oddi
T1b	Tumor invade para além do esfíncter de Oddi e/ou a submucosa duodenal
T2	Tumor invade a camada muscular própria do duodeno
T3	Tumor invade o pâncreas ou tecido peripancreático
T3a	Tumor invade o pâncreas em $\leq 0,5$ cm
T3b	Tumor invade o pâncreas em $>0,5$ cm, ou estende-se para o tecido peripancreático ou para a serosa duodenal, mas não envolve o tronco celíaco nem a artéria mesentérica superior
T4	Tumor envolve tronco celíaco, ou artéria mesentérica superior, ou artéria hepática comum
N1	Metástase em 1–3 gânglios linfáticos regionais
N2	Metástase em ≥ 4 gânglios linfáticos regionais

Fonte: The Royal College of Pathologists. 2019(7)

3.3.1.3 Carcinoma do ducto biliar comum

O estadiamento de carcinomas do ducto biliar comum foi alterado recentemente assim como o do carcinoma pancreático. Na 7ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC) (58), estava descrito que o estadiamento T dependia da invasão de estruturas adjacentes, por exemplo o T1 era referente ao tumor confinado ao ducto biliar, o T2 era referente ao envolvimento para lá da parede do ducto e o T3 quando o tumor invadia a vesícula biliar, pâncreas ou outros órgãos adjacentes. A partir de 2017, na nova (8ª) edição da AJCC, classificaram o estadiamento com base na profundidade de invasão da parede do ducto biliar (Tabela 3) (64).

Tabela 3. Classificação histológica do TNM em carcinomas do ducto biliar comum.

T1	Tumor invade a parede do ducto biliar em <5mm
T2	Tumor invade a parede do ducto biliar em 5-12mm
T3	Tumor invade a parede do ducto biliar em >12mm
T4	Tumor envolve tronco celíaco, artéria mesentérica superior e/ou artéria hepática comum
N1	Metástase em 1-3 gânglios linfáticos regionais
N2	Metástase em ≥4 gânglios linfáticos regionais

Fonte: The Royal College of Pathologists. 2019(7)

3.3.1.4 Carcinoma duodenal

Nos casos de carcinoma duodenal, apenas a invasão em profundidade do tumor na parede intestinal, definem o estadiamento T (Tabela 4) e não o tamanho da lesão (58,65). A invasão da parede intestinal é um importante fator prognóstico, tal como a disseminação linfática para indicação cirúrgica, e claro, o prognóstico piora quando a remoção tumoral é incompleta (58).

Tabela 4. Classificação histológica do TNM em carcinomas duodenais.

Tis	Tumor apenas localizado no epitélio.
T1	Tumor com crescimento na lâmina própria ou na submucosa.

T2	Tumor com crescimento para além da submucosa, alcançando a muscular própria.
T3	Tumor com crescimento pela muscular própria, alcançando a subserosa.
T4	Tumor atinge a serosa ou o peritoneu, ou outros órgãos/estruturas.
N1	Metástase em 1-2 gânglios linfáticos regionais
N2	Metástase em ≥3 gânglios linfáticos regionais

Fonte: Adaptado de American Cancer Society. *Small Intestine Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging, 2018* – Website: <https://www.cancer.org/cancer/types/small-intestine-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>. Consultado a 29/06/2023

3.4 Registo macroscópico

3.4.1 Orientação e preparação da peça

A orientação de uma DPC é um passo bastante simples, mas muito importante na análise macroscópica, sendo um requisito necessário conhecer a composição anatómica de uma DPC (19,35).

Em peças de DPC com porção gástrica, esta é superior ao duodeno. Quando não compreende a gastrectomia distal, a porção livre e proximal do duodeno é mais curta do que a porção distal. A via biliar é facilmente identificada pela coloração esverdeada, localizada superior e posteriormente ao pâncreas, e relacionando-se com este através do ducto biliar comum (35,66). A cabeça do pâncreas está intimamente aderente ao duodeno, em localização medial (Figura 11). A margem do colo pancreático tem uma forma ovoide e é centrada pelo orifício do ducto pancreático principal, constituindo a porção mais medial da peça, que pode ser canulado até à ampola de Vater, que termina na papila *major* duodenal (19,35).



Figura 11. Vista anterior de uma DPC em que tanto a vesícula biliar como a porção gástrica foram rececionados.

Fonte: Adsay N, et al. Whipple Made Simple For Surgical Pathologists Orientation, Dissection, and Sampling of Pancreaticoduodenectomy Specimens For a More Practical and Accurate Evaluation of Pancreatic, Distal Common Bile Duct, and Ampullary Tumors. 2014

A preparação da peça, que ajuda a facilitar a sua fixação, consiste na abertura da porção gástrica pela grande curvatura e o duodeno pelo eixo longitudinal, ao longo do bordo anti-mesentérico, sempre com cuidado a fim de evitar seccionar possíveis tumores duodenais ou ampulares (a região ampular deve permanecer intacta). A vesícula biliar é aberta longitudinalmente, registando-se a presença de eventuais cálculos (7).

Após esta etapa, a peça é colocada numa solução de formol tamponado a 10% durante 24 a 48 horas para a sua fixação.

3.4.2 Registo fotográfico

O registo fotográfico é indispensável em peças de DPCs, uma vez que é uma peça de complexidade elevada (19).

O registo fotográfico da peça deve ser efetuado a fresco e após fixação. Deve ser registada também a localização e extensão do tumor, (evidenciando a relação do mesmo com as estruturas adjacentes e com as margens cirúrgicas). Desta forma, o patologista responsável pelo diagnóstico anátomo-patológico final tem mais facilidade na interpretação e na reconstrução tridimensional da peça (53). Pode também ser feito esquema fotográfico com a amostragem de fragmentos.

Para simplificar a interpretação da fotografia, as secções obtidas devem ser alinhadas em superior-inferior, para que a reconstrução tridimensional ser mais clara e objetiva. Deve-se também fazer a legenda das fotografias, sempre que é indispensável para compreensão das mesmas (53).

Nas peças de DPC, a observação do tumor em relação com estruturas adjacentes é crucial para o estadiamento, então, o registo fotográfico do corte feito para evidenciar a relação do tumor com os ductos, é essencial (1).

A qualidade do equipamento fotográfico é relevante para a obtenção de um registo fotográfico de qualidade. Contudo, este fator não é suficiente, existindo normas para a obtenção de um registo fotográfico claro e preciso, nomeadamente: manter o fundo limpo e com uma régua; a peça não deve ter brilho para não refletir a luz; e a cor do fundo não deve dificultar a observação da peça (por norma um fundo azul é ideal para qualquer peça cirúrgica) (1).

3.4.3 Identificação de margens cirúrgicas

Após a pintura das margens e superfícies cirúrgicas do pâncreas de diferentes cores deve ser feita a avaliação das mesmas (7,19).

A avaliação de margens é um passo essencial da macroscopia, uma vez que uma margem livre de tumor pode aumentar a sobrevivência do doente (10). A existência ou inexistência de tumor na margem ou próxima dela, é avaliada com R1 ou R0 respetivamente (11). Atualmente, na Europa R1 é indicativo que existe tumor a 1mm ou menos da margem cirúrgica, ou seja, a recessão

cirúrgica ficou incompleta e a probabilidade de haver recidiva, aumenta (10,66,67). R0 significa que a margem está livre de tumor num raio superior a 1mm (10,11). No entanto, existem divergências entre autores que defendem que essa definição de R1 não é realmente viável nem vantajosa para a sobrevivência do doente (10,68). Um estudo experimental feito por Gebauer F *et al* com 118 doentes em 2015, mostrou que doentes com tumor a uma distância igual ou superior a 2mm da margem cirúrgica, apresentaram uma sobrevivência significativamente mais elevada do que os doentes com células tumorais a menos de 2mm da margem, ou seja, na realidade a utilização da regra de pelo menos 1mm livre de células tumorais, não mostrou ter um impacto na sobrevivência geral como a marca dos 2mm (68). Este estudo concluiu que a utilização do “R” não tem tanto valor como a pesquisa dos GLs e da avaliação das células tumorais (68).

Na Europa, 81% dos patologistas concordam com a definição inicial de R1, na América, apenas 70,8% dos patologistas concordaram e na Ásia a percentagem diminuiu substancialmente para 50% (69).

É também polémico a distinção entre o que é considerado margem e superfície (70). Entende-se por margem, local onde o cirurgião faz efetivamente corte de tecidos (70), como a margem do colo pancreático. Em peças de DPC são identificáveis: margem gástrica, margem duodenal, margem da via biliar, margem do colo pancreático, margem do processo uncinado, superfície anterior, superfície/margem posterior e superfície do sulco vascular do pâncreas (4).

A margem do colo pancreático é uma das margens mais fáceis de identificar, com formato ovoide e com o ducto pancreático principal visível, próximo do centro desta margem (Figura 12) (35,70). São também facilmente identificadas: a margem do ducto biliar comum, a margem gástrica ou duodenal proximal, duodenal distal e ainda da margem do processo uncinado.

A margem do processo uncinado é normalmente rica em tecido adiposo e GLs, frequentemente invadida por tumor, relativamente macia e convexa (4). Conhecida também como margem medial e anatomicamente relacionada com a AMS, podendo estar associada a invasão vascular e consequentemente pior prognóstico (70). Adjacente à margem do colo pancreático, pode-se observar o sulco da veia mesentérica superior, que tem superfície lisa ligeiramente curva (4). Por último, a controvérsia está na denominação da margem anterior e posterior. Alguns autores consideram que a margem anterior é na verdade uma superfície e não uma margem (4,7,33,70,71). Segundo Esposito *et al* o motivo é “porque a parte anterior do pâncreas não é cortada, mas sim dissecada dos tecidos envolventes” (71). De acordo com o RCP, a face anterior deve ser considerada margem até porque o seu envolvimento aumenta o risco de recidiva (31).

Por outro lado, o *College of American Pathologists* (CAP) discorda (72). A margem posterior é ligeiramente mais lisa e fibrosa, delimitada pelo duodeno e pela AMS (33). Embora a margem posterior seja também dissecada dos tecidos envolventes, é considerada margem por alguns autores (4,31) com a explicação de que esta é separada dos tecidos moles retroperitoneais (33). A CAP sugere que seja chamada de “superfície retroperitoneal posterior” (32).



Figura 22. Margens cirúrgicas pancreáticas identificadas através de esquema de cores: Verde- Margem do processo uncinado; Azul- Margem posterior; Vermelho- Margem anterior; Preto- Margem do colo pancreático
Fonte: Gómez-Mateo M, et al. Pathology reporting of resected pancreatic/periampullary cancer specimen. 2018.

Apesar de muitos considerarem o “R” como indicador de boa ou má qualidade de cirurgia, há estudos que demonstram que na verdade, um R1 é resultado de uma boa avaliação macroscópica (10,71).

Desde que foi demonstrada a importância da avaliação de margens, Delpero *J et al*, relataram que a uniformização do protocolo para avaliação de margens cirúrgicas trouxe um aumento significativo de achados de R1: 20% para 50% (73).

3.4.4 Descrição macroscópica

A descrição macroscópica das peças de DPC deve compreender (1,7,8,19,33):

- Nome da peça cirúrgica;
- Nome dos órgãos e estruturas que constituem a peça e respectivas dimensões: duas dimensões do segmento gástrico, comprimento do duodeno, as três dimensões do pâncreas, o comprimento da vesícula biliar, comprimento e calibre dos ductos presentes

(cístico, hepático comum, biliar comum, pancreático principal e pancreático acessório), diâmetro da papila *major* e da papila menor;

- Localização do tumor e as suas três dimensões;
- Descrição das características do tumor: sólido, com áreas cavitárias, multinodular, nodular, papilar, vegetante, bem/mal delimitado, cor, homogêneo/heterogêneo...
- Descrição da extensão do tumor e envolvimento de estruturas adjacentes;
- Indicação da distância do tumor a todas as margens e superfícies cirúrgicas: topo gástrico, topo duodenal, margens do colo pancreático, margem do processo uncinado, superfície anterior, superfície posterior, superfície do sulco vascular do pâncreas, topo do ducto biliar comum (ou ducto hepático comum ou cístico);
- Descrição do restante parênquima pancreático, da mucosa duodenal e da mucosa gástrica: outras alterações ou parênquima/mucosa normais;
- Indicação do número de GLs isolados e da dimensão do maior, por região ganglionar (gânglios gástricos, duodenais, pancreáticos e das vias biliares)

3.4.5 Técnicas de disseção macroscópica

A avaliação macroscópica desempenha um papel crucial na determinação da origem primária do tumor (74). As duas técnicas macroscópicas mais utilizadas para as peças de DPC são a técnica de bivalve, e a técnica de corte axial da cabeça do pâncreas (Figura 13). Há ainda uma outra técnica que já não é usada e é a menos descrita, chamada *bread loaf*, traduzida para pão de forma (10,33). Até ao momento, não há evidências que comprovem qual das duas técnicas é a mais adequada em termos da determinação da origem do tumor, da taxa de resseção com margem positiva (R1) ou da falicidade e eficiência na pesquisa de GLs (32,74).

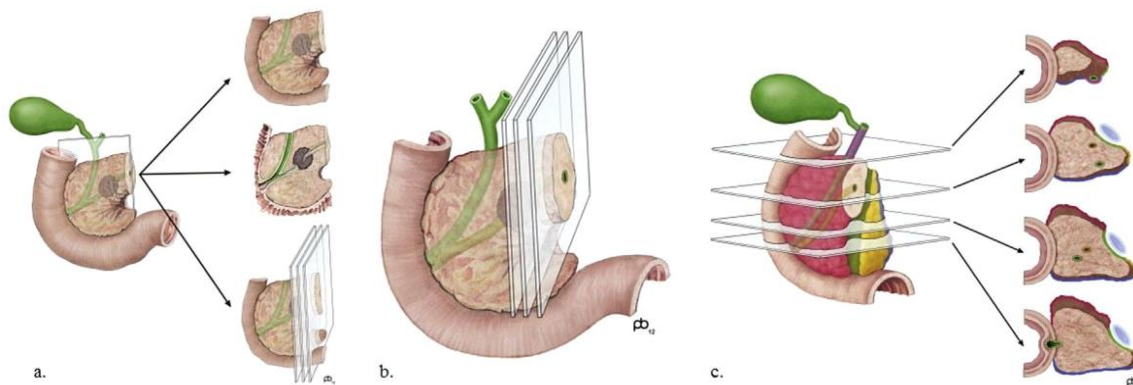


Figura 33. Técnicas de disseção macroscópica: a) Técnica de Bivalve; b) Técnica "Bread loaf"; c) Técnica Axial
Fonte: Ethun CG, Kooby DA. The importance of surgical margins in pancreatic cancer. J Surg Oncol. 2016.

3.4.5.1 Técnica de Bivalve

A técnica de bivalve é uma das técnicas mais utilizadas para a avaliação macroscópica de peças de DPC e consiste em seccionar longitudinalmente a cabeça do pâncreas, demonstrando a via biliar e o ducto pancreático. Nesta técnica de disseção, os ductos pancreático principal e o biliar comum são canulados até à papila duodenal e a cabeça do pâncreas é bisseccionada ao longo do plano obtido por estes dois ductos (Figura 13. a).

Quando as peças são rececionadas a fresco, os ductos são imediatamente canulados e as cânulas permanecem nos mesmos durante o período de fixação (74). O ducto pancreático tem por norma um diâmetro menor (1-2mm) e as cânulas de uso corrente normalmente apresentam um diâmetro significativo para este fim, tornando-se difícil de canular. Por vezes, é impossível canular um ou ambos os ductos devido à oclusão, compressão ou crescimento tumoral. A diferente configuração dos ductos devido à variedade anatómica, também pode ser um obstáculo (4,31,34,45), sendo, por vezes, uma técnica de difícil execução ou até mesmo desadequada.

Na margem do colo pancreático é feito um *shaving* (corte mais fino do que os habituais 3mm) sendo a secção obtida, para alguns autores colocada intacta para inclusão com a margem cirúrgica para baixo. Alguns especialistas aplicam, também, este procedimento à margem do processo uncinado (4). Por outro lado, há autores que sugerem a inclusão total do processo uncinado através de secções transversais seriadas, não só para avaliar a margem com maior precisão, mas também para identificação de um maior número de GLs, dado o processo uncinado ser uma das localizações preferenciais dos GLs (4,31,34,45,74).

Depois de seccionar a cabeça do pâncreas ao longo do eixo longitudinal dos dois ductos, as duas metades do pâncreas devem ser avaliadas para determinar a localização e extensão macroscópica do tumor. Dependendo do tipo de tumor e da sua localização, após a técnica de disseção de bivalve, podem ser realizadas: i) secções paralelas ao bivalve inicial, para a obtenção de fragmentos que demonstrem a relação do tumor com os ductos, o pâncreas e a papila duodenal; ou ii) secções axiais em ambas as metades da cabeça do pâncreas, para obter a relação do tumor com todas as margens e superfícies cirúrgicas (10,19,74); ou iii) secções perpendiculares aos ductos, para avaliação da profundidade de invasão no caso de neoplasias das vias biliares (21).

Com a técnica de disseção bivalve, a ampola e os ductos biliar comum e pancreático principal ficam evidenciados, sendo por isso uma técnica adequada para demonstração e avaliação de tumores ampulares e periampulares, tumores das vias biliares e tumores do ducto pancreático (31).

Embora a técnica pareça mais adequada para tumores intraductais e permita a visualização das relações entre as diferentes estruturas, esta é uma técnica de difícil execução (4,21,33,51,74) e, geralmente, são necessários múltiplos planos de corte para recolha de amostras, o que torna a reconfiguração tridimensional da amostra, a avaliação circunferencial das margens e a medição do tumor para estadiamento, um desafio (10,21,33,45).

3.4.5.2 Técnica *Bread-loaf*

A técnica de pão de forma é a menos descrita na literatura e a menos utilizada na análise macroscópica das DPCs.

Nesta técnica, nenhum dos ductos é canulado. Em vez disso, são realizadas secções seriadas e paralelas à margem do colo pancreático, ou seja, secções perpendiculares à porção horizontal do duodeno (Figura 13. b). Nas primeiras secções apenas é visível o ducto pancreático e, só nas seguintes, aparece também o ducto biliar comum.

Com esta técnica existe uma grande probabilidade de as secções serem irregulares e a reconfiguração da peça ser desafiante, devido à irregularidade do pâncreas e à falta de relação entre as estruturas adjacentes (32–34).

Esta técnica dificulta também a avaliação da ampola e da região periampolar. Todos os tumores dessa região vão ter a sua avaliação comprometida, uma vez que esta não vai estar relacionada com as restantes estruturas nas secções obtidas (32–34).

3.4.5.3 Técnica Axial

A técnica axial é uma das técnicas de disseção mais utilizadas por patologistas no Reino Unido e na Europa (66). Esta técnica consiste na secção seriada da cabeça do pâncreas num plano axial, ou seja, perpendicular ao eixo longitudinal do duodeno (Figura 13. c) (7,10,21,53,66).

A primeira secção é efetuada ao nível da ampola e, de seguida, são realizadas secções seriadas paralelas à primeira. Para além de ser uma técnica de fácil execução, permite avaliar o tumor em relação com todas as estruturas anatómicas e com as margens e superfícies cirúrgicas do

pâncreas, permitindo assim, a identificação da origem do tumor, estadiamento e avaliação das margens (7,33,45,53).

Uma vez que o plano de corte axial é o mesmo que na tomografia computadorizada e na ressonância magnética, o tumor e a anatomia local são observados da mesma forma, facilitando a correlação entre ambos (10,34,45,74).

Nas secções obtidas por esta técnica é possível observar a relação do tumor com todas as margens pancreáticas e facilmente medir a distância a cada uma delas (10,34,66,71).

O plano de disseção é sempre o mesmo, uma vez que não está dependente da configuração anatômica dos ductos, ao contrário da bivalve, permitindo assim, uma abordagem mais rápida (10,45,71).

Uma das principais limitações desta técnica é a dificuldade na avaliação meticulosa da região ampular, uma vez que pode ficar alterada ou desfigurada entre secções, o que dificulta a avaliação da origem do tumor, principalmente, porque na maior parte dos casos, a origem desses tumores é também inconclusiva por imagiologia (31).

3.4.6 Disseção ganglionar

Há estudos que defendem que o número mínimo de GLs isolados são doze (13,52), outros demonstram que pelo menos quinze GLs isolados seriam necessários para um estadiamento N correto (6,11,17). Não obstante, a CAP sugere que seja efetuada a inclusão total de gânglios macroscopicamente negativos ou de aspeto dúbio (52).

A dissecação meticulosa de GL, determina não só a precisão no estadiamento N como também é um indicador da qualidade da cirurgia. No entanto, deve ter-se em conta que um grande número de doentes recorre a tratamento neoadjuvante, fator que leva a que alguns GL tendem a ficar menos visíveis (33).

Estudos anteriores mencionavam a relação entre o número de GL isolados total e os metastizados, no entanto, um estudo de 2016 de Lahat *et al* (75) mostra que apenas o número de GL com metástase tem impacto no estadiamento, sendo esse o critério válido como foi descrito no ponto anterior (6,33) e segundo um estudo feito em 2010 (76), doentes com estadiamento superior a N1, ou seja, com quatro ou mais GL metastizados, mostraram pior prognóstico. Contrariamente, os pacientes que apresentavam um estadiamento N1 ou N0, a taxa de sobrevivência foi semelhante.

Em 2014, Adsay *et al* sugeriram que a técnica de bivalve fosse precedida por um peeling quer da superfície anterior quer da superfície posterior do pâncreas e que fosse feita inclusão total do processo uncinado, procedendo-se, assim, à inclusão total do tecido adiposo peripancreático (4). Em peças de DPC existem quatro grupos ganglionares distintos que devem ser dissecados em separado, nomeadamente os perigástricos, os periduodenais, os peripancreático e os peri vias biliares (1). Existem dois métodos de disseção ganglionar: o método tradicional que consiste em seccionar e apalpar a gordura para identificar os gânglios; ou o método descrito por Adsay (4) que consiste em incluir o tecido adiposo peripancreático na totalidade, através do *peeling* da superfície anterior, *peeling* da superfície posterior e inclusão total do processo uncinado, para aumentar o número de GLs isolados e, conseqüentemente, aumentar a precisão do estadiamento N (4,6,19).

3.4.7 Amostragem

A amostragem é o último passo da avaliação macroscópica e consiste na colheita de fragmentos que irão depois ser processados, incluídos, cortados e corados, para obtenção de lâminas histológicas que vão permitir ao patologista emitir um diagnóstico final (8).

A amostragens da peça deve incluir fragmentos de (Figura 14) (1,8):

- Margens cirúrgicas, que devem ser colhidas na totalidade (topo gástrico/duodenal proximal, topo duodenal distal, margem do colo pancreático, margem do processo uncinado e margem do ducto biliar comum ou ducto hepático comum e/ou ducto cístico);
- Tumor em relação com estruturas adjacentes (ductos, ampola, duodeno e parênquima pancreático);
- Tumor em relação com margens e superfícies cirúrgicas;
- Estruturas não neoplásicas/sem alterações (estômago, pâncreas, duodeno e ampola);
- GLs isolados do tecido adiposo perigástrico;
- GLs isolados do tecido adiposo periduodenal;
- GLs isolados do tecido adiposo peri vias biliares;
- GLs isolados do tecido adiposo peripancreático.



Figura 14. Exemplo de amostragem numa DPC que foi seccionada pelo método axial em contexto real de laboratório. 1- Tumor em relação com duodeno e superfície anterior; 2- Tumor em relação com duodeno, papila duodenal superfície posterior; 3- Tumor em relação com processo uncinado; 4, 5, 6 e 7-Representação completa do tumor com todas as margens; 8- Representação tumoral; 9- Tumor em relação com área esbranquiçada suspeita; 10- Parênquima pancreático sem alterações.

Fonte: Unilabs, Laboratório de Anatomia Patológica. Macropath. 2023

3.5 Disseção e estadiamento

A seleção do método de disseção é de extrema importância para uma avaliação macroscópica de qualidade. Uma má abordagem pode comprometer a avaliação da origem do tumor e a análise da sua extensão, facto que acarreta consequências graves para o doente, pois pode comprometer seu o estadiamento e prognóstico.

A técnica de bivalve privilegia a demonstração dos ductos e da região ampular duodenal, no entanto, não mostra diretamente a relação do tumor com todas as margens e superfícies do pâncreas. Em contrapartida, a técnica axial permite uma melhor demonstração da relação do tumor com as margens, mas pode dificultar a avaliação de tumores ampulares e periampulares (4,19,21,74).

A técnica axial é descrita como vantajosa para isolar GLs (66), no entanto, vários autores relatam que o número de GLs isolados é semelhante tanto na técnica axial como na técnica de bivalve (19,21,74). Por outro lado, há uma grande probabilidade de duplicar a contagem dos GLs, uma vez que podem ficar divididos entre cortes, ao contrário da técnica de bivalve, em que é feita dissecação dos tecidos moles envolventes, previamente aos cortes (31).

Após a análise de inúmeros artigos que descrevem e comparam tanto a técnica axial como a de bivalve, é possível fazer algumas correlações entre pontos chave: facilidade na identificação das margens cirúrgicas e suas relações com o tumor, número de GLs isolados e facilidade na identificação da localização e origem tumoral.

Tanto Van Roessel *et al* (74), como Grillo F *et al* (21), fizeram estudos comparativos entre ambas as técnicas. Van Rossel utilizou 128 amostras, enquanto Grillo utilizou 144 amostras. Quanto à origem tumoral, Van Roessel obteve 72% de certezas na determinação da origem do tumor com a técnica axial e 68% com a técnica de bivalve, enquanto Grillo, que não recorreu a valores quantificáveis, referiu que a técnica axial permite uma localização precisa do tumor. Com estas descrições é possível constatar que a técnica axial possa ser melhor para esta característica chave, no entanto no primeiro estudo a diferença de valores não foi significativa e no segundo não mencionaram a técnica bivalve.

Quanto à disseção ganglionar, ambos os estudos e ainda o de Williams M. *et al*. (19), afirmam que ambas as técnicas permitem obter um número semelhante de GLs. Contudo, Soer E *et al* (31) e Adsay NV *et al* (4), não estão de acordo com estes autores, descrevendo a técnica de bivalve como simplificadora e favorecedora da disseção ganglionar.

O último ponto chave na comparação de ambas as técnicas é a avaliação de margens cirúrgicas. Em ambos os estudos comparativos, a taxa de R1 foi semelhante. Grillo *et al* obtiveram valores quantitativos para ambas as técnicas: 73,9% (34 casos) de taxa de R1 com a técnica axial e 70% (35 casos) com a técnica de bivalve. A diferença percentual entre as técnicas não é significativa, uma vez que 12 casos tinham estadiamento patológico T3 na técnica axial e 7 casos na técnica bivalve, ou seja, foram encontrados tumores com maiores dimensões na técnica axial, e não foi isso que fez com que a taxa de R1 fosse substancialmente superior (21).

Outros estudos fazem apenas referência à técnica axial como sendo a mais vantajosa quanto à avaliação de margens cirúrgicas, não usando uma metodologia comparativa a outros métodos (4,31,53).

4. Discussão

A dificuldade em padronizar apenas uma técnica de disseção macroscópica para as peças de DPCs, é visível em praticamente todos os estudos. No entanto, tanto a técnica axial como a bivalve, podem ser reajustadas ou até mesmo combinadas para uma avaliação macroscópica mais completa e vantajosa.

Como foi explicado no subcaptítulo da técnica de bivalve, esta pode ser complementada com outro tipo de secções, que melhor evidenciem a extensão do tumor e permitam um correto estadiamento.

Em relação à disseção ganglionar ambas são eficientes e demonstram resultados positivos no estadiamento N. No entanto, ao ter de se efetuar a inclusão do tecido adiposo na totalidade pela técnica *Orange peeling*, o custo será mais elevado devido ao aumento do número de blocos necessários por peça. Para constatar que a precisão do estadiamento N aumenta com a inclusão total do tecido adiposo, seriam necessários mais estudos com as variantes custo, rendimento, precisão no estadiamento N e tempo dispendido com a técnica.

Nos casos de carcinomas do ducto biliar comum, pode ser usada a técnica de bivalve para ter relação do tumor com os ductos em toda a sua extensão e de seguida ser aplicada a técnica axial às duas secções obtidas após o corte inicial e assim, obter a relação com as restantes margens e superfícies cirúrgicas do pâncreas, nomeadamente a margem posterior, que tem tendência a estar invadida neste tipo de patologias. Ao serem usados os dois protocolos de disseção em simultâneo, é possível obter as vantagens de ambos os protocolos e assim, fazer uma amostragem correta, para um diagnóstico e estadiamento com elevada precisão.

5. Conclusão

Apesar de todo o conhecimento desenvolvido nos últimos anos acerca das DPCs, ambas as técnicas estarem bem documentadas e serem amplamente utilizadas, ainda não é possível afirmar que uma técnica é mais vantajosa do que a outra (32,33,74).

Ambas têm vantagens e desvantagens, não existindo estudos comparativos que demonstrem que uma técnica é substancialmente melhor em relação à outra, quer no que diz respeito à avaliação da origem do tumor, quer em relação ao estadiamento e avaliação das margens cirúrgicas.

A técnica de bivalve é preferencial por vários patologistas para avaliações de carcinomas ductais, císticos ou ampulares e a axial para carcinomas pancreáticos. Porém, a seleção da técnica de disseção macroscópica deve sempre ser efetuada pelo técnico ou patologista que vai analisar a peça tendo em conta a sua experiência, informação imagiológica e o diagnóstico clínico.

Pelo exposto, é evidente a necessidade de um maior número de estudos em peças DPCs com diferentes patologias com o objetivo de se poder fazer um estudo sistemático comparativo de ambas as técnicas, algo que é de difícil elaboração atualmente devido à não abundância de peças deste tipo e porque na sua grande maioria as patologias encontradas são ADPs.

Referências Bibliográficas

1. French CA, Curtis SG. Manual of Surgical Pathology: Expert Consult. Philadelphia; 2010.
2. Rezende AQ de M, Dutra JPS, Gestic MA, Utrini MP, Callejas-Neto F, Chaim EA, et al. Pancreaticoduodenectomy: Impact of the technique on operative outcomes and surgical mortality. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2019;32(1).
3. Young ES, Castro CY. The pancreaticoduodenectomy. Vol. 6, *Annals of Diagnostic Pathology*. 2002.
4. Adsay NV, Basturk O, Saka B, Bagci P, Ozdemir D, Balci S, et al. Whipple Made Simple For Surgical Pathologists Orientation, Dissection, and Sampling of Pancreaticoduodenectomy Specimens For a More Practical and Accurate Evaluation of Pancreatic, Distal Common Bile Duct, and Ampullary Tumors [Internet]. 2014. Available from: www.ajsp.com
5. Adsay NV, Basturk O, Saka B, Bagci P, Ozdemir D, Balci S, et al. Whipple Made Simple For Surgical Pathologists Orientation, Dissection, and Sampling of Pancreaticoduodenectomy Specimens For a More Practical and Accurate Evaluation of Pancreatic, Distal Common Bile Duct, and Ampullary Tumors [Internet]. 2014. Available from: www.ajsp.com
6. Shi J, Basturk O. Whipple grossing in the era of new staging: Should we standardize? *Diagnostics*. 2019 Dec 1;9(4).
7. Campbell F, Cairns A, Duthie F, Feakins R. Dataset for histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. London; 2019.
8. Allen DC, Cameron RI. *Histopathology Specimens*. United Kingdom; 2005.
9. Carlos L, Rocha G, Augusto F, Santos V, Adonai D, Caldeira M, et al. Duodenopancreatectomia: Avaliação de Resultados em 41 Pacientes PANCREATICODUODENECTOMY: RESULTS IN 41 PATIENTS. 2006;33.
10. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Pathologie*. 2013 Nov;34(SUPPL 2):241–7.
11. Martín-Pérez E, Domínguez-Muñoz JE, Botella-Romero F, Cerezo L, Matute Teresa F, Serrano T, et al. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with pancreatic cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2020 Nov 1;22(11):1963–75.
12. D’Cruz JR, Misra S, Shamsudeen S. Pancreaticoduodenectomy [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560747/>

13. Ouaiissi M, Giger U, Louis G, Sielezneff I, Farges O, Sastre B. Ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: A focus on current diagnostic and surgical concepts. *World J Gastroenterol.* 2012;18(24):3058–69.
14. Rosewicz S, Wiedenmann B. *Epidemiology and aetiology.* Berlin; 1997 Feb.
15. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019;10(1):10–27.
16. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin A V., et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Apr 21;2.
17. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. Vol. 388, *The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2016 Jul.
18. Lüttges J, Zamboni G, Klöppel G. Recommendation for the Examination of Pancreaticoduodenectomy Specimens Removed from Patients with Carcinoma of the Exocrine Pancreas A Proposal for a Standardized Pathological Staging of Pancreaticoduodenectomy Specimens Including a Checklist [Internet]. Vol. 16, *Dig Surg.* 1999. Available from: www.karger.com/http://BioMedNet.com/karger
19. Williams M, Affolter K. Pancreatoduodenectomy: Perspectives on a Standardized Grossing Protocol for the Practicing Pathologist. *AJSP Rev Rep.* 2020 Jul;25(4):168–73.
20. Bento MJ, Rodrigues J, Silva P, Calisto R. Registo Oncológico Nacional de todos os tumores na população residente em Portugal. Porto; 2022 Nov.
21. Grillo F, Ferro J, Vanoli A, Delfanti S, Pitto F, Peñuela L, et al. Comparison of pathology sampling protocols for pancreatoduodenectomy specimens. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02687-6>
22. Zeni LB ueno, Russi RF antazzini, Fialho AF aleiro, Fonseca AL uiza P, Sombrio LS chaefer, Rocha IC unha. Morbidity and mortality of pancreatic tumors undergoing surgical treatment. *Arq Bras Cir Dig.* 2014 Nov 1;27(4):275–9.
23. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer [Internet]. Vol. 395, *www.thelancet.com.* 2020. Available from: www.thelancet.com
24. Hu C, Hart SN, Bamlet WR, Moore RM, Nandakumar K, Eckloff BW, et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients.
25. Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg.* 2003 Apr 30;186(3):279–86.

26. Li (D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL, Li D, Xie K, et al. Pancreatic cancer [Internet]. Vol. 363, THE LANCET . 2004. Available from: www.thelancet.com1049
27. Hruban RH, Petersen GM, Ha PK, Kern SE. GENETICS OF PANCREATIC CANCER From Genes to Families. Baltimore; 1998 Jan.
28. Esposito I, Konukiewitz B, Schlitter AM, Klöppel G. Pathology of pancreatic ductal adenocarcinoma: Facts, challenges and future developments. World J Gastroenterol. 2014 Oct 14;20(38):13833–41.
29. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. JAMA – Journal of the American Medical Association. 2021 Sep 7;326(9):851–62.
30. van Huijgevoort NCM, Halfwerk HBG, Lekkerkerker SJ, Reinten RJ, Ramp F, Fockens P, et al. Detecting KRAS mutations in pancreatic cystic neoplasms: droplet digital PCR versus targeted next-generation sequencing. Vol. 25, HPB. Elsevier B.V.; 2023 Jan.
31. Soer E, Brosens L, van de Vijver M, Dijk F, van Velthuysen ML, Farina-Sarasqueta A, et al. Dilemmas for the pathologist in the oncologic assessment of pancreatoduodenectomy specimens: An overview of different grossing approaches and the relevance of the histopathological characteristics in the oncologic assessment of pancreatoduodenectomy specimens. Virchows Archiv. 2018 Apr 1;472(4):533–43.
32. Ethun CG, Kooby DA. The importance of surgical margins in pancreatic cancer. J Surg Oncol. 2016 Mar 1;113(3):283–8.
33. Gómez-Mateo MC, Sabater-Ortí L, Ruiz-Montesinos I, Ferrández-Izquierdo A. Pathology reporting of resected pancreatic/periampullary cancer specimen. In: Surgery for Pancreatic and Periampullary Cancer: Principles and Practice. Springer Singapore; 2018. p. 247–80.
34. Verbeke CS, Gladhaug IP. Dissection of Pancreatic Resection Specimens. Surgical Pathology Clinics. 2016 Dec 1;9(4):523–38.
35. Westra WH, Phelps TH, Hruban RH, Isacson C. Surgical Pathology Dissection: An Illustrated Guide, Second Edition. 2nd ed. New York: Springer; 2003.
36. Hans G. Beger SMJLC. Diseases of the pancreas – Current Surgical Therapy. Heidelberg; 2008.
37. Horiguchi SI, Kamisawa T. Major duodenal papilla and its normal anatomy. Dig Surg. 2010 Jun;27(2):90–3.

38. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. Vol. 26, Radiographics. 2006. p. 715–31.
39. Bento A, Baptista H, Oliveira F. Congenital pancreas malformations: a clinical case report [Internet]. Vol. 59, REV ASSOC MED BRAS. 2013. Available from: www.ramb.org.br/RevistadaASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA/Artigooriginal/Malformações congênitas do pâncreas: um caso clínico ☆
40. Rasuli B, Gaillard F. Pancreatic ducts. In: Radiopaedia.org. Radiopaedia.org; 2008.
41. Lamah M, Karanjia ND, Dickson GH. Anatomical Variations of the Extrahepatic Biliary Tree: Review of the World Literature. Vol. 14, Clin. Anat. 2001.
42. Deka P, Islam M, Jindal D, Kumar N, Arora A, Negi SS. An analysis of biliary anatomy according to different classification systems. Indian Journal of Gastroenterology. 2014 Jan 1;33(1):23–30.
43. Dimitriou I, Katsourakis A, Nikolaidou E, Noussios G. The Main Anatomical Variations of the Pancreatic Duct System: Review of the Literature and Its Importance in Surgical Practice. J Clin Med Res. 2018;10(5):370–5.
44. Gardner TB, Smith KD. Pancreatology A Clinical Casebook.
45. Søreide K, Ståttner S. Principles and Practice of Surgical Oncology. Vol. 1. 2021.
46. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. Surgical Pathology Clinics. 2016 Dec 1;9(4):547–60.
47. Salaria SN, Shi C. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surgical Pathology Clinics. 2016 Dec 1;9(4):595–617.
48. Jun SY, Hong SM. Nonductal Pancreatic Cancers. Surgical Pathology Clinics. 2016 Dec 1;9(4):581–93.
49. Johnson CD, Imrie CW. Pancreatic Disease [Internet]. London: Springer London; 2004. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-85233-904-3>
50. Zamboni G, Malagò R, Martone E, Falconi M, Capelli P, Mansueto G, et al. 25 Pancreatic Pathology. Verona, Italy;
51. Bledsoe JR, Shinagare SA, Deshpande V. Difficult diagnostic problems in pancreatobiliary neoplasia. In: Archives of Pathology and Laboratory Medicine. College of American Pathologists; 2015. p. 848–57.

52. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ampulla of Vater [Internet]. 2020. Available from: www.cap.org/cancerprotocols.
53. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *British Journal of Surgery*. 2012 Aug;99(8):1036–49.
54. Akamatsu N. Surgical strategy for bile duct cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol*. 2011;2(2):94.
55. Adsay V, Ohike N, Tajiri T, Kim GE, Krasinskas A, Balci S, et al. Ampullary Region Carcinomas Definition and Site Specific Classification With Delineation of Four Clinicopathologically and Prognostically Distinct Subsets in an Analysis of 249 Cases. 2012 Nov 11; Available from: www.ajsp.com
56. Levine MS, Megibow AJ, Kochman ML. Carcinoma of the Stomach and Duodenum. In: *Textbook of Gastrointestinal Radiology, 2-Volume Set*. 4th ed. Elsevier; 2015. p. 546–70.
57. Fagniez PL, Rotman N. *Malignant tumors of the duodenum*. Munich; 2001.
58. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. 2010. 144–247 p.
59. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 1999 Jul;50:786–91.
60. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Okazumi S ichi, Oba K. Clinical TNM staging for esophageal, gastric, and colorectal cancers in the era of neoadjuvant therapy: A systematic review of the literature. Vol. 5, *Annals of Gastroenterological Surgery*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 404–18.
61. Kang H, Kim SS, Sung MJ, Jo JH, Lee HS, Chung MJ, et al. Evaluation of the 8th Edition AJCC Staging System for the Clinical Staging of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 1;14(19).
62. National Cancer Institute. *Cancer Staging* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>
63. Adsay NV, Bagci P, Tajiri T, Oliva I, Ohike N, Balci S, et al. Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: Pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement. *Semin Diagn Pathol*. 2012 Aug;29(3):127–41.

64. Jun SY, Sung YN, Lee JH, Park KM, Lee YJ, Hong SM. Validation of the eighth American joint committee on cancer staging system for distal bile duct carcinoma. *Cancer Res Treat*. 2019 Jan 1;51(1):98–111.
65. American Cancer Society. Small Intestine Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/small-intestine-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
66. Verbeke CS, Menon K V. Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB*. 2009;11(4):282–9.
67. Kurlinkus B, Ahola R, Zwart E, Halimi A, Yilmaz BS, Ceyhan GO, et al. In the Era of the Leeds Protocol: A Systematic Review and A Meta-Analysis on the Effect of Resection Margins on Survival Among Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2020 Mar 1;109(1):11–7.
68. Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, Marx AH, Yekebas E, Izbicki JR, et al. Resection margin clearance in pancreatic cancer after implementation of the leeds pathology protocol (LEPP): Clinically relevant or just academic? *World J Surg*. 2015;39(2):493–9.
69. Dhall D, Shi J, Allende DS, Jang KT, Basturk O, Adsay V, et al. Towards a More Standardized Approach to Pathologic Reporting of Pancreatoduodenectomy Specimens for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cross-continental and Cross-specialty Survey From the Pancreatobiliary Pathology Society Grossing Working Group [Internet]. 2021. Available from: www.ajsp.com
70. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer – Are we there yet? Vol. 52, *Histopathology*. 2008 Jun.
71. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1651–60.
72. Burgart LJ, Chopp W V, Jain D. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees [Internet]. 2021. Available from: www.cap.org/cancerprotocols
73. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A French multicentre

- prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB*. 2014;16(1):20–33.
74. van Roessel S, Soer EC, van Dieren S, Koens L, van Velthuysen MLF, Doukas M, et al. Axial slicing versus bivalving in the pathological examination of pancreatoduodenectomy specimens (APOLLO): a multicentre randomized controlled trial. *HPB*. 2021 Sep 1;23(9):1349–59.
 75. Lahat G, Lubezky N, Gerstenhaber F, Nizri E, Gysi M, Rozenek M, et al. Number of evaluated lymph nodes and positive lymph nodes, lymph node ratio, and log odds evaluation in early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma: Numerology or valid indicators of patient outcome? *World J Surg Oncol*. 2016 Sep 29;14(1).
 76. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, Wargo JA, Castillo CF del, Thayer SP, et al. Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010 Feb;14(2):261–7.