

Papel da imagem na indicação da eletroporação irreversível no manejo terapêutico do adenocarcinoma de pâncreas

Role of imaging in the applicability of irreversible electroporation for the management of pancreatic adenocarcinoma

Thiago Pereira Fernandes da Silva^{1,a}, Raquel Andrade Moreno^{1,b}, Rodrigo Pamplona Polizio^{1,c}, Rayssa Araruna Bezerra de Melo^{1,d}, Antônio Luiz de Vasconcelos Macedo^{1,e}, Luiz Tenório Siqueira de Brito^{1,f}

1. Hospital Vila Nova Star, Rede D'Or, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Dr. Luiz Tenório Siqueira de Brito. Departamento de Radiologia – Hospital Vila Nova Star. Rua Doutor Alceu de Campos Rodrigues, 126, Vila Nova Conceição. São Paulo, SP, Brasil, 04544-000. E-mail: luiz.bsiqueira@oncologiadador.com.br.

a. <https://orcid.org/0000-0002-7490-0904>; b. <https://orcid.org/0000-0002-7729-7418>; c. <https://orcid.org/0000-0003-2443-4447>; d. <https://orcid.org/0000-0002-4088-335X>; e. <https://orcid.org/0000-0002-6267-8760>; f. <https://orcid.org/0000-0002-9013-666X>.

Recebido para publicação em 12/3/2022. Aceito, após revisão, em 20/6/2022.

Como citar este artigo:

Silva TPF, Moreno RA, Polizio RP, Melo RAB, Macedo ALV, Brito LTS. Papel da imagem na indicação da eletroporação irreversível no manejo terapêutico do adenocarcinoma de pâncreas. Radiol Bras. 2023 Jan/Fev;56(1):42–49.

Resumo O adenocarcinoma ductal de pâncreas é uma das neoplasias malignas mais agressivas, com taxas de sobrevivência anuais inferiores a 20%. Os métodos axiais (tomografia computadorizada e ressonância magnética) têm papel fundamental no diagnóstico e estadiamento da doença, por fornecerem adequada resolução anatômica na avaliação de estruturas-chave, principalmente vasculares. O adenocarcinoma ductal de pâncreas é frequentemente descoberto em estágios avançados e sem viabilidade de ressecção cirúrgica, e nesse cenário o desenvolvimento de alternativas terapêuticas minimamente invasivas tem sido ainda mais importante para a mudança de sua história natural. A eletroporação irreversível, procedimento intervencionista que minimiza efeitos deletérios nos tecidos adjacentes, vem se destacando no tratamento de lesões tradicionalmente consideradas irressecáveis. Essa técnica, apesar de ganhar cada vez mais espaço no manejo terapêutico do adenocarcinoma ductal de pâncreas, ainda é pouco familiar aos radiologistas. Neste estudo, buscamos expor, de forma sucinta e didática, os fundamentos da técnica, as principais características de imagem e os critérios de elegibilidade que devem ser considerados para indicação da eletroporação irreversível nessa doença.

Unitermos: Eletroporação/métodos; Carcinoma ductal pancreático/patologia; Neoplasias pancreáticas/patologia; Tomografia computadorizada; Ressonância magnética.

Abstract Pancreatic ductal adenocarcinoma is one of the most aggressive malignant neoplasms, with a one-year survival rate below 20%. Axial methods (computed tomography and magnetic resonance imaging) play a fundamental role in the diagnosis and staging of the disease, because they provide adequate anatomical resolution in the assessment of key structures, mainly vascular structures. Pancreatic ductal adenocarcinoma is most often discovered in advanced stages, when surgical resection is no longer feasible. In that scenario, minimally invasive treatment alternatives have been developed in attempts to change the natural history of the disease. Irreversible electroporation, an interventional procedure that minimizes deleterious effects on adjacent tissues, has proven useful for the treatment of tumors traditionally considered unresectable. Despite the growing acknowledgment of this technique as a tool for the management of pancreatic ductal adenocarcinoma, it is still relatively unknown among radiologists. In this study, we sought to provide an overview of the main characteristics and eligibility criteria that must be considered for the indication of irreversible electroporation in cases of pancreatic ductal adenocarcinoma.

Keywords: Electroporation/methods; Carcinoma, pancreatic ductal/pathology; Pancreatic neoplasms/pathology; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP) representa 95% dos tumores pancreáticos malignos e é a terceira maior causa de mortes por neoplasias nos países ocidentais. Sua taxa de sobrevida em cinco anos é de 4%, a menor entre neoplasias gastrointestinais. O principal determinante desse prognóstico desfavorável é o início indolente da doença, oligossintomática, dificultando o diagnóstico precoce⁽¹⁾.

O manejo terapêutico do ACDP requer equipe multidisciplinar, com destaque para oncologistas, cirurgiões, radioterapeutas e intervencionistas. O estadiamento (etapa crítica) segue as diretrizes do Sistema Internacional de Classificação Oncológica do American Joint Committee on Cancer⁽²⁾ (Figura 1), que classifica os achados de imagem em estágios com relevância prognóstica (Tabela 1). Seus critérios consideram as dimensões do tumor e a presença de linfonodopatias/metástases. Adicionalmente, a

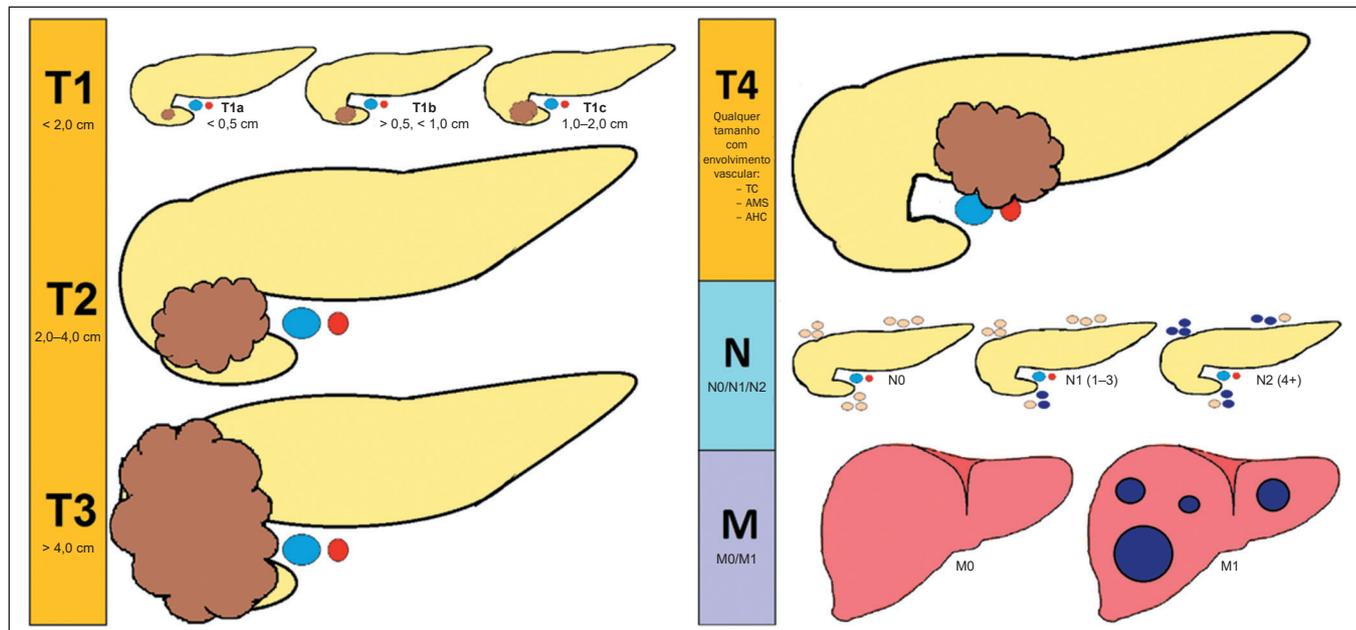


Figura 1. Representação ilustrativa do Sistema Internacional de Classificação Oncológica baseado na avaliação por imagem do tumor, linfonodos e metástases - TNM/AJCC⁽²⁾. (TC, tronco celíaco; AMS, artéria mesentérica superior; AHC, artéria hepática comum; M0, ausência de metástases; M1, metástases a distância).

Tabela 1—Classificação do ACDP em estágios, baseada no Sistema Internacional de Classificação Oncológica do American Joint Committee on Cancer, 8ª edição⁽²⁾.

Categoria	Estadiamento do ACDP						
	IA	IB	IIA	IIB	III	III	IV
T	T1	T2	T3	T1-T3	T4	T1-T4	T1-T4
N	N0	N0	N0	N1	N0-N2	N2	N0-N2
M	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M1

T, tumor; N, linfonodo; M, metástase.

classificação clinicocirúrgica do National Comprehensive Cancer Network estabelece critérios de ressecabilidade caso a caso, baseada nas relações anatômicas do tumor (Tabela 2).

Até 90% dos pacientes têm lesões avançadas (estádio III) ou metastáticas (estádio IV) no momento do diagnóstico⁽¹⁾, comprometendo a viabilidade da abordagem cirúrgica. Nesse cenário, opções terapêuticas vêm sendo buscadas na última década, culminando no desenvolvimento

Tabela 2—Classificação cirúrgica e critérios de ressecabilidade no câncer de pâncreas⁽⁴⁾.

		Estruturas vasculares	Ressecável	Limítrofe (<i>borderline</i>)	Irressecável
Estruturas vasculares	Venosa	Veia porta/veia mesentérica superior	Sem contato Contato < 180° sem irregularidades de contornos	Contato > 180° Contato < 180° com deformidade/trombose, passível de ressecção ou reconstrução Contato com a veia cava inferior	Envolvimento não ressecável ou não passível de reconstrução Contato com ramos de drenagem jejunais proximais
		Arterial	Artéria hepática comum	Ausência de contato tumoral	Contato, sem extensão ao tronco celíaco ou à bifurcação das hepáticas
	Tronco celíaco		Ausência de contato tumoral	Sem contato (cabeça) Contato < 180° (corpo/cauda)	Contato > 180° [†]
	Artéria mesentérica superior		Sem contato tumoral	Contato < 180°	Contato > 180° Contato com o primeiro ramo jejunal da artéria mesentérica superior
	Aorta	Sem contato tumoral	Ausência de contato tumoral	Qualquer contato	
	Variantes anatômicas*	Nenhuma	Artéria hepática acessória direita ou de origem aberrante (grau de contato variável)*	—	
Outras estruturas	—	—	—	Metástases (inclusive linfonodos a distância)	

* Contato do tumor com variantes anatômicas arteriais pode ser considerado limítrofe a depender da experiência dos cirurgiões de cada centro de referência.

† Como exceção, o National Comprehensive Cancer Network permite classificar contato > 180° com o tronco celíaco como limítrofe, desde que a aorta e a artéria gastroduodenal permaneçam pérvias e passíveis para reconstrução vascular.

de métodos minimamente invasivos, incluindo radiação ionizante (radioterapia estereotáxica percutânea), energia sonora de alta frequência (ultrassom de alta intensidade) e métodos térmicos, como a ablação por radiofrequência, por emissão de micro-ondas e por exposição do tecido biológico a temperaturas extremamente frias (crioablação)^(3,4), todos complementando os tradicionais esquemas de quimiorradioterapia.

Recentemente, a ablação por técnicas não térmicas ganhou um novo representante: a eletroporação irreversível (EPI), com a característica de tratar o tumor sem alterações de temperatura tecidual, propiciando maior segurança, ao preservar nervos, alças e vasculatura em proximidade à lesão-índice pancreática.

EPI: CONCEITOS FUNDAMENTAIS

A EPI é uma técnica ablativa não térmica em que eletrodos são inseridos em volta de um tumor para gerar um campo elétrico (Figura 2). Múltiplos ciclos de pulsos elétricos curtos e de alta voltagem (1.500 a 3.000 volts) são gerados na zona de ablação, alterando o potencial transmembrana das células tumorais, gerando “poros” na bicamada lipídica das membranas celulares, aumentando a sua permeabilidade. Com a aplicação de correntes cada vez mais intensas, esta alteração transitória torna-se irreversível, levando à perda da homeostase e morte celular por apoptose⁽⁵⁾. Nesse processo coexiste o chamado “bloqueio vascular”, em que há redução quase completa do fluxo sanguíneo no sítio de ablação, decorrente da vasoconstricção direta (resultante de eletroestimulação da

musculatura lisa) e indireta (mediada pelo sistema nervoso simpático).

As características físicas da EPI a tornam particularmente atrativa no tratamento do ACDP localmente avançado, pois a utilização de energia elétrica gera dano direcionado às membranas das células tumorais, poupando macromoléculas extracelulares e tecido conectivo, preservando delicadas estruturas adjacentes, como os ductos biliares, as alças intestinais e as paredes vasculares⁽⁶⁾. Por não gerar calor, evita o efeito *heat-sink*, fenômeno relacionado à presença de vasos mais calibrosos junto da zona de ablação e que reduz a eficácia dos métodos térmicos⁽⁷⁾. A EPI pode ser realizada via percutânea, guiada por tomografia computadorizada (TC) ou por ultrassonografia, ou por via intraoperatória, no leito cirúrgico e logo após a ressecção da lesão principal, com auxílio da ultrassonografia para adequado posicionamento dos eletrodos⁽⁷⁾. Atualmente, apenas um fabricante comercializa o *kit* de eletrodos específicos para o procedimento (NanoKnifeSystem, Angiodynamics Inc., EUA).

É preciso estar atento aos critérios de elegibilidade. O procedimento requer anestesia geral e bloqueio neuromuscular profundo. Em razão dos efeitos relacionados à eletroestimulação nos tecidos vascular e muscular, principalmente cardíaco, existem condições cardiovasculares que o contraindicam, como histórico de arritmias ventriculares, dispositivos de estimulação cardíaca, hipertensão mal-controlada e insuficiência cardíaca congestiva não compensada. Antecedente de epilepsia é contraindicação absoluta. O procedimento também é evitado quando há

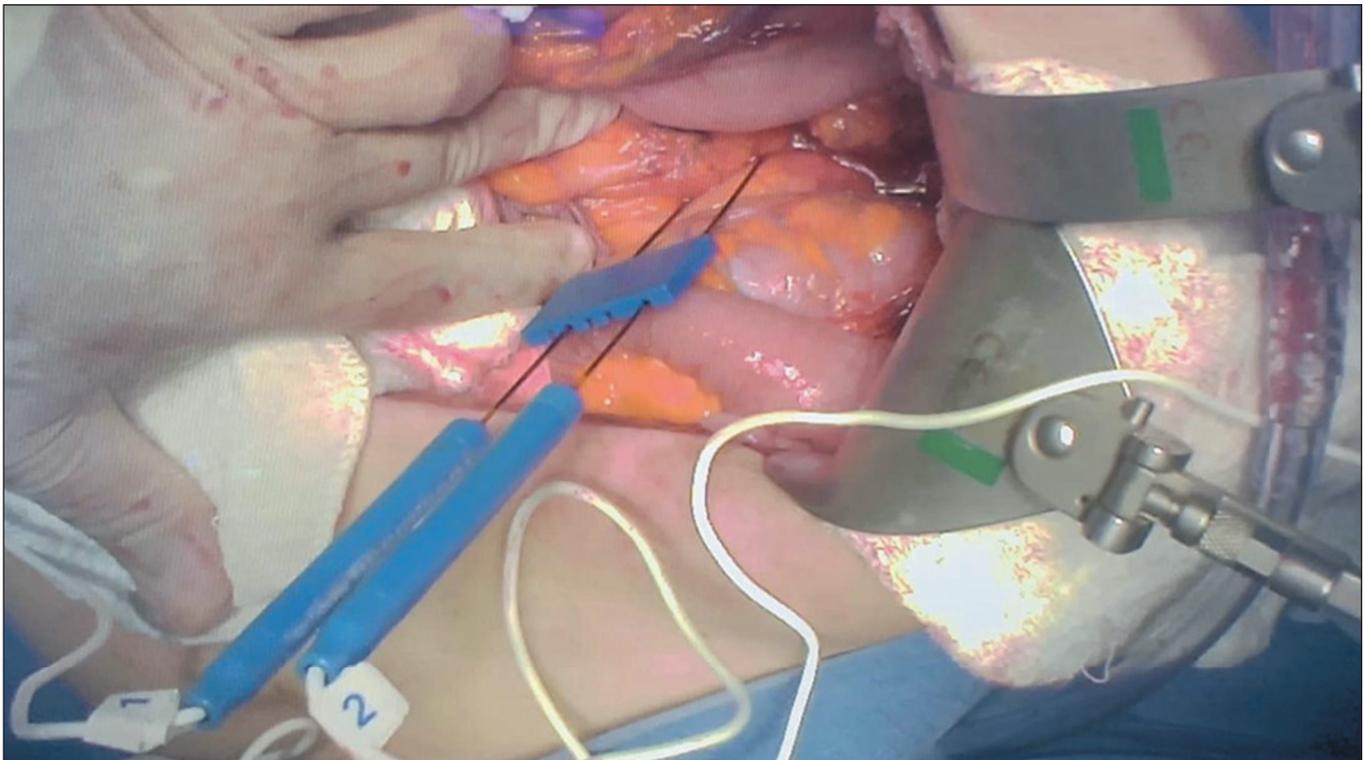


Figura 2. EPI intraoperatória.

evidência de franco comprometimento da parede de vísceras ocas, como duodeno e estômago, devido ao alto risco de ruptura. Atenção deve ser dada aos pacientes com obstrução biliar e da veia porta, sendo necessário tratar essas complicações antes da realização da EPI, seja com interposição de prótese biliar ou derivação biliodigestiva, no primeiro caso, ou a introdução de *stent* portossistêmico, no segundo, pelo risco de estenose ou oclusão dessas delicadas estruturas pelo edema decorrente do procedimento⁽⁸⁾.

APLICAÇÕES DA EPI

A principal indicação da EPI é nas lesões classificadas como estágio III, que representam a maior porcentagem das lesões iniciais. Nesse estágio, os tumores são majoritariamente considerados irresssecáveis ou *borderline*. No entanto, os avanços na técnica cirúrgica e no tratamento preoperatório/intraoperatório dão indícios de que, mesmo neste cenário desfavorável, a abordagem cirúrgica com obtenção de margens livres é possível.

Estudo de Fromer et al.⁽⁹⁾ reuniu evidências que desafiam as convenções tradicionais na doença localmente avançada e apresenta proposta de subclassificá-la conforme o sítio de envolvimento vascular (Tabela 3), com o objetivo de ampliar o espectro de pacientes elegíveis para cirurgia. Nesse contexto, os autores do presente ensaio propõem que a EPI faça parte do arsenal terapêutico, tanto no momento intraoperatório, aumentando a chance de obtenção de margens livres, como em terapia isolada, em casos não passíveis de abordagem cirúrgica, visando ao controle local e impacto positivo na sobrevida e morbidade, de acordo com evidências científicas recentes⁽¹⁰⁾.

É válido mencionar que tais condutas, em fase de consolidação, devem ser consideradas caso a caso e aplicáveis apenas aos centros especializados com experiência no tratamento multidisciplinar da doença.

CRITÉRIOS DE IMAGEM NA INDICAÇÃO DA EPI
Anatomia e protocolos na avaliação inicial do ACDP

A TC de alta resolução é o principal método no estadiamento diagnóstico do câncer de pâncreas. A Figura 3 identifica os vasos mais importantes no estadiamento do ACDP. A ressonância magnética é uma alternativa para substituir ou complementar a TC em casos selecionados, como em situações de contraindicação ao contraste iodado ou para investigação de achados duvidosos (por exemplo, nódulos hepáticos).

Envolvimento arterial (Figuras 4, 5 e 6)

É o principal definidor de ressecabilidade na doença. Os casos foram classificados como elegíveis para EPI após análise dos critérios de estadiamento já apresentados. As lesões irresssecáveis foram submetidas a EPI percutânea guiada por TC, enquanto lesões *borderline* foram ressecadas e submetidas a EPI intraoperatória.

Envolvimento venoso (Figuras 7 e 8)

Tem menor impacto na definição de ressecabilidade. Na maioria dos casos, mesmo na vigência de trombozes venosas ou franca infiltração, há possibilidade de ressecção segmentar e reconstrução. A EPI, neste cenário, pode aumentar a confiabilidade da ressecção cirúrgica com margens livres de doença.

Tabela 3—Proposta de Fromer et al.⁽⁹⁾ para classificação do ACDP localmente avançado (estádio III), analisada em conjunto com a aplicabilidade da EPI no manejo terapêutico (proposta dos autores deste ensaio).

Parâmetro	Classificação proposta por Fromer et al. ⁽⁹⁾			Aplicabilidade da EPI (sugestão dos autores)	
	Envolvimento arterial (> 180°)	Subclassificação	Potencial de ressecabilidade	Aplicabilidade da EPI	Objetivo
Com/sem envolvimento venoso (veia porta/veia mesentérica superior) passível de reconstrução	Tronco celíaco e/ou artéria hepática comum	IIla	Possível (Appleby modificado)*	⇒	EPI intraoperatória Ressecção com margens livres
	Artéria mesentérica superior	IIlb1	Baixo†	⇒	EPI intraoperatória ou exclusiva Ressecção com margens livres Controle local, impacto positivo em morbimortalidade
	Tronco celíaco + artéria mesentérica superior	IIlb2	Muito baixo, casos selecionados‡		
Com envolvimento venoso (veia porta/veia mesentérica superior) não reconstrutível	Sem envolvimento arterial	IIlc1	Não viável§	⇒	EPI exclusiva Controle local, impacto positivo em morbimortalidade
	Tronco celíaco	IIlc2			
	Artéria mesentérica superior	IIlc3			
	Tronco celíaco + artéria mesentérica superior	IIlc4			

* Appleby modificado: ressecção em bloco do tronco celíaco com anastomose da artéria hepática comum com a artéria gastroduodenal para manutenção dos fluxos hepático e gastroduodenal. Comumente, há ressecção do pâncreas distal e baço.

† A necessidade de reconstruções arteriais é mandatória quando há acometimento da artéria mesentérica superior, de modo a permitir adequada irrigação dos intestinos. Isto torna o procedimento consideravelmente mais complexo (e de maior morbidade pós-operatório) do que ressecções envolvendo tronco celíaco e/ou artéria hepática comum.

‡ O envolvimento desses dois grandes troncos arteriais viscerais torna o procedimento muito complexo. Ressecções no estágio IIlb2 só devem ser consideradas após amplo aconselhamento ao paciente e avaliação dos potenciais riscos e benefícios.

§ A complexidade cirúrgica representada pelo envolvimento multivascular nessas situações torna inviável a recomendação de ressecção, exceto sob circunstâncias de investigação científica/experimental.

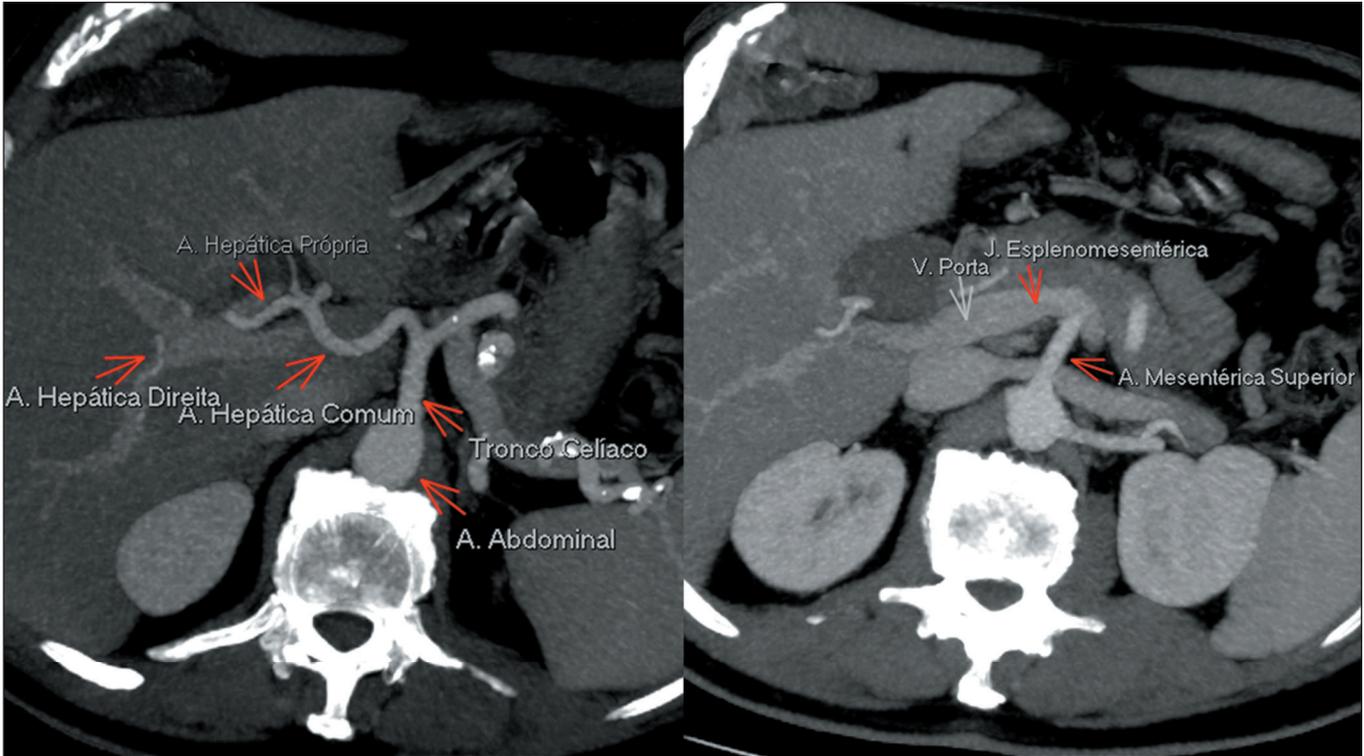


Figura 3. Anatomia vascular relevante para o adenocarcinoma de pâncreas.

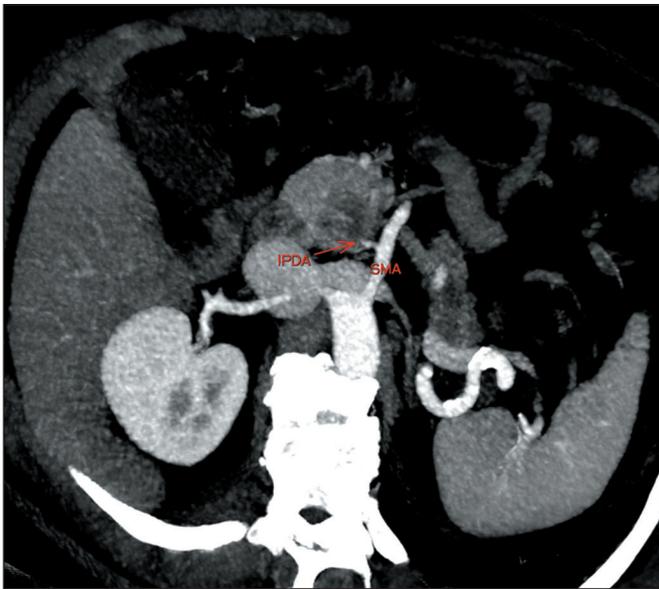


Figura 4. Reconstrução em projeção axial de intensidade máxima de TC de abdome com contraste demonstra lesão tumoral pancreática em homem de 61 anos. Há contato ($< 180^\circ$) da lesão com a artéria mesentérica superior (SMA) e amputação da artéria pancreatoduodenal inferior (IPDA), primeiro ramo da SMA. Doença limitrofe (*borderline*). A EPI foi empregada como técnica adjuvante no intraoperatório.

Envolvimento de outras estruturas (Figuras 9 e 10)

Nas lesões com franco risco de infiltração das paredes de vísceras ocas, como o duodeno e o estômago, a indicação da EPI deve ser cuidadosamente considerada, em vista do risco de ruptura. Nessas situações, avaliação por ultrassonografia endoscópica é útil para confirmar ou afastar essa possibilidade. Na presença de complicações

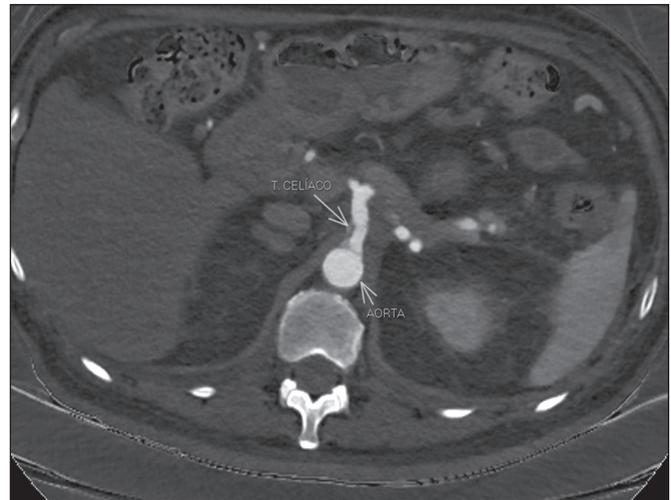


Figura 5. TC de abdome contrastada, axial, fase arterial, mostra lesão do corpo pancreático em homem de 78 anos. Destaca-se comparativo entre aspectos de imagem da aquisição com protocolo *dual energy*, retratando o envolvimento ($> 180^\circ$) do tronco celíaco e contato marginal com a aorta abdominal. Doença irressecável. A técnica *dual energy* aumenta o contraste entre diferentes tecidos mediante processamento conjunto de aquisições em diferentes voltagens. Os benefícios sobre a técnica convencional incluem melhor diferenciação entre tumor e parênquima pancreático sadio, avaliação vascular otimizada, redução dos artefatos de atenuação do feixe tomográfico determinados por materiais metálicos (por exemplo, cliques cirúrgicos e stents biliares) e ganho na qualidade de imagem em casos em que a aquisição foi subótima (por exemplo, função renal ou cardíaca reduzida, alterando a dinâmica de circulação do contraste iodado na corrente sanguínea). A EPI foi realizada como procedimento único.

como obstrução biliar maligna ou estenose da veia porta, é mandatório seu tratamento antes da realização da EPI, devido ao risco de oclusão dessas delicadas estruturas pelo edema pós-procedimento.

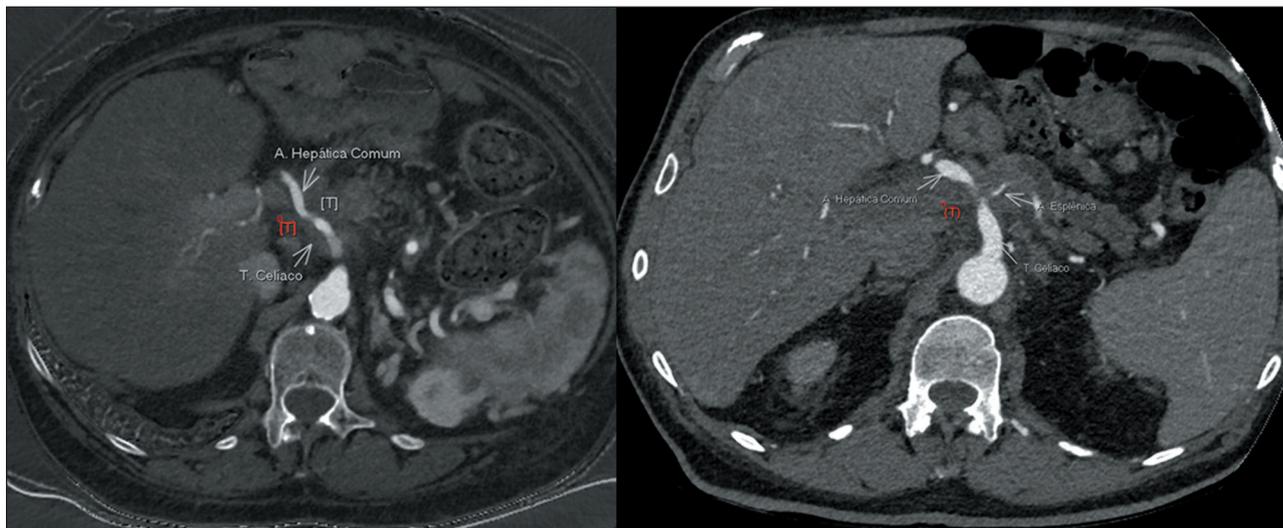


Figura 6. TC de abdome contrastada em plano axial, projeção de intensidade máxima, revela tumor (T) de corpo pancreático em mulher de 69 anos, com envolvimento ($> 180^\circ$) do tronco celíaco e da artéria hepática comum. Doença irresssecável. Envolverimento da artéria esplênica com afinamento de calibre e trombose da veia esplênica também são observados. A EPI foi empregada como procedimento exclusivo, em associação a quimiorradioterapia.



Figura 7. TC de abdome contrastada em fase portal (A) e ressonância magnética do abdome em aquisição contrastada volumétrica 3D T1 fat-sat (B), ambas em plano axial, mostram o contato ($< 180^\circ$) da lesão (T) na cabeça pancreática com a junção esplenomesentérica (EMJ) em mulher de 67 anos. Há afilamento focal e irregularidades dos seus contornos. Doença limítrofe (*borderline*). EPI adjuvante foi realizada no momento intraoperatório.

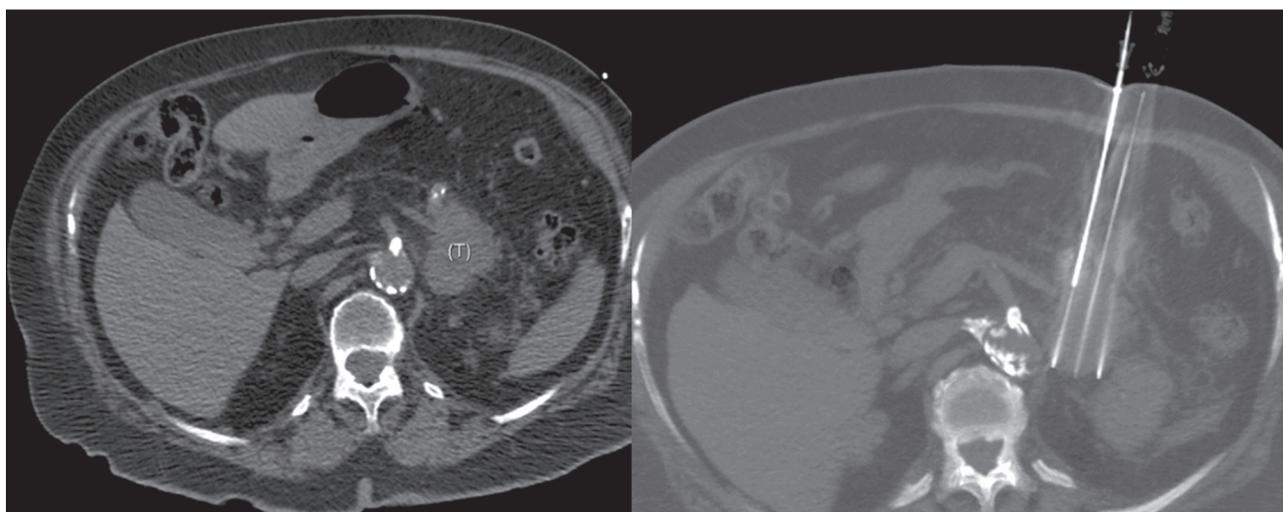


Figura 8. TC de abdome sem contraste iodado intravenoso demonstra lesão expansiva da cauda pancreática, determinando envolvimento da artéria esplênica e oclusão da veia esplênica e veia renal esquerda. Doença ressecável. A paciente, de 89 anos, apresentava *status* desfavorável, com múltiplas comorbidades, sendo a cirurgia contraindicada por elevado risco cirúrgico. Como alternativa terapêutica, recorreu-se à EPI guiada por TC como procedimento exclusivo, associado a quimioterapia.

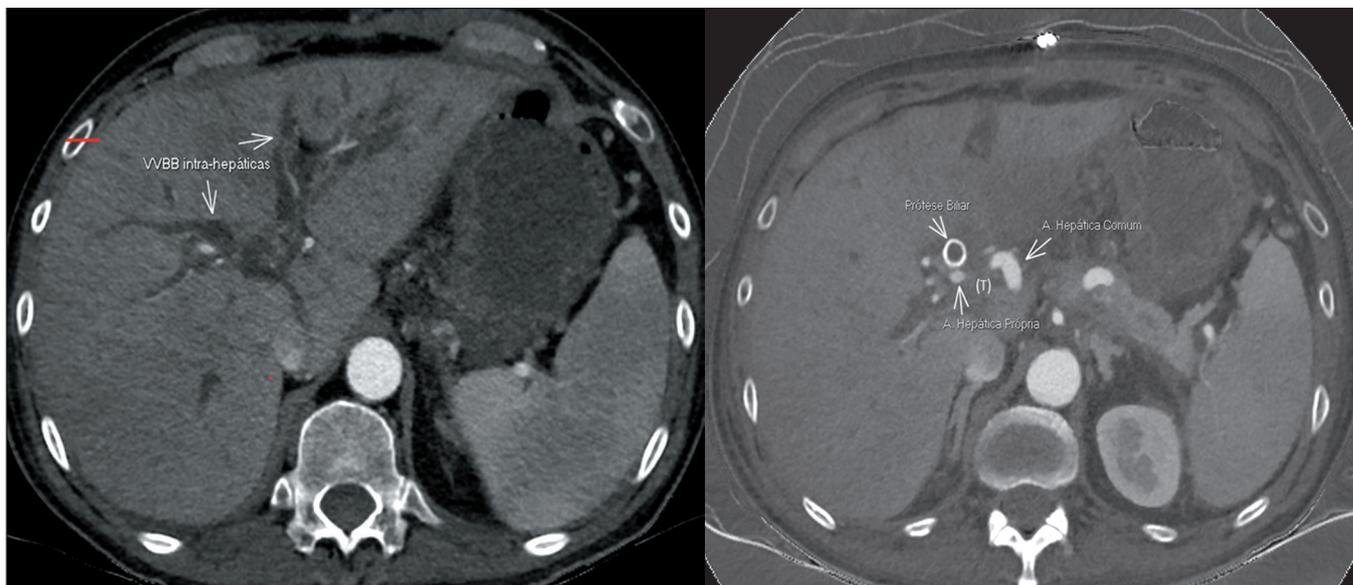


Figura 9. TC de abdome contrastada em fase portal, plano axial, de homem de 69 anos apresentando tumor pancreático centrado na cabeça e processo uncinado. Há envolvimento extenso de estruturas anatómicas locais, destacando-se a parede gástrica e a terceira porção duodenal. Havia, ainda, envolvimento > 180° da artéria mesentérica superior e da artéria hepática comum, além de metástases hepáticas. Doença irressecável. O envolvimento das paredes de vísceras ocas representa contraindicação à EPI (risco de perfuração). Neste caso, foi possível realizar a EPI exclusiva guiada por TC com base na confirmação por estudo de eco-EDA de que infiltração parietal era segmentar, havendo integridade de algumas camadas. Embora seja uma característica que não integra os critérios do TNM/AJCC-8, relatos na literatura apontam que o envolvimento duodenal ou gástrico é fator isolado com impacto na sobrevida da doença⁽⁴⁴⁾.

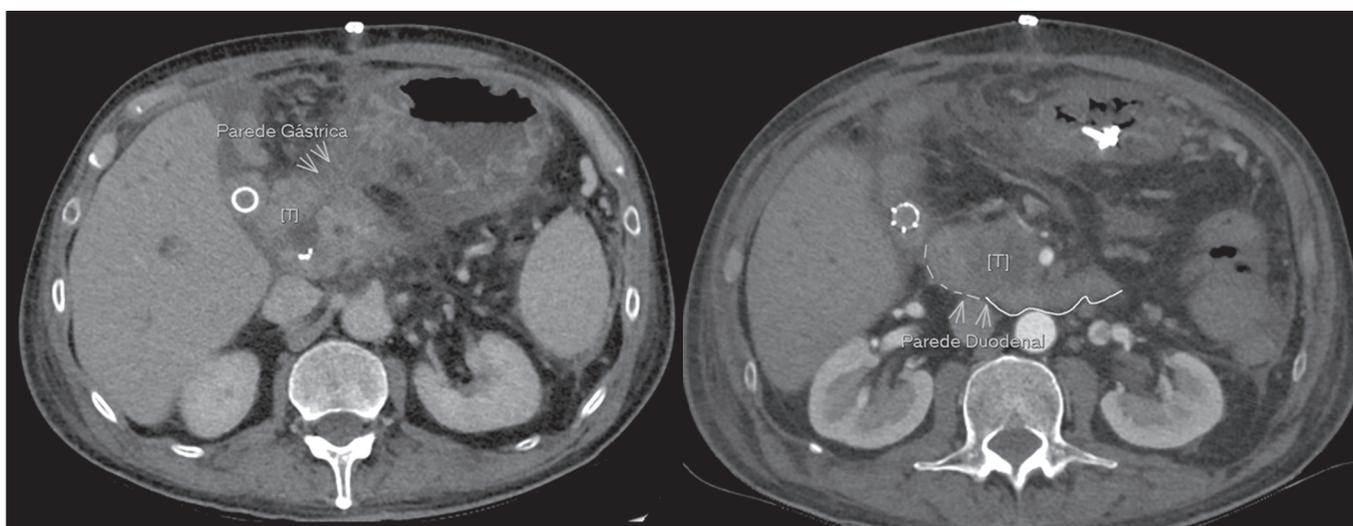


Figura 10. TC abdominal contrastada no plano axial mostra tumor (T) da cabeça pancreática em homem de 79 anos com extenso envolvimento anatómico local, destacando-se infiltração da segunda porção duodenal e artérias hepáticas comum e própria. A ultrassonografia endoscópica pôde ajudar na avaliação da infiltração das camadas parietais do duodeno, o que representa uma contraindicação para EPI. Adicionalmente, observa-se obstrução das vias biliares, uma complicação ocasionalmente observada na doença e que requer tratamento mandatório com prótese biliar antes da realização do procedimento de EPI, por conta do risco de agravamento do quadro obstrutivo em decorrência do edema gerado pelo procedimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Radiologistas desempenham papel fundamental no manejo terapêutico do ACDP, tanto no planejamento cirúrgico quanto na indicação de opções terapêuticas, como a EPI. Esta nova modalidade de tratamento para lesões localmente avançadas vem demonstrando ganhos de sobrevida em comparação ao tratamento padrão (quimiorradioterapia exclusiva)⁽⁶⁾. Em situações individualizadas, a EPI é coadjuvante à cirurgia convencional, aumentando a probabilidade de margens de ressecção livres⁽⁴⁾. Em razão

de potenciais complicações, o procedimento é considerado de alto risco e sua indicação deve ser criteriosa. O fluxograma mostrado na Figura 11 sistematiza a conduta terapêutica nos vários estádios da doença.

REFERÊNCIAS

1. Kulkarni NM, Soloff EV, Tolat PP, et al. White paper on pancreatic ductal adenocarcinoma from society of abdominal radiology's disease-focused panel for pancreatic ductal adenocarcinoma: Part I, AJCC staging system, NCCN guidelines, and borderline resectable disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45:716–28.

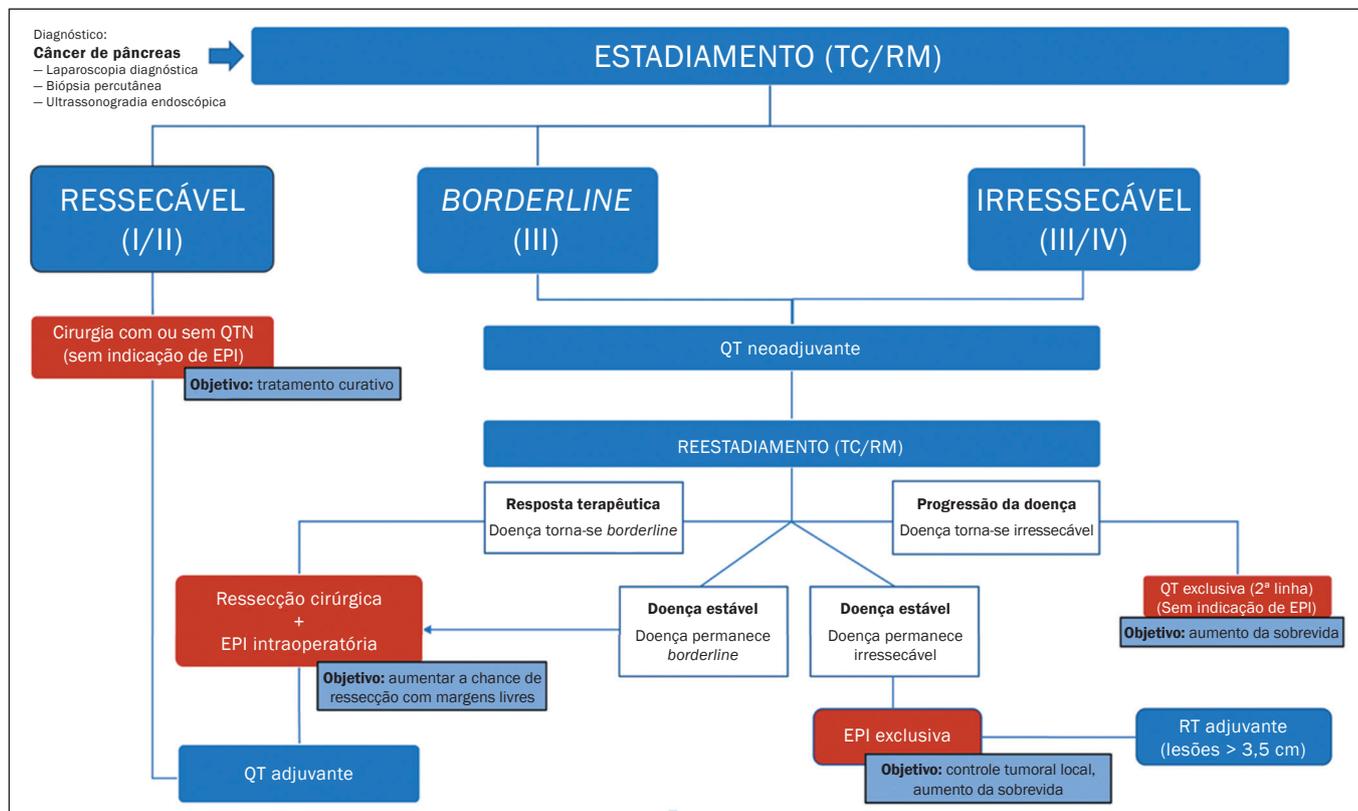


Figura 11. Fluxograma de condutas no ACDP, destacando-se o papel da EPI. (QTN, quimioterapia neoadjuvante; RT, radioterapia).

- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2017.
- Kulkarni NM, Mannelli L, Zins M, et al. White paper on pancreatic ductal adenocarcinoma from society of abdominal radiology's disease-focused panel for pancreatic ductal adenocarcinoma: Part II, update on imaging techniques and screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45:729–42.
- Moulla Y, Petersen TO, Maiwald B, et al. Ablative treatment options for locally advanced unresectable and borderline resectable pancreatic carcinoma. *Chirurg*. 2020;91:319–28.
- Chan G, Pua U. Irreversible electroporation of the pancreas. *Semin Intervent Radiol*. 2019;36:213–20.
- Geboers B, Scheffer HJ, Graybill PM, et al. High-voltage electrical pulses in oncology: irreversible electroporation, electrochemotherapy, gene electrotransfer, electrofusion, and electroimmunotherapy. *Radiology*. 2020;295:254–72.
- Timmer FEF, Geboers B, Ruarus AH, et al. Irreversible electropora-
 tion for locally advanced pancreatic cancer. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2020;23:100675.
- Charalambous P, Moris D, Karachaliou GS, et al. The efficacy and safety of the open approach irreversible electroporation in the treatment of pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1565–72.
- Fromer MW, Hawthorne J, Philips P, et al. An improved staging system for locally advanced pancreatic cancer: a critical need in the multidisciplinary era. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:6201–10.
- Martin RCG 2nd, Kwon D, Chalikhonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg*. 2015;262:486–94.
- Dal Molin M, Blackford AL, Siddiqui A, et al. Duodenal involvement is an independent prognostic factor for patients with surgically resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2379–86.

