

INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE  
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRINCÍPIOS DA CIRURGIA

DÉBORA AZEREDO DE CASTRO PACHECO

**DESEMPENHO DAS DIRETRIZES AGA, FUKUOKA E EUROPEIA EM  
PACIENTES COM INCIDENTALOMAS CÍSTICOS MUCINOSOS DO PÂNCREAS  
SUBMETIDOS, ANTES DE SUA APLICAÇÃO, À ULTRASSONOGRAFIA  
ENDOSCÓPICA COM PUNÇÃO POR AGULHA FINA**

CURITIBA

2023

DÉBORA AZEREDO DE CASTRO PACHECO

**DESEMPENHO DAS DIRETRIZES AGA, FUKUOKA E EUROPEIA EM  
PACIENTES COM INCIDENTALOMAS CÍSTICOS MUCINOSOS DO PÂNCREAS  
SUBMETIDOS, ANTES DE SUA APLICAÇÃO, À ULTRASSONOGRRAFIA  
ENDOSCÓPICA COM PUNÇÃO POR AGULHA FINA**

Tese apresentada ao Programa de PósGraduação  
em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica  
Mackenzie do Paraná como requisito parcial para  
obtenção do grau acadêmico de Doutora

**Orientador:** Prof. Dr. Fernando Issamu Tabushi

**Co-orientador:** Prof. Dr. José Celso Ardengh

**Coordenador:** Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

CURITIBA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

P116 Pacheco, Débora Azeredo de Castro.

Desempenho das diretrizes AGA, FUKUOKA e europeia em pacientes com incidentalomas císticos mucinosos do pâncreas, submetidos antes da sua aplicação, à ultrassonografia endoscópica com punção por agulha fina / Débora Azeredo de Castro Pacheco. — Curitiba, 2023.

Orientador : Prof. Dr. Fernando Issamu Tabushi..

Coorientador : Prof. Dr. José Celso Ardengh.

Tese (doutorado) – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, 2023.

1. Neoplasia cística mucinosa. 2. Neoplasia cística serosa. 3. Neoplasias intraductais pancreáticas. 4. Ultrassonografia endoscópica. 5. Aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico. I. Título.

CDD 616.99437

Dedico este trabalho aos meus pais Bernadete e Tadeu, que sempre acreditaram em mim, me impulsionam para frente e estão sempre presentes, exemplos de amor incondicional e dedicação infinita, sendo essenciais para minha formação.

À minha irmã Beatriz, que é meu exemplo na vida acadêmica e companheira de toda a vida.

À minha filha Lara, amor incondicional e maior inspiração.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus e a Nossa Senhora Aparecida, que me abençoaram e permitiram a conclusão desse feito;

À meus pais por toda paciência, dedicação, esforço, apoio, amor em me proporcionar não só uma educação de qualidade; mas também entenderam que meu tempo de aprendizagem é diferente ;

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, pela oportunidade ofertada e por acreditar no meu projeto.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Issamu Tabushi, pelos ensinamentos, paciência, competência, por sempre estar disponível e dedicado em me ajudar, que mesmo à distância, tornou esse título possível;

Ao meu coorientador Prof. Dr. José Celso Ardengh, meu mestre, chefe, professor e maior incentivador para conclusão deste título, sem ele nada teria sido possível. Agradeço pelo incentivo à pesquisa e pela oportunidade ofertada.

À todos os funcionários do IPem, por toda ajuda e disposição em nos ajudar na elaboração da pesquisa, em especial à Erika Gomes Rosa e Marllon dos Santos de Oliveira, sempre dispostos a me ajudar e contribuir na conclusão deste trabalho.

À CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia por tornar este trabalho possível.

Ao meu estatístico Nelson Carvas Junior, pelo excelente desempenho com as inúmeras variáveis, paciência e disposição.`

À minha professora de português Karen, pelos ensinamentos das novas regras da língua portuguesa e correções pertinentes.

Aos meus pacientes que permitiram a realização desta pesquisa, assim como todas as pessoas que tornaram possível a realização dos exames de ecoendoscopia com biópsia.

Agradeço ao patologista Filadelfio Venco, sumidade na área, com o qual aprendi muito sobre a patologia e sempre esteve disponível para esclarecimentos.

À minha filha, por renunciar a um precioso tempo ao meu lado, em prol deste título.

“ O importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas sim, pensar o que ninguém nunca pensou sobre algo que todo mundo vê”

Arthur Schopenhauer

## RESUMO

**Introdução:** Consensos internacionais, como American Gastroenterological Association (AGA-2015), IAP/Fukuoka (IAP-2017) ou European Study Group (DE-2018) são as diretrizes comumente usadas para identificar pacientes com alto risco de desenvolver câncer ou com câncer. Sua aplicabilidade, entretanto, baseia-se na investigação por exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC), colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), sem confirmação histológica. A adoção desta estratégia favorece o tratamento excessivo.

**Objetivo:** Comparar o desempenho e os resultados dessas diretrizes em neoplasia mucinosa incidental (NM) após diagnóstico obtido pela punção com agulha fina guiada por ultrassom endoscópico (USE-PAF).

**Métodos:** Estudo unicêntrico, retrospectivo (2010-2021), com coleta prospectiva de dados de pacientes assintomáticos com NM submetidos a EUS-PAF no Hospital Moriah, em São Paulo, Brasil. A seleção apropriada da coorte incluiu imagens ambíguas quanto ao diagnóstico de NM ou a presença e/ou desenvolvimento de outras características preocupantes, conforme definido pelas diretrizes internacionais. Após análise microhistológica (McH) do material obtido pela USE-PAF, cada um dos critérios da diretriz foi aplicado para identificar câncer entre os pacientes com NM.

**Resultados:** 251 pacientes tiveram o diagnóstico confirmado pela USE-PAF ou cirurgia. A maioria era assintomática, com média de idade de 64,7 anos (25-85 anos), predominantemente do sexo feminino. O diagnóstico final revelou 27,8% (39) com NM maligno ou sinais de alto risco. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e a razão de verossimilhança das diretrizes AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018 foram devidamente avaliadas e comparados ( $p < 0,001$ ). Após aplicação dos critérios AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018, observou-se que os NM detectados incidentalmente foram encaminhados para cirurgia desnecessariamente em 66%, 46% e 15%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). As diretrizes da AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018 não identificaram NM malignos e de alto risco em 59%, 33,3% e 46,1%, respectivamente, com ( $p = 1,00$ ). Após o diagnóstico obtido pela USE-PAF, as diretriz da AGA-2015 mostrou-se altamente específicas quando comparadas às demais. Os critérios da IAP-2017, no entanto, mostrou melhor sensibilidade. Em relação ao encaminhamento cirúrgico, todas as diretrizes apresentaram sensibilidade moderada; A AGA-2015 e DE-2018 mostraram especificidade mais precisa e todos perderam um número semelhante de lesões malignas.

**Conclusão:** Este estudo concluiu que a DE-2018 europeia mostrou-se mais precisa para ser utilizada em pacientes com NM assintomática após o diagnóstico obtido pela USE-PAF.

**Palavras-chave:** Neoplasia cística mucinosa, neoplasia cística serosa, neoplasias intraductais pancreáticas, ultrassonografia endoscópica, aspiração por agulha fina guiada por ultrassom endoscópico.

## ABSTRACT

**Introduction:** International consensus, such as Fukuoka, American Gastroenterological Association (AGA) or European Study Group are the guidelines commonly used to identify patients at high risk of developing cancer or with cancer. Their applicability, however, is based on imaging investigation, such as computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)/cholangiopancreatography (MRCP), with no histological confirmation. The adoption of this strategy seems to favour overtreatment.

**Aim:** Compare performance and guideline results in incidental mucinous neoplasm (MN) after diagnosis obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (USE-FNA).

**Methods:** This was a single-center, retrospective study (2010-2021), with prospective data collection from asymptomatic patients with MNs undergoing EUS-FNA at Moriah Hospital in São Paulo, Brazil. Appropriate cohort selection included ambiguous imaging as to the MN diagnosis or the presence and/or development of other worrisome features as defined by the international guidelines. After microhistological analysis of the material obtained by EUS-FNA, each of the guideline's criteria were applied to identify positivity for cancer amongst the patients with incidental MNs.

**Results:** 251 patients had the diagnosis confirmed by EUS-FNA or surgery. Most were asymptomatic, with a mean age of 64.7 years (25-85y), predominantly female. The final diagnosis revealed 27.8% (n=39) with malignant MN or high-risk signs. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and the likelihood ratio of the AGA, Fukuoka and European guidelines were properly evaluated and compared ( $p < 0.001$ ). After applying the AGA, Fukuoka and European criteria, it was observed that incidentally detected MNs were referred to surgery unnecessarily in 66%, 46% and 15%, respectively ( $p < 0.001$ ). The AGA, Fukuoka and European guidelines missed malignant and high-risk MNs in 59%, 33.3% and 46.1% respectively with ( $p = 1.00$ ). After the diagnosis obtained by the EUS-FNA, AGA guidelines showed to be highly specific when compared to the others. Fukuoka's criteria, however, showed the best sensitivity amongst others. Regarding surgery referral, all assessed guidelines showed to have moderate sensitivity; European and AGA showed a more accurate specificity, and all missed a similar number of malignant lesions.

**Conclusion:** This study concluded that the European guideline showed to be the more accurate to be used in asymptomatic patients with mucinous pancreatic cystic lesions after the diagnosis obtained by EUS-FNA.

**Keywords:** Neoplasms, Cystic, Mucinous, and Serous, Pancreatic Intraductal Neoplasms, Endosonography, Endoscopic Ultrasonography, Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Processadora de Ultrassonografia endoscópica Fujinon (SU-1).	<b>27</b>
<b>Figura 2.</b>	Equipamento dedicado para realização de USE-PAF tipo EG 580-UT.	<b>28</b>
<b>Figura 3.</b>	Agulhas disponíveis para a realização da USE-PAF.	<b>28</b>
<b>Figura 4.</b>	Nomograma de Fagan (AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018).	<b>35</b>
<b>Figura 5.</b>	Gráfico de teste e consequência para a diretriz AGA-2015.	<b>36</b>
<b>Figura 6.</b>	Gráfico de teste e consequência para a diretriz IAP-2017.	<b>37</b>
<b>Figura 7</b>	Gráfico de teste e consequência para a diretriz DE-2018.	<b>38</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ADP-c:** adenocarcinoma ductal pancreático cístico
- CAC:** cistoadenocarcinoma mucinoso do pâncreas
- CAM:** cistoadenoma mucinoso
- CAS/NCS:** cistoadenoma seroso do pâncreas ou neoplasia cística serosa
- CPRM:** colangiopancreatografia por ressonância magnética
- DP:** ducto pancreático principal
- DS:** ducto secundário do pâncreas
- EE-AT/USE-AT:** ecoendoscopia associada a aquisição tecidual
- EE-PAF:** ecoendoscopia associada a punção com agulha fina
- EE/USE:** ecoendoscopia ou ultrassonografia endoscópica
- LCP:** lesão cística do pâncreas
- NIMP-DP:** neoplasia intraductal mucinosa papilífera de ducto principal
- NIMP-DS:** neoplasia intraductal mucinosa papilífera de ducto secundário
- NIMP-M:** neoplasia intraductal mucinosa papilífera mista
- NIMP:** neoplasia intraductal mucinosa papilífera
- NM:** neoplasia cística mucinosa do pâncreas
- NSP/TuF:** Neoplasia sólida pseudopapilar ou tumor de Frantz
- PP:** pseudocisto pancreático
- RM:** ressonância magnética abdominal
- TC:** tomografia computadorizada
- TNE-cp:** tumor neuroendócrino pancreático cístico
- US:** ultrassom abdominal
- USE-AT:** ultrassonografia endoscópica associada a aquisição tecidual
- USE-PAF:** ultrassonografia endoscópica associada a punção com agulha fina
- USE:** ultrassonografia endoscópica ou ecoendoscopia

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Características gerais de todos os pacientes assintomáticos submetidos à USE-PAF	<b>31</b>
<b>Tabela 2.</b>	Características morfológicas das NMs e análise das características de alto risco dos pacientes submetidos a cirurgia e dos que entraram no esquema de vigilância	<b>32</b>
<b>Tabela 3.</b>	Resultado comparativo entre a McH obtida pela USE-PAF e o diagnóstico final obtido pela cirurgia (69) e USE-PAF (71). Em destaque os casos de malignidade identificados	<b>33</b>
<b>Tabela 4.</b>	Distribuição de verdadeiro positivo, falso positivo, falso negativo e verdadeiro negativo das diretrizes AGA-2015, IAP-2017F e DE-2018.	<b>33</b>
<b>Tabela 5.</b>	Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa para os pacientes assintomáticos analisando-se as três diretrizes	<b>34</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
1.1	OBJETIVO	17
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>18</b>
2.1	LESÕES CÍSTICAS PANCREÁTICAS	18
2.2	NEOPLASIA INTRADUCTAL MUCINOSA PAPÍLIFERA (NIMP)	19
2.3	DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DAS LESÕES CÍSTICAS DO PÂNCREAS	20
2.4	DIAGNÓSTICO E DEGUIMENTO PELA ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA	20
2.5	DIRETRIZES ATUAIS	21
2.5.1	Associação Americana de Gastroenterologia, do inglês “American Gastroenterological Association” (AGA-2015)	21
2.5.2	International Association of Pancreatology - Diretriz Internacional de Fukuoka (IAP-2017)	22
2.5.3	Diretriz Européia (DE-2018)	23
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODO</b>	<b>25</b>
3.1	DESENHO DO ESTUDO	25
3.2	VARIÁVEIS ANALISADAS	25
3.3	APLICAÇÃO DAS DIRETRIZES	26
3.4	EQUIPAMENTOS UTILIZADOS	27
3.4.1	Ultrassonografia Endoscópica Associada a Punção com Agulha Fina	27
3.4.2	Patologia e Exame Bioquímico do Fluido Cístico	29
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>31</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DOS CISTOS IDENTIFICADOS PELA ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA	31
4.2	DIAGNÓSTICO COMPARATIVO ENTRE A MICROHISTOLOGIA E O DIAGNÓSTICO FINAL	32
4.3	ANÁLISE DA APLICAÇÃO DAS DIRETRIZES: AGA-2015, IAP-2017 E DE-2018	33

<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>48</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>49</b>
	<b>ANEXO</b>	<b>55</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As lesões císticas pancreáticas (LCP) são comuns, com incidência de aproximadamente 20% na população geral<sup>1,2</sup>. Não são exclusivamente benignas, e pelo risco de malignização das neoplasias mucinosas (NM), é necessária adequada vigilância. Existem três diretrizes usadas que nos ajudam a indicar cirurgia no caso de haver algum fator de risco, sinal de malignidade ou acompanhar o paciente com exames de imagem<sup>3,4</sup>.

Atualmente, existem várias diretrizes cujo intuito é encaminhar o paciente à cirurgia ou direcioná-lo ao seguimento das NMs. As diretrizes de Sendai (2006), da *American Gastroenterological Association* (AGA-2015), da *International Association of Pancreatology* (IAP-Fukuoka-2012), revisada (IAP-Fukuoka-2017) e a Diretriz Europeia (DE-2018), ainda geram dúvidas sobre a melhor forma de vigilância das NMs, em relação a indicação precisa do tratamento cirúrgico ou seguimento do paciente.

As LCPs geralmente dividem-se em duas categorias: primárias, incluindo pseudocistos pancreáticos (PP), cistadenomas serosos e/ou as neoplasias císticas serosas (CAS ou NCS), cistos mucinosos não-neoplásicos e uma subclassificação das NMs: cistoadenoma mucinoso (CAM), cistoadenocarcinoma mucinoso (CAC) e neoplasia intraductal mucinosa papilífera (NIMP) e cistos linfoepiteliais; e secundárias, as neoplasias sólidas como o adenocarcinoma ductal cístico, neoplasia sólida pseudopapilar (NSP) e os tumores neuroendócrinos pancreáticos císticos (TNE-cp). As primárias são as mais comuns se comparadas as secundárias. Assim, as LCPs envolvem processos neoplásicos e não-neoplásicos, que podem acarretar sintomas clínicos. Com a melhora dos métodos diagnóstico por imagem, é possível caracterizar de forma precisa essas lesões, e então realizar a correta triagem, diagnóstico e conduta para esses pacientes<sup>4</sup>.

Ademais, caracterizar e diferenciar adequadamente as LCPs é um desafio de grandes proporções na prática clínica diária. Intervenções imediatas podem ser invasivas, caras e prejudiciais à saúde do paciente. A melhor estratégia é a identificação de LCPs com câncer precoce ou displasia de alto grau (DAG) e prever aqueles que poderão desenvolver câncer no futuro.

Diagnosticar NIMPs é fundamental e tem aumentado na última década, devido à obtenção de melhores imagens do pâncreas<sup>5</sup>. Esse tumor origina-se do

ducto pancreático principal (DP) e apresenta largo espectro em sua histologia, que varia desde a displasia de baixo grau (DBG), DAG (carcinoma in situ) até o carcinoma invasivo (CI), sendo seu potencial de malignização indiscutível. Essa neoplasia caracteriza-se pela proliferação do epitélio do DP, frequentemente papilar, com hipersecreção de mucina e conseqüente dilatação do DP e/ou de seus ductos secundários (DS). Acomete igualmente homens e mulheres, com incidência maior na sétima década de vida.

Clinicamente, apresenta-se como sintomas a dor abdominal, perda de peso, icterícia, pancreatite, diabetes de início recente e esteatorréia. Morfológicamente, dividem-se em NIMP com origem no DP (NIMP-DP), nos ductos secundários (NIMP-DS) ou com componente misto (NIMP-M), apresentando prognóstico distinto. Para decidir sobre a estratégia terapêutica, é necessário definir se a neoplasia é benigna, potencialmente maligna ou maligna.

A ultrassonografia endoscópica (USE) é considerada o melhor método de imagem (padrão-ouro) para investigar o pâncreas, fornecendo dados sobre a morfologia das LCPs e, possibilitando, por meio da punção guiada com agulha fina em tempo real, a coleta de material para avaliação microhistológica (McH), de marcadores bioquímicos (amilase e glicose) e tumorais (CA-19.9 e CEA), além da realização do “*string test*” quando da obtenção de fluido do interior do cisto. O risco de malignidade da NIMP-DS é baixo, sugerindo a vigilância que é suficiente para evitar a perda funcional do pâncreas quando associada a ressecção de grande parte da glândula. Esforços têm sido realizados para identificar sinais de malignidade e evitar ressecções cirúrgicas desnecessárias nos pacientes com NIMP. Por isso, atualmente são aplicados os critérios das três diretrizes mais comumente utilizadas na prática clínica diária, a saber: AGA-2015, IAP-2017 e a DE-2018.

A diretriz AGA <sup>4,6</sup> deve ser aplicada exclusivamente em pacientes assintomáticos, e que, de forma incidental, fora identificada uma LCP em algum exame de imagem, tais como: ultrassom abdominal (US), tomografia computadorizada (TC) ou uma ressonância magnética abdominal com colangiopancreatografia por ressonância magnética (RM/CPRM). Basicamente, essa diretriz sugere que as LCPs, com pelo menos 2 características de alto risco, como: tamanho  $\geq 3$  cm, DP dilatado ou a presença de um componente sólido associado, devam ser examinadas e biopsiadas pela ultrassonografia endoscópica com punção por agulha fina (USE-PAF).

O Consenso da IAP-2017<sup>7,8</sup> sugere que o paciente deve realizar USE obrigatoriamente e a PAF caso seja necessária nos seguintes casos: na presença de cisto  $\geq 3$  cm, presença de nódulo e/ou vegetação mural  $\geq 5$ mm, espessamento e/ou afilamento da parede, com aumento de volume, DPP entre 5 e 9 mm, aumento do nível do CA 19.9, linfadenopatia, taxa de crescimento do cisto  $\geq 5$ mm em 2 anos, mudança abrupta no calibre do DPP e atrofia pancreática distal. Embora essa nova diretriz tenha surgido para substituir aquela de Sendai 2006 e a própria da IAP-Fukuoka-2012, uma questão relevante ainda permanece sem resposta quanto ao diagnóstico, tratamento e seguimento das NIMPs e qual o real valor de cada um dos fatores descritos para prever a malignidade em LCPs.

A diretriz Européia (DE)<sup>3,9</sup> foi revisada pela última vez em 2018 (DE-2018), onde ficaram estabelecidas as indicações de ressecção cirúrgica, divididas em absolutas e relativas. A primeira leva em consideração presença de icterícia, nódulo mural com realce  $\geq 5$  mm, DPP  $\geq 10$  mm, presença de displasia de alto grau ou câncer obtido através da análise da McH e/ou citologia (CiT) e presença de massa sólida. Já as indicações relativas, como o próprio nome diz, são uma série de sinais de alarme, como tamanho  $\geq 4$  cm, nódulo mural com espessamento  $\geq 5$  mm em um ano, história de pancreatite aguda prévia relacionada a NIMP, diagnóstico de diabetes mellitus com início recente, crescimento rápido do tamanho do cisto e um aumento sérico de CA 19.9.

Sendo assim, os achados da USE seriam fundamentais na avaliação das LCPs sem diagnóstico preciso obtido pelos exames de imagem convencionais, já que não há características clínicas que ajudem no diagnóstico etiológico conclusivo na maioria dos pacientes e muitos deles são inseridos nas diretrizes sem a devida comprovação histológica do tipo de lesão.



## 1.1. OBJETIVO

Comparar a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e desempenho dessas diretrizes em pacientes assintomáticos com neoplasias mucinosas, após o diagnóstico obtido pela USE-PAF.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. LESÕES CÍSTICAS PANCREÁTICAS

Estudos estimam crescimento na prevalência geral das LCPs, além do aumento considerável após os 80 anos de idade <sup>1,10</sup>. Com a melhora da iconografia pacientes assintomáticos têm identificado de forma incidental LCPs. O tamanho médio das LCPs identificadas continua a diminuir e se encontra abaixo dos 20 mm<sup>11</sup>. Classificar e determinar a etiologia da LCP é um desafio na prática clínica diária do radiologista, bem como determinar com precisão o diagnóstico histopatológico sem a ressecção cirúrgica.

Dentre as LCPs mais comuns estão a NCS sabidamente benigna, a NIMP e as NMs. As últimas podem ser histologicamente benignas, potencialmente malignas ou malignas. Assim, é uma dificuldade comum para os médicos gastroenterologistas e cirurgiões, equilibrar sua prática entre o risco de *over treatment* cirúrgico e o erro de manter uma lesão maligna sob vigilância<sup>8</sup>.

Na dúvida diagnóstica radiológica ou na suspeita de malignidade, deve ser indicada a realização de USE-PAF. No entanto, deve-se utilizar métodos diagnósticos que incorporem morfologia e citologia, pois, apesar da alta especificidade da CiT (que se encontra entre 83 e 100%), a sensibilidade é baixa (com níveis que variam de 27 a 48%) para a realização de um diagnóstico classificatório da LCP <sup>12</sup>. A análise bioquímica do fluido intracístico, como CEA e a amilase, tem por objetivo diferenciar as NM das NCS<sup>13</sup>. Já o CA19.9 sérico é um preditor independente de malignidade nas NMs, apresentando risco maior de carcinoma invasivo se o valor for superior a 37 U/L<sup>14,15</sup>.

Além dos métodos de imagem, a epidemiologia é essencial na busca pelo diagnóstico assertivo, portanto, deve ser lembrada ao avaliar um paciente com LCP pela primeira vez<sup>16</sup>. Em geral, a prevalência da NIMP aumenta com a idade. Algumas LCPs são propensas a se desenvolver em mulheres ou homens em uma idade e local específicos de apresentação <sup>16</sup>.

## 2.2. NEOPLASIA INTRADUCTAL MUCINOSA PAPILÍFERA (NIMP)

As NIMPs desenvolvem-se a partir da proliferação do epitélio do DPP, devido a hipersecreção de mucina pelo epitélio ductal, causando a dilatação cística do DPP e/ou de seus DS<sup>17</sup>. Acomete igualmente homens e mulheres, com incidência maior na sétima década de vida. Apresenta sintomas como: dor abdominal, perda de peso, icterícia, pancreatite, diabetes de início recente e esteatorréia<sup>5</sup>. Podem apresentar DBG e DAG e/ou carcinoma in situ.

Podem ser classificados com base na anatomia e na histologia. Anatomicamente, foram classificadas e subdivididas em NIMP-DP, NIMP-DS e NIMP-M<sup>18</sup>. O epitélio de revestimento pode ser dividido subtipos, intestinal, gástrico e pancreatobiliar. Esses subtipos desenvolvem-se através de diferentes vias de sinalização e parecem ter comportamento biológico diferente<sup>19</sup>. Os subtipos epiteliais das NIMPs despertaram interesse nos últimos anos para melhorar a estratificação de risco, visto que a NIMP-DS com epitélio gástrico parece apresentar menor risco de malignização<sup>20</sup>.

Sabe-se que o potencial de malignização é variável, porém, o subtipo gástrico frequentemente associados a NIMP-DS, tem menor associação à malignidade. Já o tipo intestinal pode estar associado a DBG e/ou DAG, enquanto o subtipo pancreatobiliar tem associação frequente com a DAG e/ou transformação maligna<sup>21</sup>. Observou-se prognóstico distinto nas diferentes classificações, havendo necessidade de existir diretrizes que pudessem direcionar a conduta clínica e terapêutica adequada diante desses tumores. Para a decisão terapêutica, é necessário definir se a neoplasia é benigna ou maligna<sup>18</sup>.

Os subtipos epiteliais presentes nas NIMPs, baseiam-se nas características morfológicas e imuno-histoquímicas (IHC). As do tipo intestinal expressam MUC2, MUC5AC e CDX2, e se assemelham aos adenomas vilosos intestinais, com o MUC1 (-). Já aquelas com epitélio gástrico são compostas por células similares ao epitélio foveolar gástrico e expressam MUC5AC e MUC6, mas são negativas para MUC1 e MUC2. E o tipo pancreatobiliar que é positivo para MUC1, MUC5AC e MUC6<sup>22</sup>.

### 2.3 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DAS LESÕES CÍSTICAS DO PÂNCREAS

A prática diária tem detectado LCPs com frequência. No entanto, por apresentar uma variedade de doenças distintas, desde benignas, pré-malignas e malignas, existem dúvidas sobre a melhor estratégia terapêutica caso-a-caso. As LCPs mais comuns são: NIMP, NCS, NM, CAC, adenocarcinoma e TNE-c. Assim, o diagnóstico por imagem é considerado importante modalidade para diferenciá-las, utilizando a TC e a RM como ferramentas fundamentais<sup>23</sup>. Determinar o diagnóstico das LCPs, em seu grau de severidade, permite classificar os pacientes como aqueles que necessitam de seguimento clínico e diferenciá-los daqueles que serão submetidos à ressecção cirúrgica<sup>24</sup>.

Embora a TC seja considerada a principal modalidade de imagem, a RM/CPRM fornecem informações valiosas para a caracterização da NM<sup>25</sup>, pois a RM/CPRM tem a melhor resolução da imagem de tecidos moles. A identificação da comunicação com o DPP, identificação de detritos ou hemorragia dentro do cisto, além de septos e pequenos nódulos murais podem ser melhor avaliados<sup>26</sup>. Assim sendo, a RM/CPRM deve ser empregada como o primeiro método de imagem para o diagnóstico de uma LCP. A presença de dilatação do DPP  $\leq 10$  mm, presença de nódulo mural ou de massa parenquimatosa e invasão local são achados que se associam à malignidade. Portanto, estratificar a malignidade determinará a adoção de uma decisão terapêutica adequada, sendo necessária a avaliação precisa das mudanças estruturais nos ductos, bem como a presença de nódulos murais e/ou o envolvimento do parênquima<sup>26</sup>.

### 2.4 DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO POR IMAGEM DA ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA

O conhecimento das LCPs aumentou desde a década de 1990, quando a TC não era tão precisa quanto hoje e a RM/CPRM estava começando. Paralelamente, foi desenvolvido a USE e como consequência imediata o diagnóstico e acompanhamento das LCPs basearam-se principalmente na avaliação pela USE-PAF. Durante os 30 anos seguintes, a evolução dos equipamentos de TC e RM/CPRM tornaram-nas ferramentas importantes para o diagnóstico e identificação das LCPs.

Ademais, o aprendizado em USE diagnóstica é exaustivo exigindo empenho e dedicação<sup>5,27</sup>.

O diagnóstico classificatório das LCPs é fundamental, pois determina os pacientes que necessitam de ressecção cirúrgica rápida, bem como aqueles que podem ser acompanhados e, conseqüentemente, a frequência e as modalidades de vigilância. A “ferramenta perfeita” deve diagnosticar a DAG, que é o melhor limiar para realizar a duodenopancreatectomia (DPT). Essa modalidade diagnóstica permite não somente o diagnóstico por imagem, mas também a identificação histológica através da obtenção de MicroCore (McC) para o exame histológico através da USE-PAF<sup>28</sup>. A USE-PAF é considerado método invasivo devido aos riscos associados à anestesia geral, endoscopia e a própria utilização da agulha para a PAF. A ocorrência de eventos adversos (EA) varia de 2,7 a 5%<sup>29</sup>.

A avaliação de uma LCP envolve a TC que pode vir associada ou não a RM/CPRM. A USE deve ser considerada como uma ferramenta a mais, quando as características da TC ou RM/CPRM não forem suficientes para classificar a LCPs e/ou o grau de malignidade. A USE-PAF refina o diagnóstico, distingue lesões benignas de pré-malignas e, para este último, identifica sinais preocupantes ou estigmas de alto risco para a transformação maligna<sup>8</sup>. Todas as técnicas de imagem sem exceção, radiológica e endoscópica, são operadores dependentes. Dessa forma, a interpretação por radiologistas e gastroenterologistas experientes se tornou requisito básico para correta avaliação das LCPs<sup>30</sup>.

## 2.5 DIRETRIZES ATUAIS

### 2.5.1 Associação Americana de Gastroenterologia, do inglês “American Gastroenterological Association” (AGA-2015)

Deve ser aplicada apenas em pacientes com NMs assintomáticas. Não sendo avaliado seu impacto em pacientes sintomáticos<sup>31</sup>. Assim, a presença de uma NM incidental, identificada radiologicamente e completamente assintomática, pode ser submetida a essa diretriz. A AGA orienta o seguimento, em um ano, de pacientes com NMs  $\leq 3$  cm, isso se não houver componente sólido ou dilatação do DPP, avaliados através da RM/CPRM no primeiro ano e após, a cada 2 anos, por um total de 5 anos. Caso não haja alteração no tamanho do cisto e demais características,

sugere-se que não há necessidade de manter a vigilância após o quinto ano de seguimento<sup>31</sup>. Ademais, AGA propõe que as NMs com pelo menos 2 características de alto risco, tamanho  $\leq 3$  cm, dilatação do DPP ou presença de componente sólido intracístico associado, devam ser confirmados através da USE-PAF para a citologia. Se confirmadas, há indicação formal de tratamento cirúrgico<sup>4</sup>.

Essa diretriz contraindica a vigilância contínua das NMs caso não haja mudança nas características do cisto em 5 anos de seguimento ou se o paciente não for mais um candidato a cirurgia<sup>4,31</sup>. A citologia positiva na USE-PAF tem a maior especificidade para o diagnóstico de malignidade. Além disso, se houver uma combinação de características de alto risco na imagem, provavelmente levará a um risco maior de malignidade. Da mesma forma, se uma NM tiver ambas características, como componente sólido e DPP dilatado, confirmados pela USE e RM/CPRM, a especificidade para prever malignidade será alta mesmo na ausência de CiT positiva<sup>4,32</sup>. Apesar do baixo risco de malignidade, um teste com alta especificidade identificará melhor os pacientes com doença maligna. A cirurgia é provavelmente benéfica em casos de ressecção da NM com DAG, prevenindo assim a malignização.

A AGA recomenda que, caso seja indicada a ressecção, se deve encaminhar para um centro com experiência comprovada em cirurgia pancreática, pois a taxa de morbidade é alta e a de mortalidade baixa<sup>31</sup>. Por fim, caso seja ressecado uma NM maligna, a vigilância da porção segmentar do pâncreas deve ser realizada pela RM/CPRM a cada 2 anos.

### 2.5.2 International Association of Pancreatology - Diretriz Internacional de Fukuoka (IAP-2017)

O primeiro consenso internacional foi criado em 2006, em Sendai, e baseou-se na opinião de especialistas. Alguns anos depois, foram realizados estudos para identificar os fatores de previsão para malignidade e de indicações para a ressecção cirúrgica da NIMP, especialmente d NIMP-DS, já que da NIMP-DP está bem estabelecida<sup>33</sup>. Em 2012, um novo consenso internacional, em Fukuoka, focou na NIMP-DS, já que é o tumor menos conhecido em termos de risco de malignização e, portanto, menos se sabe sobre a indicação para ressecção cirúrgica<sup>7</sup>.

Quando se trata de um paciente com LCP, sempre surgem dúvidas em como conduzir esses casos. Visto que não há como explicar a realização de uma

cirurgia com alta morbidade em uma NM benigna erroneamente classificada como pré-maligno ou maligno. Assim sendo, o principal objetivo do consenso foi evitar o tratamento cirúrgico desnecessário. Essa diretriz sugere que, na presença de NM  $\geq 3$  cm, com paredes espessadas, que apresentem aumento de volume, DPP entre 5 e 9 mm, presença de nódulo e/ou vegetações murais, mudança abrupta no calibre do DPP e atrofia da cauda pancreática, a USE é mandatória<sup>34</sup>.

A decisão precisa ser individualizada e depende não só do risco de malignidade, mas também das condições do paciente e localização do cisto. Uma vez que um NIMP-DS com tamanho  $> 3$  cm é um indicador de malignidade mais fraco do que a presença de nódulos murais e CiT positiva<sup>34</sup>.

O consenso atualizado em 2012, passou por nova atualização em 2017, conhecido como Consenso de Fukuoka revisado<sup>8</sup>. O primeiro propunha dividir em dois grupos para avaliar e prever malignidade. O primeiro grupo, considerado como “estigmas de risco” consiste na presença de sintomas como icterícia obstrutiva em pacientes com lesão cística na cabeça do pâncreas, e características radiológicas como crescimento do componente sólido dentro do cisto e dilatação do DPP  $\geq 1$  cm. Caso seja identificada uma dessas características, há uma indicação formal para ressecção cirúrgica<sup>8</sup>.

O segundo grupo, conhecido como “características preocupantes”, inclui tamanho do cisto  $> 3$  cm, espessamento ou crescimento da parede do cisto, tamanho do DPP entre 5 e 9 mm, presença de nódulo mural sem realce, mudança abrupta no calibre do DPP com atrofia pancreática distal e história clínica de pancreatite. Na presença de alguma dessas características é indicada a realização de um exame com maior complexidade, como o USE-PAF<sup>35</sup>. Então, a nova revisão de Fukuoka (2017), modificou os critérios dos dois grupos<sup>8</sup>. O tamanho do realce do nódulo mural, foi definido como 5mm nos agora chamados de “estigmas de alto risco”, enquanto que o nódulo mural sem realce foi excluído das “características preocupantes” e níveis séricos aumentados de CA19-9  $> 37$  ng/ml e linfadenopatia, além do crescimento rápido do cisto de 5 mm em 2 anos foram adicionados<sup>35</sup>.

### 2.5.3 Diretriz Europeia (DE-2018)

Já não é novidade que as LCPs são desafiadoras, não só pela sua variabilidade biológica, mas também pela dificuldade em se validar adequadamente um protocolo de vigilância para esses cistos<sup>9</sup>. Em 2013, o Grupo de Estudo Europeu

publicou uma declaração de consenso de especialistas europeus sobre as LCPs<sup>3</sup>. Em 2016, foi possível coletar dados suficientes para uma atualização deste consenso, porém agora baseado em evidências<sup>3,4,9</sup>. Foi criado um grupo de estudiosos, cada um com determinada função. Finalmente, em dezembro de 2017, após várias reuniões com pancreatologistas, os membros do comitê de metodologia e os líderes dos grupos aprovaram a versão final. A diretriz europeia baseada em evidências sobre as LCPs visa melhorar o diagnóstico e a gestão deles. As NIMPs foram estudadas, já que a conduta diante de NIMP-DS é ainda mais desafiadora. Estabeleceu-se então, uma divisão para indicações cirúrgicas, em absolutas e relativas, baseado nos achados radiológicos.

Como indicações absolutas de ressecção cirúrgica estão: a presença de massa sólida, dilatação do DPP > 1 cm, presença de icterícia obstrutiva relacionada a neoplasia, CiT (+) para malignidade ou displasia de alto grau, e realce do nódulo mural maior que 5mm<sup>16,43</sup>. E como relativas, taxa de crescimento do cisto > 5 mm por ano, níveis séricos aumentados de CA 19.9 (>37 U/mL), dilatação do DPP entre 5 e 9,9mm, diâmetro do cisto > 40mm, realce do nódulo mural menor que 5mm, aparecimento de diabetes mellitus recente, pancreatite aguda prévia relacionada a NIMP<sup>8,36</sup>.



### 3 CASUÍSTICA E MÉTODO

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

É um estudo retrospectivo, unicêntrico, com coleta prospectiva de dados de pacientes com NMs assintomáticos de uma coorte estudada entre 2010 e 2021. Todos os pacientes foram submetidos antes da aplicação dos guidelines a uma USE-PAF. A seleção dos pacientes para a realização da USE-PAF foi definida pela presença de imagem duvidosa quanto ao diagnóstico da LCP ou a identificação de sinais preocupantes, conforme definido pelas diretrizes, pela TC, RM/CPRM e USE. Após o diagnóstico classificatório obtido pela McH do material obtido através da USE-PAF, aplicamos os critérios de cada uma das diretrizes para identificar em pacientes assintomáticos com NMs aqueles com câncer ou com alto risco. A partir desse momento comparamos os resultados de cada um dos guidelines aplicados a coorte.

Este estudo foi realizado no Departamento de Endoscopia do Hospital MORIAH, em São Paulo, juntamente com o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e o Instituto de Pesquisas Médicas (IPEM) do Hospital Evangélico Mackenzie de Curitiba. Para a normatização deste trabalho, aplicaram-se as Normas do Manual Prático de Normalização para Trabalhos Acadêmicos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (Anexo 1).

Foram incluídos os pacientes assintomáticos com diagnóstico de neoplasia mucinosa (NM) obtida pela USE-PAF cujo material foi enviado para microhistologia (McH). E aqueles operados com McH negativa para a presença de NM foram encaminhados para a cirurgia e tiveram a lesão cística ressecada e enviada para análise histológica, para posterior aplicabilidade das diretrizes. Não foram incluídos aqueles cujo diagnóstico final não foi de NM, os com lesões císticas sintomáticos, os não operados e aqueles submetidos apenas a USE.

#### 3.2 VARIÁVEIS ANALISADAS

- a) Perfil do paciente
  - Sexo e idade
- b) Características do cisto na RM/CPRM

Tamanho do cisto, número de cistos, localização, nódulo mural, parede espessa, tamanho máximo do DPP, linfadenopatia.

c) Características do cisto na USE

Tamanho, multiplicidade, localização, nódulo mural, parede espessa, tamanho máximo de ducto pancreático principal.

d) Análise de fluido de cisto

Citologia, amilase, CEA, análise de mutação de DNA.

e) Características cirúrgicas

Tipo de cirurgia, patologia cirúrgica.

Nos casos em que a ressecção cirúrgica não foi indicada após a USE-PAF, os pacientes fizeram seu seguimento com pelo menos uma RM/CPRM, 12 meses após, e os resultados foram avaliados pelo grupo de médicos assistentes do nosso serviço.

### 3.3 APLICAÇÃO DAS DIRETRIZES

A partir da obtenção desses dados foram aplicadas as variáveis de cada uma das diretrizes a AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018. A diretriz AGA-2015 estipula que a RM/CPRM deve demonstrar pelo menos 2 características de alto risco (tamanho do cisto  $\geq 30$  mm, DPP entre 5 e 9mm, nódulo mural ou componente sólido intracístico), enquanto a diretriz IAP-2017 exige pelo menos 1 característica preocupante na RM/CPRM (tamanho  $\geq 30$  mm, parede espessada e realçada, nódulo mural sem realce, DPP entre 5 - 9 mm, mudança abrupta no calibre de DPP com atrofia pancreática distal, CA19-9  $> 37$  ng/ml e linfadenopatia, além do crescimento rápido do cisto de 5 mm em 2 anos) <sup>2,4</sup>. A DE-2018 tem a indicação relativa para realização da cirurgia, uma taxa de crescimento do cisto  $> 5$  mm por ano, CA 19-9 ( $>37$  U/mL), DPP entre 5 e 9,9mm, cisto  $> 40$ mm, nódulo mural realçado  $< 5$ mm, diabetes mellitus recente e pancreatite aguda prévias.

Para cada conjunto de diretrizes, foram separados todos os critérios para análise e comparação quanto a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e razão de verossimilhança.

### 3.4 EQUIPAMENTO UTILIZADO

#### 3.4.1 Ultrassonografia Endoscópica com Punção por Agulha Fina

Todos os procedimentos foram realizados utilizando ecoendoscópio linear Fujinon EG 580-UT (Figura 1) ou EG 580-UT2 (FUJIFILM Medical Systems, U.S.A., Wayne, New Jersey). Usamos as agulhas EchoTip 19G (Figura 2) e a nova ProCore 20G (EchoTip® Ultra Endoscopic Ultrasound Needle Cook Medical, Bloomington, USA) (Figura 3). Todos os procedimentos foram realizados por médicos experientes, com treinamento avançado de endoscopia e mais de 500 procedimentos USE/ano. LCP na cabeça e/ou no processo unciforme foi acessado pelo duodeno, sempre após a retificação do aparelho como a manobra idealizada para a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), enquanto as LCP do corpo e da cauda foram abordados pelo estômago.

**Figura 1** - Processadora de Ultrassonografia endoscópica Fujinon (SU 1)



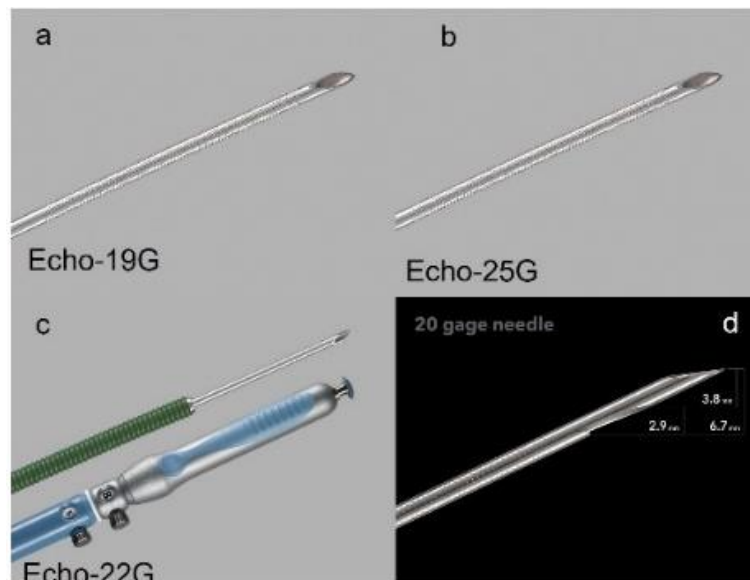
Fonte: FUJIFILM Medical Systems, U.S.A., Wayne, New Jersey

**Figura 2** - Equipamento dedicado para realização de USE-PAF tipo EG 580-UT.



Fonte: FUJIFILM Medical Systems, U.S.A., Wayne, New Jersey

**Figura 3** - Agulhas disponíveis para a realização da USE-PAF. (a) agulha Echo-19G, (b) agulha Echo-25G, (c) agulha Echo 22G com visão da manopla e da capa metálica que é comum em todas as outras agulhas e (d) Agulha ProCore 20G com bisel invertido.



Fonte: EchoTip® Ultra Endoscopic Ultrasound Needle Cook Medical, Bloomington, USA

As LCP foram preferencialmente puncionadas com um único passe para minimizar o risco de infecção e perfuração através de punções repetidas. Uma vez a

agulha dentro da lesão, uma seringa de 10cc com vácuo, foi aplicada e o conteúdo do cisto aspirado, com a agulha sendo movida lentamente para frente e para trás através da loja cística até que não se pudesse obter mais fluido. Se componentes sólidos eram reparados, eles eram especificamente puncionados com a agulha para a obtenção de material. Em seguida a parede do cisto ou a presença de uma vegetação ou nodulação era perfurada pela agulha para obtenção de material. Durante o procedimento foi ministrada uma dose de antibiótico de amplo espectro derivado da quinolonas por via intravenosa. Todos os pacientes foram medicados por mais 5 dias com a mesma categoria de antibiótico via oral e eram orientados a permanecer em jejum total por até 12 horas após o procedimento para evitar a ocorrência de eventos adversos.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com protocolo padronizado. Quando a LCP era identificada, as seguintes características morfológicas foram registradas: localização, tamanho, presença e mensuração dos septos e/ou nódulos, calcificações, comunicação e dilatação do DP. O Doppler colorido foi utilizado para identificar vasos sanguíneos no trajeto da agulha. Razões para a não realização da USE-PAF com intenção diagnóstica foram: vasos interpostos no trajeto da agulha, forte suspeita de um pseudocisto pancreático ou “walled off necrosis” (WON), pois esses poderiam ser encaminhados a USE intervencionista ou quando ao exame da USE a LCP identificada não correspondeu a um cisto e sim a outra estrutura anatômica.

#### 3.4.2 Patologia e Exame bioquímico do fluido cístico

Os materiais obtidos pela USE-PAF foram depositados em formol a 10% (6 a 24 horas) e seguiu a rotina do setor de anatomia-patológica, sendo que apenas um patologista com experiência superior a 25 anos fez a análise dos resultados. O líquido fixador residual contido nos frascos destas biópsias foi encaminhado para processamento para coleta de tecido e confecção de blocos com inclusão em agarose. As amostras foram submetidas à centrifugação de 1500 rotações/minuto (RPM) por 10 minutos. O líquido sobrenadante foi descartado e o sedimento tecidual distribuído em tubos de *ependorfs*, com 1,5 ml de agarose a 3% e submetidos à nova centrifugação. O cone obtido foi resfriado a 0,7°C. Após a solidificação, o cone foi enviado para processamento pela McH como padrão e inclusão em parafina. Os blocos e biópsias embebidos em parafina foram submetidos a cortes histológicos

semiseriados de 3µm de espessura, em três diferentes níveis de profundidade, corados pelo método de Hematoxilina-eosina (HE). Foi utilizado o *Micro Imaging Software cellSens* (Olympus America Inc, Center Valley, PA) para dimensionamento das amostras em milímetros. Métodos auxiliares: a imuno-histoquímica foi realizada nos casos complexos para definição diagnóstica ou do epitélio componente da amostra.

Quando possível, o conteúdo cístico foi encaminhado para análise bioquímica, para dosagem de amilase, CEA, CA 19.9, glicose, analisadas através de imunoensaios comercialmente disponíveis. Realizamos também o “*string test*”, quando foi possível a aspiração de fluído cístico, com o teste de viscosidade positivo falando a favor de uma NM e negativo de uma não mucinosa.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, utilizou-se o pacote DTComPair<sup>37</sup>, implementados no programa R (versão 4.2 para Mac iOS) para calcular e comparar as sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos, valores preditivos negativos, razão de verossimilhança positiva e negativa dos testes AGA, Fukuoka e Europeia para prever a malignidade no diagnóstico final. Nomogramas de Fagan foram calculados para todos os testes utilizando a prevalência da malignidade no tumor do diagnóstico final. O nomograma de Fagan é uma das maneiras de usar o raciocínio probabilístico para a prática clínica. Trata-se de um método gráfico para estimar o quanto o resultado de um teste diagnóstico altera a probabilidade de um paciente ter uma doença, chamado de probabilidade pós-teste dada a prevalência da doença. Para complementar as análises e facilitar a interpretação dos resultados, utilizou-se gráficos de consequência do teste considerando uma coorte hipotética de 1000 casos<sup>38</sup>.

## 4 RESULTADOS

Duzentos e cinquenta e um pacientes tiveram o diagnóstico confirmado pela USE-PAF ou cirurgia de NM. Foram incluídos cento e quarenta (56%) pacientes que eram assintomáticos com média de idade de 64,7 anos (mín. 25 e máx. 85 anos) e a maioria do sexo feminino (61%). Trinta e nove (28%) apresentaram NM maligna (16) ou com alto risco (23). Vinte e cinco (18%) pacientes apresentaram durante o período de vigilância aumento do CA 19.9, suspeita de envolvimento do DP com dilatação, aumento do volume do cisto > 5 mm nos últimos dois anos e CA 19.9 e aumento do cisto em 9 (6%), 9 (6%), 5 (4%) e 2 (1%), respectivamente que fizeram parte da indicação da USE-PAF desses pacientes. Todos os outros pacientes foram submetidos a USE-PAF para tentar o diagnóstico classificatório da NM. As características gerais dos pacientes, podem ser observadas na **tabela 1**.

**Tabela 1.** Características gerais de todos os pacientes assintomáticos submetidos a USE-PAF para a elucidação diagnóstica.

<b>Características clínicas (140 pacientes)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Média de idade, n - (min.-max.)</b>	64.7 (25-85)	--
<b>Gênero</b>		
Mulher	85	61
Homem	55	39
<b>Assintomático (140)</b>		
Ca19.9 > 37 ng/ml	9	6
Suspeita de envolvimento do DP pelo cisto	9	6
Aumento do cisto >5mm/2 anos	5	4
a + b	2	1

### 4.1 CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DOS CISTOS IDENTIFICADOS PELA ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA

O tamanho médio das LCPs identificadas pela USE foi de 2,4 cm (min. 0,4 e máx. 10,5 cm). O DP estava dilatado em 17 (24%) pacientes. Identificamos nódulo mural em 8 (6%) dos pacientes e em 5 (4%) foi possível observar a presença de Doppler (+). Onze (8%) pacientes tinham espessamento da parede do cisto bem delimitada pela USE, bem como identificamos 3 (2%) pacientes com diminuição abrupta do calibre do DP e massa sólida periférica em 12 (9%) dos pacientes. Todos os pacientes foram submetidos a PAF, o número médio de punções foi de 1,5 punções

por pacientes (1-4), a PAF foi feita com agulha de 19G ou agulha de 22G em 74 (53%) dos pacientes e a aquisição tecidual com a agulha ProCore 20G foi feita em 66 (47%) pacientes. Após a análise de todos os dados e baseados nos achados do exame de USE-PAF ou por outros motivos clínicos e radiológicos 69 (49%) pacientes foram submetidos a cirurgia pancreática os 71 (51%) pacientes restantes foram encaminhados para a vigilância com exames de imagem. Todas essas características obtidas pela USE podem ser avaliadas na **tabela 2**.

**Tabela 2.** Características morfológicas das NMs e análise das características de alto risco dos pacientes submetidos a cirurgia e aos que entraram no esquema de vigilância.

<b>Características dos cistos identificadas pela USE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tamanho</b>		
Tamanho médio em cm - (min. – max.)	2,4 (0,4 - 10,5)	
< 3,0 cm	112	80
≥ 4,0 cm	19	14
= 3,1-3,9 cm	9	6
<b>Ducto pancreático principal dilatado &gt; 0,35 cm</b>		
Sim	24	17
Não	116	83
<b>Nódulo mural identificado</b>		
Sim	8	6
Não	132	94
<b>Nódulo mural com Doppler (+)</b>		
Sim	5	4
Não	135	96
<b>Paredes císticas espessadas</b>		
Sim	11	8
Não	129	92
<b>Mudança abrupta do calibre do DPP e atrofia</b>		
Sim	3	2
Não	137	98
<b>Massa sólida periférica</b>		
Sim	12	9
Não	128	91
<b>Nódulos linfáticos periféricos</b>		
Sim	0	0
Não	140	100
<b>Punção com agulha fina</b>		
Número médio de punções (min-max)	1,5	(1-4)
Agulha de 19G e 22G	74	53
Agulha para aquisição tecidual	66	47
<b>Cirurgia</b>		
Sim	69	49
Não	71	51



#### 4.2 DIAGNÓSTICO COMPARATIVO ENTRE A MICROHISTOLOGIA E O DIAGNÓSTICO FINAL

Os resultados foram comparados de acordo com o diagnóstico final obtido através da punção ecoguiada e enviada para McH e diagnóstico final obtido pela cirurgia. Foi possível notar diferenças nos números absolutos, principalmente no diagnóstico de NIMP maligna, onde 5 pacientes apresentaram malignidade no diagnóstico da peça cirúrgica e apenas 1 na McH. E ainda, houver 3 diagnósticos de adenocarcinoma mucinoso na McH contra apenas um no diagnóstico final. Podendo ser melhor avaliados na tabela 3.

**Tabela 3.** Resultado comparativo entre a McH obtida pela USE-PAF e o diagnóstico final obtido pela cirurgia (69) e USE-PAF (71). Em destaque os casos de malignidade identificados.

<b>Diagnóstico</b>	<b>McH</b>	<b>%</b>	<b>Diagnóstico Final</b>	<b>%</b>
NIMP	104	74	91	65
NM	23	17	33	24
NM maligna	6	4	<b>7</b>	5
NIMP maligna	1	1	<b>6</b>	4
NIMP (câncer in situ)	1	1	<b>2</b>	1
Adenocarcinoma mucinoso	3	2	<b>1</b>	1
Inconclusiva	1	1	0	0

#### 4.3 ANÁLISE DA APLICAÇÃO DAS DIRETRIZES AGA-2015, IAP-2017 E DE-2018

Todos os pacientes assintomáticos foram avaliados segundo as recomendações das diretrizes AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018. A Tabela 4, a seguir apresenta os valores de verdadeiro positivo, falso positivo, falso negativo e verdadeiro negativo para as três diretrizes.

**Tabela 4.** Distribuição de VP, FP, FN e VN da diretriz AGA, IAP-2017 e DE-2018.

<b>AGA-2015</b>	<b>Diagnóstico Final</b>		<b>Total</b>
	<i>NM maligna ou AR (+)</i>	<i>NM maligna ou AR (-)</i>	
NM maligna ou AR (+)	<b>16</b>	1	17
NM maligna ou AR (-)	23	<b>100</b>	123
<b>Total</b>	39	101	140
<b>IAP-2017</b>			
NM maligna ou AR (+)	<b>26</b>	24	50
NM maligna ou AR (-)	13	<b>77</b>	90
<b>Total</b>	39	101	140
<b>DE-2018</b>			
NM maligna ou AR (+)	<b>21</b>	4	25

<i>NM maligna ou AR (-)</i>	18	<b>97</b>	115
<b>Total</b>	39	101	140

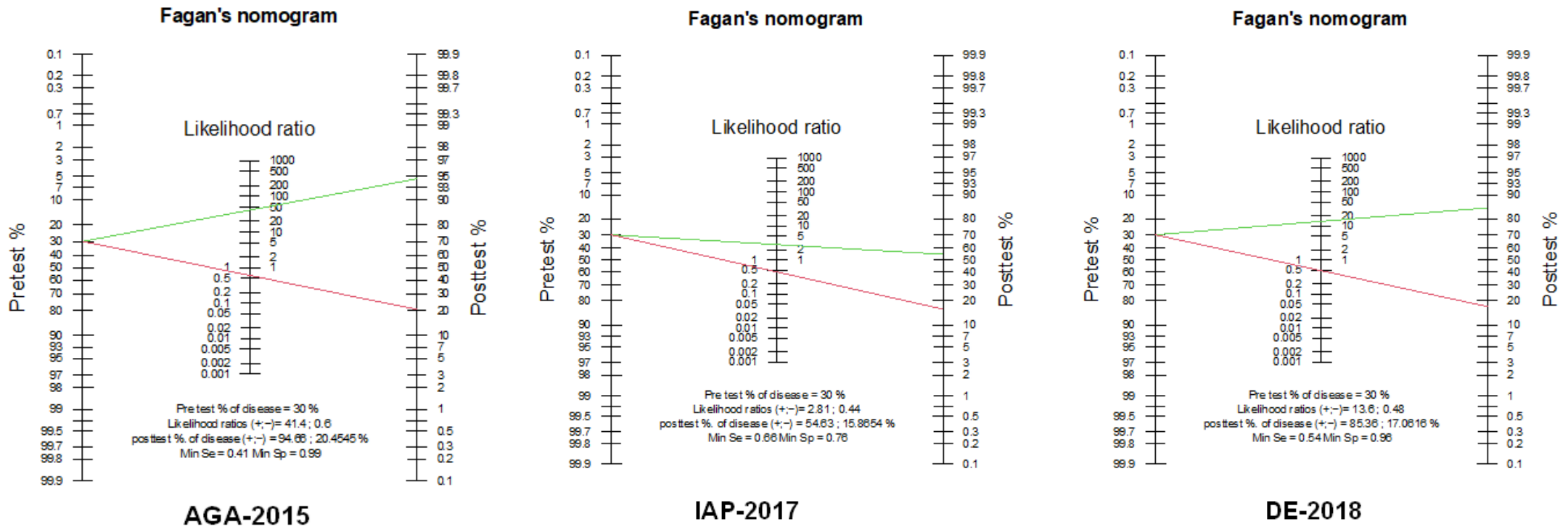
A sensibilidade do IAP-2017 foi significativamente mais alta que a sensibilidade da AGA-2015 ( $p = 0.002$ ) e DE-2018 ( $p = 0.025$ ). A AGA-2015 e DE-2018 apresentaram especificidade semelhantes ( $p = 0.083$ ) e significativamente mais alta do que o protocolo da IAP-2017 ( $p < 0.001$ ). A AGA-2015 e DE-2018 apresentaram valores preditivos positivos semelhantes ( $p = 0.132$ ) e mais altos do que os encontrados no IAP-2017 ( $p < 0.001$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores preditivos negativos entre AGA-2015 e IAP-2017 ( $p = 0.081$ ), AGA-2015 vs DE-2018 ( $p = 0.050$ ) e IAP-2017 vs DE-2018 ( $p = 0.529$ ). A razão de verossimilhança positiva do AGA-2015 foi significativamente mais alta que a razão de verossimilhança positiva do IAP-2017 ( $p = 0.006$ ). A razão de verossimilhança positiva do DE-2018 foi significativamente mais alta que a razão de verossimilhança positiva do IAP-2017 ( $p < 0.001$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre AGA-2015 e DE-2018 ( $p = 0.203$ ). Em relação a razão de verossimilhança negativa, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre AGA-2015 vs IAP-2017 (2017) ( $p = 0.105$ ); AGA-2015 vs DE-2018 ( $p = 0.054$ ) e IAP-2017 vs DE-2018 ( $p = 0.542$ ). Na Tabela 5 estão representados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança positiva e negativa de cada uma das diretrizes.

**Tabela 5.** Valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa para os pacientes assintomáticos analisando-se as três diretrizes.

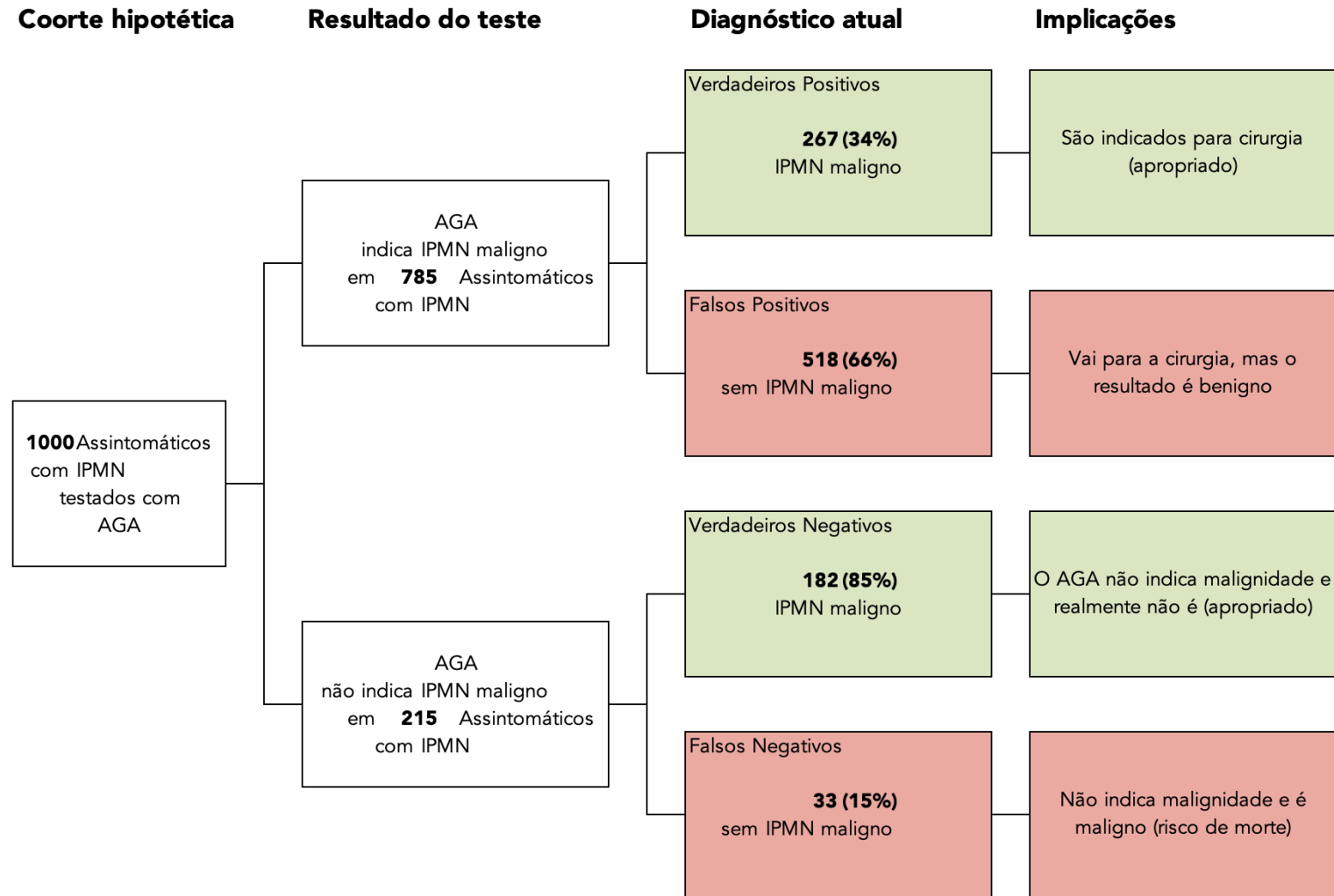
<b>Estatísticas</b>	<b>AGA-2015</b>	<b>IAP-2017</b>	<b>DE-2018</b>
<b>Sensibilidade</b>	0.41 (0.26, 0.56) †‡	0.67 (0.52, 0.81) †‡	0.54 (0.38, 0.69) ‡
<b>Especificidade</b>	0.99 (0.97, 1.00) ‡	0.76 (0.68, 0.85) †‡	0.96 (0.92, 0.99) ‡
<b>VPP</b>	0.94 (0.83, 1.00) ‡	0.52 (0.38, 0.66) †‡	0.84 (0.70, 0.98) ‡
<b>VPN</b>	0.81 (0.74, 0.88)	0.86 (0.78, 0.93)	0.84 (0.78, 0.91)
<b>RV +</b>	41.4 (5.69, 301.9) ‡	2.81 (1.85, 4.24) †‡	13.6 (4.98, 37.1) ‡
<b>RV -</b>	0.60 (0.46, 0.77)	0.44 (0.28, 0.69)	0.48 (0.34, 0.68)

† = diferença em relação a AGA-2015; ‡ = diferença em relação a IAP-2017; †‡ = diferença em relação a DE-2018

**Figura 4.** Nomograma de Fagan ilustrando a probabilidade pós-teste, considerando a prevalência de 30% para pacientes assintomáticos em relação a AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018.



**Figura 5.** Gráfico de teste e consequência para a diretrizes AGA-2015 em pacientes assintomáticos em uma coorte hipotética de 1000 pacientes.



**Figura 6.** Gráfico de teste e consequência para a diretriz IAP-2017 em pacientes assintomáticos em uma coorte hipotética de 1000 pacientes.

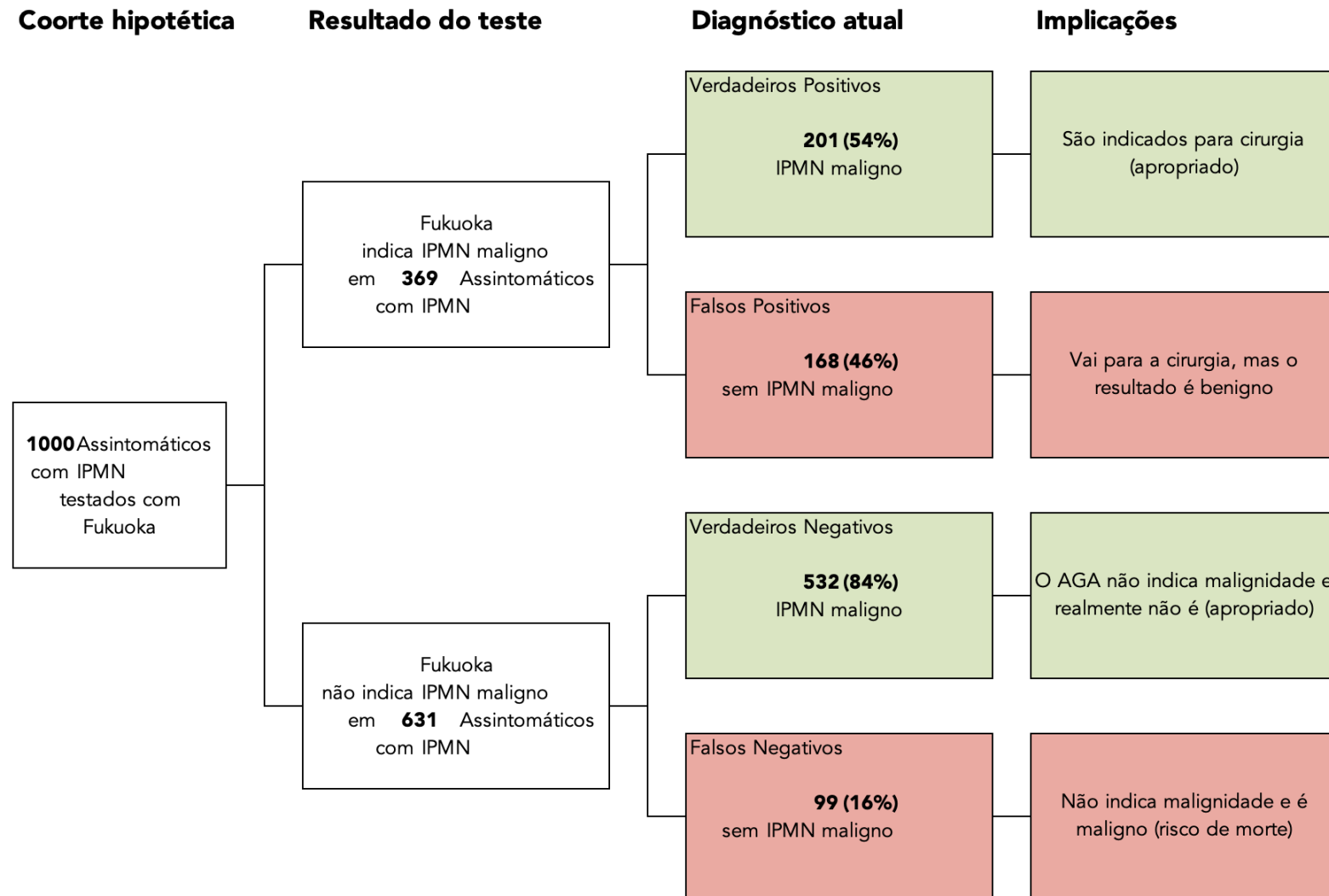
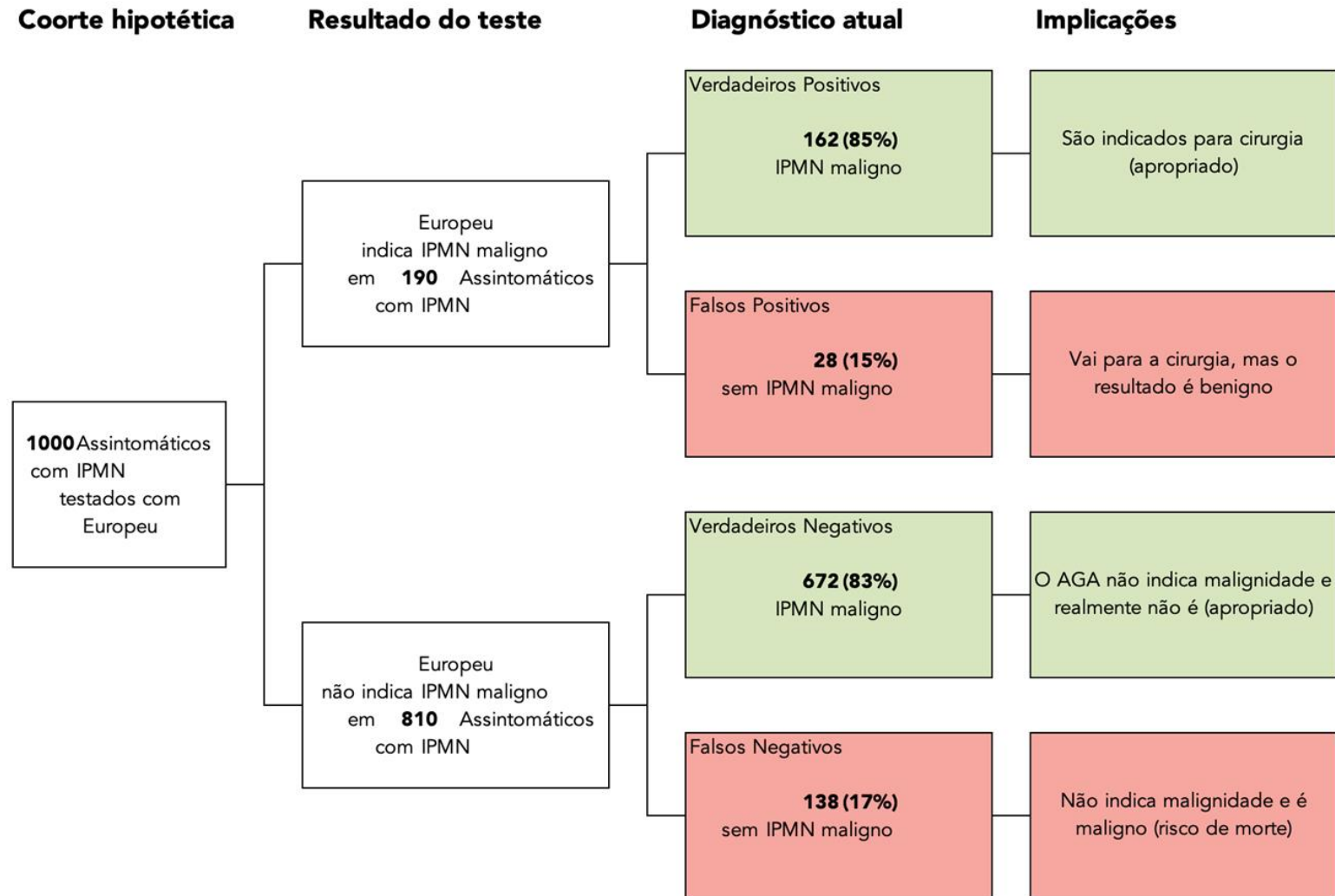


Figura 7. Gráfico de teste e consequência para a diretriz DE-2018 em pacientes assintomáticos em uma coorte hipotética de 1000 pacientes.



## 5 DISCUSSÃO

As LCP apesar de apresentarem baixa incidência, correspondem a muitas indicações de ressecções pancreáticas, sendo observado um aumento na incidência de tumores pancreáticos malignos nos últimos anos<sup>10</sup>. Dentre elas a malignidade ocorre comumente nas NMs. As NIMPs compreendem a maioria das LCPs incidentais<sup>39</sup> e representam um grande desafio para os médicos, por serem lesões precursoras do ADP<sup>40</sup>. Embora o diagnóstico e tratamento das LCPs seja controverso, o avanço da iconografia médica tem permitido a identificação frequente de incidentalomas. Com isso, seu diagnóstico tem sido realizado cada vez mais precocemente, sendo o tamanho médio das lesões identificadas menor que 20 mm<sup>11</sup>. Classificar e determinar a etiologia da LCP, bem como precisar o diagnóstico histopatológico sem a ressecção cirúrgica é um desafio na prática clínica diária. Diferentes tipos de lesões císticas benignas ou malignas podem ser observadas no pâncreas. As mais comuns são as NCS (sabidamente benignas) e NMs, que podem ser benignas ou apresentarem-se com características de malignidade sob análise histológica<sup>23</sup>.

A NIMP é a LCP mais ressecada, caracterizada por segmentos dilatados do DP e/ou de seus DS, cuja parede é recoberta por células secretoras de muco. Essas neoplasias podem ocupar a cabeça do pâncreas ou qualquer parte do órgão<sup>41</sup>. A ressecção completa é recomendada em casos de NIMP-DP, principalmente, em pacientes sintomáticos. Quanto ao NIMP-DS, seu risco de malignidade é menor, sugerindo que a vigilância possa ser suficiente para evitar a perda funcional do pâncreas associada à ressecção cirúrgica<sup>42</sup>. O diagnóstico de uma LCP pode trazer uma sobrecarga emocional aos pacientes, além de assoberbar o sistema de saúde pela necessidade de exames de imagem e endoscópicos, biópsias ou intervenções cirúrgicas. A ansiedade frente ao diagnóstico de lesões malignas (ou potencialmente malignas) é justificável, visto que, diferentemente das lesões císticas em fígado e rim, no pâncreas as NMs com potencial para transformação maligna são mais frequentes<sup>43</sup>, o que requer uma vigilância adequada e monitorada. Intervenções imediatas podem ser invasivas, caras e prejudiciais à saúde do paciente. A melhor estratégia é a identificação precoce de LCP ou da DAG e prever aqueles que poderão desenvolver câncer.

Diagnosticar uma NIMP é fundamental e, felizmente, tem aumentado na última década, devido à obtenção de melhores imagens do pâncreas<sup>5</sup>. Esse tumor

origina-se do DP e apresenta largo espectro em sua histologia, que varia desde DBG, DAG/Cais até o carcinoma invasivo, sendo seu potencial de malignização indiscutível. O diagnóstico por imagem é considerado importante modalidade tanto para detecção como diferenciação das LCPs. Os modernos equipamentos de TC e RM/CPRM fornecem informações detalhadas das LCPs, como a presença de septos, tamanho, localização e comunicação com o DP. Em alguns casos pode-se fornecer dados sobre a presença de nódulos ou vegetação no interior dos cistos. A análise crítica desses fatores é importante para diferenciar, por exemplo, um CAM de uma NIMP<sup>44</sup>, sendo fundamental no prognóstico do paciente. Enquanto a TC e a RM são ferramentas fundamentais para determinar o diagnóstico das LCPs em seu grau de severidade<sup>23</sup>, é de fundamental importância ter o equilíbrio entre os riscos do “overtreatment” cirúrgico ou de se manter uma lesão maligna sob vigilância<sup>8</sup>. Na dúvida durante o diagnóstico, a ultrassonografia endoscópica com uso de punção por agulha fina (USE-PAF) e, em tempo real, a coleta de material para avaliação microhistológica e de marcadores bioquímicos tumorais podem refinar o diagnóstico e permitir a discriminação das lesões<sup>5</sup>, além de considerar a presença de características preocupantes ou estigmas de alto risco para transformação maligna<sup>8</sup>.

Devido as discrepâncias entre as diretrizes em relação as ferramentas para o diagnóstico, esforços têm sido feitos para o desenvolvimento de novas tecnologias para diferenciar NMs das n-NM e identificar lesões de alto risco para malignidade. Estudos randômicos de imagem em corte transversal podem melhorar potencialmente a acurácia preditiva da estratificação de risco primário de LCPs no momento da detecção para orientar os testes invasivos<sup>45</sup>. As abordagens guiadas por USE, como a endomicroscopia confocal a laser e a biópsia por microfórceps com agulha, mostraram boa correlação com os achados histopatológicos e estão evoluindo técnicas para identificar e estratificar a LCPs<sup>46</sup>. Contudo, devido às questões de disponibilidade, custos e treinamentos específicos, o acesso à essas tecnologias ainda está restrito aos centros de atendimento terciário seletivos<sup>47</sup>, podendo ser usadas no gerenciamento de LCPs somente num futuro ainda incerto.

Fatores epidemiológicos também devem ser considerados durante anamnese e diagnóstico. Em geral, a prevalência da NIMP aumenta com a idade, e algumas das lesões são mais propensas a se desenvolver em mulheres ou homens em uma idade e local de apresentação específicos<sup>16</sup>. Vale ressaltar que pode existir um viés de análise em todas as técnicas de imagem (radiológica e endoscópica) sendo



operador-dependente; ademais, essas técnicas se tornam dispendiosas quando realizadas como rotina, além de necessitar de treinamentos intensivos e constantes<sup>48</sup>. Adicionalmente, em uma publicação do *International Consensus Guidelines* foi destacado que o USE-PAF tem um potencial de “semeadura de células malignas”, portanto requer avaliação em centros com relevante experiência nessa técnica juntamente com interpretação citológica<sup>7</sup>. Dessa forma, a interpretação por radiologistas e gastroenterologistas experientes associados a algoritmos que incorporem resultados de marcadores de imagem, bioquímicos e moleculares se tornam relevantes para uma correta avaliação de LCPs<sup>30</sup>. Existem várias diretrizes que são utilizadas no monitoramento das LCPs, e muitas vezes, algumas divergências e controvérsias entre elas podem levar a confusão entre o corpo clínico e, por vezes, a inaccurados diagnósticos. As três diretrizes mais utilizadas são as diretrizes da AGA-2015, IAP-Fukuoka-2017 e a DE-2018. Na ciência médica, as diretrizes devem ser baseadas em evidências (*Evidence-based guidelines*), desenvolvidas de forma multidisciplinar e usando métodos validados para chegar a um consenso. A Classificação de Avaliação de Recomendações, Desenvolvimento e Avaliação (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - GRADE) é uma abordagem importante para classificar a qualidade (ou certeza) da evidência e força de recomendação e agora é considerado o padrão no desenvolvimento de diretrizes<sup>49</sup>. Dentre as diretrizes, existe um consenso de que pacientes com casos de NIMP-DP e NIMP-M e NSP devem ser avaliados para cirurgia. O mesmo é válido para NIMP-DS com estigma de alto risco<sup>8</sup>. Existe também um consenso de que o risco de desenvolvimento de malignidade em NMs com lesões menores que 4 cm é baixo. As diretrizes são concordantes quanto aos casos de NCS onde não se recomenda ressecção ou acompanhamento, exceto quando há sintomas<sup>40</sup>.

O Consenso da IAP-Fukuoka-2017 sugere que na presença de cisto  $\geq 3$  cm, presença de nódulo e/ou vegetação mural  $\geq 5$ mm, espessamento e/ou afilamento da parede, com aumento de volume, DP entre 5 e 9 mm, aumento do nível do CA 19.9, linfadenopatia, taxa de crescimento do cisto  $\geq 5$ mm em 2 anos, mudança abrupta no calibre do DP e atrofia pancreática distal, o paciente deve realizar obrigatoriamente a USE e a PAF caso seja necessária. Embora essa nova diretriz tenha surgido para substituir as anteriores (Sendai 2006 e IAP-Fukuoka-2012), algumas questões ainda permanecem sem respostas quanto ao diagnóstico, tratamento e seguimento das NIMPs e qual o real valor de cada um dos fatores descritos para prever a malignidade.

Vale relatar que a dosagem do CA 19.9 não é recomendada para rastreio populacional de indivíduos assintomáticos<sup>50</sup>.

A AGA, deve ser aplicada exclusivamente em pacientes assintomáticos e que de forma incidental fora identificada uma LCP em algum exame de imagem, tais como: US, TC ou RM/CPRM. Em linhas gerais, essa diretriz sugere que as LCPs com pelo menos 2 características de alto risco, como: tamanho  $\geq 3$  cm, DP dilatado ou a presença de um componente sólido associado, deva ser examinado pela USE-PAF<sup>4,31</sup>.

Recentemente, foi criado um grupo de estudos para atualizar a diretriz Europeia, sendo o consenso mais recente com diretrizes baseadas em evidências. Em dezembro de 2017, o Grupo de Estudo Europeu, após várias reuniões com especialistas estudiosos do pâncreas, membros do comitê de metodologia e líderes dos grupos, publicaram a versão final do consenso<sup>3,4</sup>. A diretriz europeia baseada em evidências sobre LCP visam melhorar o diagnóstico e a gestão deles. As NIMPs foram extensivamente estudadas, já que a conduta diante da NIMP-DS é ainda mais desafiadora. Ficando estabelecido, então, uma divisão para indicações cirúrgicas absolutas e relativas baseado nos achados radiológicos<sup>9</sup>. Em termos de população-alvo, a DE-2018 inclui todos as LCPs, as diretrizes de Fukuoka se concentram principalmente em NIMPs e a AGA inclui todos os LCPs, exceto NIMP-DP<sup>47</sup>.

Contudo, as diretrizes ainda se mostram discordantes sobre a melhor forma de vigilância das NMs, em relação a indicação correta do tratamento cirúrgico ou acompanhamento do paciente, uma vez que o diagnóstico baseado em exames de imagem e endoscópicos não é totalmente confiável<sup>2,3</sup>. Várias razões podem explicar essas discordâncias entre as diferentes diretrizes. A razão mais óbvia é o conhecimento ainda precário do histórico das LCPs e a qualidade das evidências (muitas vezes parciais) que dão suporte às diretrizes. Além do fato de que o foco da decisão se faz baseado nas características do cisto ao invés do paciente e prognóstico final<sup>40</sup>. Todas as diretrizes apoiam a vigilância quando os pacientes não são submetidos à cirurgia. A principal controvérsia e talvez a característica mais intrigante introduzida pelas diretrizes da AGA-2015 é a possibilidade de interromper a vigilância<sup>40,51</sup>, questão ainda que deve ser melhor explorada. Entretanto, muitos esforços têm sido realizados para identificar fatores preditivos de malignidade e evitar indicações de ressecção cirúrgica desnecessária da NIMP-DS. As diretrizes do Consenso Internacional de Fukuoka orientam que, em casos de NM e NIMP, a CPRM

é o melhor método para descrever a aparência de lesões, sendo útil para determinar a comunicação com sistema ductal <sup>52,53</sup>. Esse consenso preconiza que, além da USE determinar resultados semelhantes aos outros métodos para avaliar esses parâmetros, ela também identifica a presença de nódulos e vegetações (preditores de malignidade) e apresenta alta taxa de sensibilidade para o diagnóstico histológico. Ele também sugere que, para investigação de pâncreas procurando DS de pequenas proporções, a CPRM é equivalente à TC<sup>54</sup>.

Outros estudos, contudo, variam bastante nos resultados, apontando a CPRM com uma acurácia entre 40-95% para caracterizar LCP, e demonstrando uma assertividade entre 40-80% para TC <sup>40,55,56</sup>. O USE é considerado útil na avaliação de cistos pancreáticos devido sua resolução quando comparado aos estudos de imagem de corte transversal <sup>57</sup>. Em um estudo foram analisados 36 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica por suspeita de NIMP e foi possível demonstrar que os resultados utilizando USE-PAF, embora não estatisticamente significantes, se mostraram superiores em números absolutos quando comparados a CPRM, chegando a 83% de assertividade quanto ao tipo de NIMP, 92% quanto a localização do segmento pancreático e acurácia de 91,7% no diagnóstico histológico <sup>42</sup>. Diante da importância de diretrizes mais abrangentes e acuradas para um correto seguimento das NIMPs, a validação desses resultados poderá contribuir com dados fidedignos, incentivando explorar melhor o potencial dos diferentes exames diagnósticos para o acompanhamento das LCPs. Nossos resultados analisaram 251 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino (60,7%), com idade média de 62 anos  $\pm$  14 anos. Destes, 55,7% eram assintomáticos, contudo, 27,9% tiveram o diagnóstico de malignidade confirmado pela USE-PAF ou cirurgia. Dentre os pacientes sintomáticos (44,2% do total), o tumor maligno foi diagnosticado em 33,3%. Esses dados se mostram comparáveis a outros estudos mostrando que a porcentagem de pacientes assintomáticos varia de 40 a 75% quando do diagnóstico de LCP, o que se torna um desafio ainda maior para os cirurgiões, sendo portanto comum o diagnóstico incidental <sup>51,58</sup>.

Nosso estudo teve enfoque na análise dos incidentalomas, cujo diagnóstico final revelou 28% com NM maligna ou com sinais de alto risco. Foi avaliada a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, negativo e a razão de verossimilhança das diretrizes de AGA, Fukuoka e Européia e não foi encontrado nenhum estudo similar até o presente momento. Após a aplicação dos critérios da

AGA, Fukuoka e Europeu, numa coorte hipotética com 1000 pacientes, observou-se que NMs detectadas incidentalmente encaminhadas à cirurgia sem necessidade ocorre, em 66%, 46% e 15%, respectivamente. Esses dados revelaram que, mesmo tendo os critérios da AGA uma abordagem notadamente mais conservadora <sup>59</sup>, aproximadamente dois terços dos pacientes seriam submetidos a um “overtreatment”.

Essa abordagem pode ter diversos desdobramentos, como causar estresse indevido ao paciente e família, onerar os sistemas de saúde, gerar questões legais por diagnóstico equivocado ao sistema de saúde ou fontes pagadoras, até consequências mais graves como é o caso de possíveis morbidades decorrentes de procedimentos invasivos de grande porte.

Ressecção cirúrgica de uma LCP, principalmente localizada na cabeça do pâncreas é uma intervenção extremamente complexa com significativa morbimortalidade <sup>47,60</sup>. Dessa forma, o diagnóstico pré-operatório de pacientes que apresentam LCP se torna vital para prevenir procedimentos cirúrgicos desnecessários em casos de lesões benignas, e ainda, ter acurácia para identificar aquelas com pré-malignidade ou malignas, que devem ser tratadas rapidamente <sup>61</sup>.

Intrigantemente, pelas diretriz AGA-2015, 59% dos pacientes observados no nosso estudo deixaram de ser diagnosticados quando NMs malignas estavam presentes. Isso pode ser devido à diretriz AGA-2015 preconizarem que cirurgia só seria recomendada quando há dilatação somente do DP, sem considerar outros sinais e sintomas. Esses dados foram seguidos pela diretriz DE-2018, onde 46,1% das NMs malignas deixaram de ser identificadas e finalmente Fukuoka-2017 com o índice de 33,3%.

Um outro estudo demonstra índices inferiores de um diagnóstico possivelmente falso negativo, onde apenas 12% com DAG ou lesões malignas puderam ter sido negligenciados segundo as diretrizes da AGA-2015, comparado com nenhum pelas diretrizes IAP-2017 ou DE-2018. E ainda, um menor número de pacientes seriam submetidos a cirurgia desnecessariamente, sendo que os diagnósticos pre-operatórios (diferenciando os pacientes com lesões benignas ou pre-malignas/malignas) estavam corretos em 86% dos pacientes observados seguindo as mesmas diretrizes.

Sabe-se que a NIMP tem potencial maligno e os parâmetros indicativos de malignidade através da USE são: o comprometimento do DP, seu diâmetro < 5 mm, LCP > 30 mm, presença de nódulos murais, existência de componente tissular

desenvolvido a partir de uma LCP e a presença de nódulos linfáticos. A ressecção completa é recomendada, especialmente para a NIMP-DP, e principalmente, em vigência de sintomas. O risco de malignidade da NIMP-DS é menor, o que sugere que a vigilância possa ser suficiente para evitar a perda funcional do pâncreas associada à ressecção cirúrgica<sup>62</sup>. Outros estudos mostram que a malignidade surge em média em 33% das NMs, 61,6% das NIMP-DP, mas em apenas 3% das NCS<sup>7,63,64</sup>.

A USE oferece uma importante ferramenta diagnóstica através da combinação de imagem e PAF<sup>12</sup>. Essa ferramenta, embora possa inicialmente trazer um custo-benefício alto como primeiro teste ou para vigilância de cistos únicos ou múltiplos <1cm em pacientes assintomáticos, é um exame considerado útil no diagnóstico diferencial das LCPs, no diagnóstico de envolvimento do DP em NIMPs, assim como na estratificação de riscos<sup>40,57</sup>. Um estudo multicêntrico sugeriu que a aplicação de USE sozinho para visualizar e detalhar as características de cistos pancreáticos teve uma acurácia de somente 50%<sup>12</sup>. Entretanto, a USE-PAF, mostrou uma sensibilidade e especificidade de 91 e 94% respectivamente, demonstrando claramente sua eficácia em neoplasias sólidas pancreáticas<sup>65,66</sup>. Contudo, ainda não se pode concluir da mesma forma quando se trata de LCPs, sendo que ainda se encontra uma alta variabilidade nos resultados publicados<sup>61</sup>.

Essas variabilidades, demonstram ser menores quando em estudos prospectivos com tempo de observação maiores que 36 meses, e quando combinados à análises citológicas e de biomarcadores. Um estudo identificou que essa ferramenta associada aos marcadores K-ras combinado com antígeno carcinoembrionário CEA > 192 ng/ml [conforme previsto pela *Cooperative Pancreatic Cyst Study*<sup>12</sup>], teve a sensibilidade de 100% no diagnóstico, sendo um bom preditor das NMs<sup>67</sup>.

Nossos resultados basearam-se nas características do cisto obtidas pela USE-PAF, análise do fluido e McH da parede mostrando que os valores de CEA > 192, isoladamente, não foram significativos de malignidade. Apenas um paciente assintomático com CEA >50.000 ng/ml, mas também com cisto > 50 mm de diâmetro com resultado de adenocarcinoma bem diferenciado de pâncreas. Em geral, nossos dados demonstraram que USE-PAF, quando associado a outros métodos analíticos é uma ferramenta muito útil para a correta identificação de uma NM.

Em nossas análises, a diretriz da AGA-2015 mostrou maior especificidade quando comparada as demais. Entretanto a de Fukuoka-2017 foi a que apresentou melhor sensibilidade. Para encaminhar a cirurgia, todas as diretrizes demonstraram

ter sensibilidades modestas, mas a DE-2018 e AGA-2015 tem melhor especificidade e todas perderam uma porcentagem semelhante de lesões malignas. As orientações da DE-2018 mostraram ser a mais acurada para serem aplicadas em pacientes assintomáticos com NMs após o diagnóstico obtido pela USE-PAF. Mas a pergunta que fica é qual a “margem de segurança” ou “erro diagnóstico” aceitáveis, tanto para que lesões displásicas ou malignas sejam omitidas durante um diagnóstico, quanto para cirurgias desnecessárias? Algumas questões como essa talvez levem um bom tempo para serem respondidas. Talvez mais protocolos multicêntricos de rastreamento observando critérios de seleção para um diagnóstico mais assertivo e menor “overtreatment” possam ser estabelecidos.

Um aspecto importante das diretrizes é considerar a avaliação sistemática da evidência clínica, mas também as implicações sociodemográficas, incluindo o custo do tratamento, além das variabilidades étnicas. Portanto, estudos realizados em centros de referência nacionais, onde se observariam os dados epidemiológicos locais, com equipes multidisciplinares envolvendo cirurgiões, radiologistas, oncologistas e gastroenterologistas experientes seriam um bom começo para que se desenvolva projetos nacionais de cooperação com diretrizes mundiais. Assim, as indicações cirúrgicas, poderiam ser desenvolvidas de forma mais eficaz e um melhor prognóstico poderia ser oferecido aos pacientes, evitando tanto o “overtreatment” quanto um desfecho indesejado de malignidade.

Uma outra abordagem, não menos importante, seria o valor da prevenção primária com políticas de saúde locais que objetivem reduzir os índices de sedentarismo, tabagismo, distúrbios alimentares e obesidade, que são fatores relevantes, porém controláveis, na fisiopatologia de lesões cancerosas.

Nosso estudo se mostrou relevante dentro do campo de pesquisa proposto, contudo, não deixa de apresentar limitações. Questão crítica seria a análise molecular e imuno-histoquímicas, por exemplo, para identificar a expressão de MUC1, MUC2 e MUC6 compondo o perfil molecular epitelial para a previsão da malignidade. A análise do fluido cístico e a microhistologia da parede mostrando que os valores elevados do CEA não foram significativos para o diagnóstico de malignidade, tornando nossos resultados melhores ao nos basearmos na análise morfológica dos LCP sem o respaldo molecular e histopatológico da peça por completo. Idealmente, a acurácia diagnóstica das NMs deve ser baseada numa combinação de duas ou mais variáveis<sup>30</sup>. Na análise estatística, testes amplamente aplicados foram utilizados em

pesquisas de rastreamento e diagnóstico de indivíduos assintomáticos, porém, como em todos os dados que usam probabilidades, não se leva em consideração nenhuma característica específica e individual do paciente em questão, haja vista serem dados da média da população. Além disso, nosso estudo, por ter sido realizado em um único centro, pode-se inferir, que a prática local de gerenciamento e de padrões de referência local possa também ser um fator limitante do estudo. O ideal seria realizarmos estudos multicêntricos e prospectivos, preferencialmente em vários centros terciários brasileiros que se unissem para estudar esse grupo de pacientes, para que então fosse comparado com centros internacionais tendo um estudo multicêntrico e multicultural de pacientes com LCPs.

Diante da relevância científica e clínica de um acurado seguimento nos casos de NIMP, a perspectiva de mais estudos baseados em evidências, com um consenso metodológico para evitar as idiosincrasias individuais, devem ser encorajados para validar a aplicabilidade do USE-PAF na detecção e diagnóstico das LCP. Coletivamente, estes estudos poderão compor diretrizes confiáveis como prioridade fundamental na promoção da saúde, com o objetivo de alcançar uma maior acurácia diagnóstica e acompanhamento das neoplasias císticas pancreáticas.

Na opinião dos autores, a realização da USE-PAF, na dúvida diagnóstica dos exames de imagem convencionais como a US, TC e RM/CPRM, antes mesmo da aplicabilidade das diretrizes, parece ser uma conduta adequada no manejo das LCPs com diagnóstico duvidoso pelos exames de imagem, pois permite evitar cirurgias desnecessárias.

## **6 CONCLUSÃO**

Este estudo concluiu que a DE-2018 europeia mostrou-se mais precisa para ser utilizada em pacientes com neoplasia mucinosa assintomática após o diagnóstico obtido pela USE-PAF.



## REFERÊNCIAS

1. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2079–84.
2. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology*. 2002 ;223(2):547–53
3. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):703–11.
4. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):819–22.
5. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LFP, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3112–6.
6. Ge P, Muthusamy V, Gaddam S, Jaiyeola D-M, Kim S, Sedarat A, et al. Evaluation of the 2015 AGA guidelines on pancreatic cystic neoplasms in a large surgically confirmed multicenter cohort. *Endosc Int open*. 2017;5(3):E201–8.
7. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183–97.
8. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017; 17(5):738–53.
9. Del Chiaro M, Segersvärd R, Löhr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol [Internet]*. 2014; 20(34):12118–31.
10. Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015; 9(5):571–89.
11. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo R, Fong Y, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg [Internet]*. 201; 212(4):590–600.
12. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of Pancreatic Cystic Neoplasms: A Report of the Cooperative Pancreatic Cyst Study. *Gastroenterology*. 2004; 126(5):1330–6.
13. Cizginer S, Turner B, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas*. 2011; 40(7):1024–8.

14. Wang W, Zhang L, Chen L, Wei J, Sun Q, Xie Q, Zhou X, Zhou D, Huang P, Yang Q, Xie H, Zhou L, Zheng S. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015; 3(1):43-50.
15. Kim JR, Jang JY, Kang MJ, Park T, Lee SY, Jung W, et al. Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22(9):699–707.
16. Laurent L, Vullierme MP, Rebours V, Maire F, Hentic O, Francoz C, et al. Estimation of the prevalence of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in the French population through patients waiting for liver transplantation. *United Eur Gastroenterol J.* 2017; 5(4):499–503.
17. Castellano-Megías VM, Andrés CI, López-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol [Internet].* 2014; 6(9):311.
18. Barreiro P, Pinto-Marques P, Chagas C, Couto G, Ramos S, Brito MJ, et al. Neoplasia mucinosa papilar intraductal do ducto principal e dos ductos secundários pancreáticos: a propósito de 2 casos clínicos. *GE J Port Gastreenterologia.* 2012; 19(6):312–7.
19. Tan MC, Basturk O, Brannon AR, Bhanot U, Scott SN, Bouvier N, et al. GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2015; 220(5):845-854.e1.
20. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.* 2005; 447(5):794–9.
21. Pittman ME, Rao R, Hruban RH. Classification, Morphology, Molecular Pathogenesis, and Outcome of Premalignant Lesions of the Pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141(12):1606–14.
22. Chadwick B, Willmore-Payne C, Tripp S, Layfield LJ, Hirschowitz S, Holden J. Histologic, immunohistochemical, and molecular classification of 52 IPMNs of the pancreas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009; 17(1):31–9.
23. Sahani D V., Kadavigere R, Saokar A, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics.* 2005; 25(6):1471–84.
24. Kim SY, Lee JM, Kim SH, Shin KS, Kim YJ, An SK, et al. Macrocystic neoplasms of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(5):1192–8.
25. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H, Takao S, Aikou T, Hamada N, Yonezawa S, Nakajo M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison

- of helical CT and MR imaging. *Acta Radiol.* 2003; 44(5):464-71.
26. Abraham AS, Simon B, Eapen A, Sathyakumar K, Chandramohan A, Raju RS, et al. Role of Cross-sectional Imaging (CT/MRI) in Characterization and Distinguishing Benign from Malignant/Potentially Malignant Cystic Lesions of Pancreas. *J Clin Imaging Sci.* 2020; 16; 10:28.
  27. Sarno A, Tedesco G, De Robertis R, Marchegiani G, Salvia R, D'Onofrio M. Pancreatic cystic neoplasm diagnosis: Role of imaging. *Endosc Ultrasound.* 2018; 7(5):297.
  28. Raman Muthusamy V, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi K V, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE. *Gastrointest Endosc.* 2016; 84(1):1-9.
  29. Early D, Acosta R, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker G, Evans J, et al. Adverse events associated with EUS and EUS with FNA. *YMGE.* 2013; 77:839–43.
  30. Al-Haddad M, Dewitt J, Sherman S, Schmidt CM, Leblanc JK, McHenry L, et al. Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2014; 79(1):79–87.
  31. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015; 148(4):824-848.
  32. Marie Lennon A, Ahuja N, Wolfgang CL. AGA Guidelines for the Management of Pancreatic Cysts. 2015; 143(3):825
  33. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, Ahrens WA, Krishnan Unni K, Que FG. Incidence, Prevalence, and Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984-2005 A Population Study. *Pancreas.* 2008;37(2):139–44.
  34. Jang J-Y, Park T, Lee S, Kang MJ, Lee SY, Lee KB, et al. Validation of international consensus guidelines for the resection of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms. 2014; 101(6): 686-92
  35. Woo YS, Lee KT. Clinical Approach to Incidental Pancreatic Cystic Neoplasm in Outpatient Clinics. *Korean J Gastroenterol.* 2017; 70(1):13–20.
  36. Konings ICAW, Harinck F, Poley JW, Aalfs CM, Van Rens A, Krak NC, et al. Prevalence and Progression of Pancreatic Cystic Precursor Lesions Differ Between Groups at High Risk of Developing Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2017; 46(1):28–34.
  37. Stock C, Hielscher T, Discacciati A. “DTComPair: comparison of binary diagnostic tests in a paired study design.” R package, version 1.2.2. 2023 URL: <https://CRAN.R-project.org/package=DTComPair>
  38. Whiting P, Davenport C. Understanding test accuracy research: a test consequence graphic. *Diagnostic Progn Res* 2018; 2(1):1–5.

39. Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, et al. Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. *Pancreas*. 2013;42(5):883–8.
40. Vilas-Boas F, Macedo G. Management Guidelines for Pancreatic Cystic Lesions: Should we Adopt or Adapt the Current Roadmaps? *J Gastrointest Liver Dis*. 2019; 28(4):495–501.
41. Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29(2):155–61.
42. Costa DAPD, Guerra JG, Goldman SM, Kemp R, Santos JS, Ardengh JC, et al. Análise comparativa entre colangiopancreatossônância magnética (CPRM) e punção ecoguiada com agulha fina (EPAAF) para diagnóstico e seguimento das neoplasias intraductais mucinosas papilíferas pancreáticas. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2019; 32(4):e1471.
43. Lee LS. Incidental Cystic Lesions in the Pancreas: Resect? EUS? Follow? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014; 12(3):333–49.
44. Ardengh JC, Goldman SM, de Lima-Filho ÉR. Current role of imaging methods in the diagnosis of cystic solid pancreas neoplasms: part II. *Rev Col Bras Cir*. 2011; 38(2):133–8.
45. Xie H, Ma S, Guo X, Zhang X, Wang X. Preoperative differentiation of pancreatic mucinous cystic neoplasm from macrocystic serous cystic adenoma using radiomics: Preliminary findings and comparison with radiological model. *Eur J Radiol*. 2020; 122:108747.
46. Facciorusso A, Buccino VR, Sacco R. Needle-based confocal laser endomicroscopy in pancreatic cysts: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 32(9):1084–90.
47. Ardesna DR, Cao T, Rodgers B, Onongaya C, Jones D, Chen W, et al. Recent advances in the diagnostic evaluation of pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(6):624.
48. Eloubeidi MA, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(6):700–8.
49. Cooke CR, Gould MK. Advancing clinical practice and policy through guidelines: the role of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(9):910–4.
50. Capurso G, Signoretti M, Valente R, Arnelo U, Lohr M, Poley JW, Delle Fave G, Del Chiaro M. Methods and outcomes of screening for pancreatic adenocarcinoma in high-risk individuals. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(9):833–42.
51. Nunes GM, Papacosta NG, Moura JS, Santos OJ dos. Manejo de lesões císticas pancreáticas: Uma revisão narrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2020; 12(7):e3180–e3180.

52. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy*. 1995; 27(2):171–7.
53. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997; 112(4):1087–95.
54. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2006; 6(1–2):17–32.
55. Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernández-Del Castillo C, Hahn P, Sahani D V. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 193(3):722–31.
56. Jang DK, Song BJ, Ryu JK, Chung KH, Lee BS, Park JK, et al. Preoperative Diagnosis of Pancreatic Cystic Lesions: The Accuracy of Endoscopic Ultrasound and Cross-Sectional Imaging. *Pancreas*. 2015; 44(8):1329–33.
57. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, Brugge WR, Faigel DO, Gress FG, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58(1):59–64.
58. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-Del-Castillo C, Hawes RH, et al. Primary cystic neoplasms of the pancreas: Neoplastic disorders of emerging importance - Current state-of-the-art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7(3):417–28.
59. Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Engelbrecht MR, Rauws EA, et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*. 2017; 85(5):1025–31.
60. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(8):2126–35.
61. Thornton GD, McPhail MJW, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2013; 13(1):48–57.
62. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(1):101–9.
63. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23(11):1320–7.

64. Strobel O, Z'graggen K, Schmitz-Winnenthal FH, Friess H, Kappeler A, Zimmermann A, et al. Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion*. 2003; 68(1):24–33.
65. DeWitt J, McGreevy K, Sherman S, LeBlanc J. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67(4):610–9.
66. Hewitt MJ, McPhail MJW, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75(2):319–31.
67. Sawhney MS, Devarajan S, O'Farrel P, Cury MS, Kundu R, Vollmer CM, et al. Comparison of carcinoembryonic antigen and molecular analysis in pancreatic cyst fluid. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(6):1106–10.
68. Vakil N. Editorial: consensus guidelines: method or madness? *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(2):225–7.

## ANEXO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** DESEMPENHO DAS DIRETRIZES AGA, EUROPEIA E FUKUOKA EM PACIENTES COM INCIDENTALOMAS CÍSTICOS MUCINOSOS SUBMETIDOS ANTES DE SUA APLICAÇÃO À ECOENDOSCOPIA COM PUNÇÃO POR AGULHA FINA

**Pesquisador:** Debora Azeredo de Castro Pacheco

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 65594422.3.0000.0103

**Instituição Proponente:** INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.804.764

**Apresentação do Projeto:**

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2037039.pdf submetido em 28 de novembro de 2022.

Trata-se de um estudo retrospectivo, unicêntrico, com coleta de dados de pacientes com NMs assintomáticos, no período de abril de 2015 a dezembro de 2021. O estudo incluirá pacientes que foram submetidos antes da aplicação dos guidelines a uma USE-PAF. A seleção dos pacientes para a realização da USEPAF será analisada pela presença de imagem duvidosa quanto ao diagnóstico da LCP ou a identificação de sinais preocupantes, conforme definido pelas diretrizes, pela TC, Rm/CPRM e USE. Após o diagnóstico classificatório obtido pela Mch (microhistologia) do material obtido através da USE-PAF.

O estudo visa aplicar critérios de cada uma das diretrizes para identificar em pacientes assintomáticos com NMs aqueles com câncer ou com alto risco e após comparar os resultados de cada um dos guidelines aplicados a coorte.

O estudo será realizado no Departamento de Endoscopia do Hospital Moriah, em São Paulo. Para a normatização deste trabalho, aplicaram-se as Normas do Manual Prático de Normalização para Trabalhos Acadêmicos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

Critérios de inclusão são os pacientes assintomáticos com diagnóstico de neoplasia mucinosa (NM) obtida pela USE-PAF de material enviado a microhistologia(Mch) e aqueles operados com Mch (-)

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770  
 Bairro: Bigonilho CEP: 80.730-000  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.efica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA  
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.804.764

para a presença de NM, que foram encaminhados para a cirurgia e tiveram a lesão cística ressecada e enviada para análise histológica, para posterior aplicabilidade das diretrizes.

Os critérios de exclusão: diagnóstico final que não foi de NM, os com lesões císticas sintomáticas, os não operados, e aqueles submetidos apenas a USE.

**Metodologia de Análise de Dados:**

Para a análise estatística será utilizado o pacote DTComPair, implementados no programa R (versão 4.2 para Mac iOS) para calcular e comparar as sensibilidades, especificidades, valores preditivos positivos, valores preditivos negativos, razão de verossimilhança positiva e negativa dos testes AGA, Europeu e Fukuoka para prever a malignidade no diagnóstico final. Para complementar as análises e facilitar a interpretação dos resultados, o trabalho pretende utilizar gráficos de consequência do teste considerando uma coorte hipotética de 1000 casos.

Tamanho da Amostra: 255

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO**

Comparar a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e desempenho dessas diretrizes em pacientes assintomáticos com lesões císticas pancreáticas (LCPs), após o diagnóstico obtido pela USE-PAF.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Por se tratar de um estudo retrospectivo, só haverá coleta de dados em prontuários, onde a pesquisadora compromete-se a manter sigilo dos dados coletados

**Benefícios:**

Buscar melhor estratégia diagnóstica diante das lesões císticas pancreáticas, para evitar tratamento cirúrgicos desnecessários, reduzindo a morbimortalidades dessas lesões.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto apresentado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, como requisito para continuidade da pesquisa de doutorado do Programa de

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770  
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br





Continuação do Parecer: 5.804.764

Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná / Instituto de Pesquisas Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Issamu Tabushi

Co-orientador: José Celso Ardengh

Coordenador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Dispensa de TCLE justificada e aceita conforme delineamento proposto.

Foram apresentadas as autorizações institucionais para o acesso aos prontuários.

**Recomendações:**

Ver

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Considerações Finais a Critério do CEP

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e suas complementares. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná –CEP/FEMPAR, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA:**

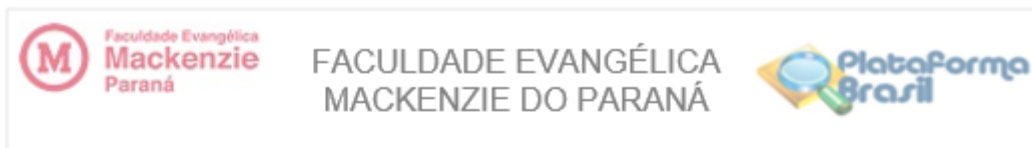
Cabe ao pesquisador a responsabilidade de desenvolver o projeto de pesquisa conforme delineado, apresentado e aprovado neste parecer consubstanciado, atendendo as resoluções vigentes e suas complementares, em especial a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e a Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016.

Toda modificação ao projeto original, deve ser encaminhada pela Plataforma Brasil através da submissão de EMENDA, com a descrição completa e a devida justificativa das alterações, para a análise e emissão de parecer do Sistema CEP/CONEP.

**RELATÓRIOS:**

A partir da data de emissão do parecer de aprovação, deve ser encaminhada pela Plataforma Brasil através da submissão de NOTIFICAÇÃO, os relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa,

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770  
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 5.804.764

bem como informações relativas ao cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Ao término da pesquisa, o pesquisador responsável deve encaminhar o relatório final com os resultados e a conclusão do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

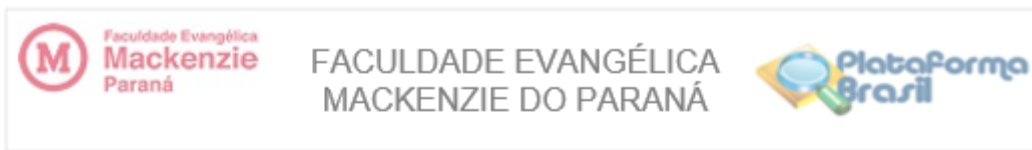
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_2037039.pdf	28/11/2022 21:57:07		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDEBORAok.pdf	28/11/2022 21:53:59	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	16/11/2022 17:40:28	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
Outros	Artigo2.pdf	11/11/2022 12:52:48	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
Outros	Artigo3.pdf	11/11/2022 12:45:17	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
Outros	Artigo1.pdf	11/11/2022 12:31:13	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromisso.pdf	11/11/2022 12:17:28	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	11/11/2022 12:16:47	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodemanipulacaodedados.pdf	11/11/2022 12:16:19	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodeautorizacao.pdf	11/11/2022 12:16:09	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AusenciaTCLE.pdf	11/11/2022 11:31:57	Debora Azeredo de Castro Pacheco	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770  
 Bairro: Bigorinho CEP: 80.730-000  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 5.804.764

**Não**

CURITIBA, 09 de Dezembro de 2022

---

**Assinado por:**  
**ANA CRISTINA LIRA SOBRAL**  
**(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770  
Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: [comite.etica@fepar.edu.br](mailto:comite.etica@fepar.edu.br)