

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

EFICÁCIA DAS DIRETRIZES AGA, FUKUOKA E EUROPÉIA NO MANUSEIO DOS INCIDENTALOMAS MUCINOSOS DO PÂNCREAS ANALISADAS PREVIAMENTE À REALIZAÇÃO DA ULTRASSONOGRRAFIA ENDOSCÓPICA COM PUNÇÃO POR AGULHA FINA

Débora Azeredo de Castro Pacheco, Fernando Issamu Tabushi, José Celso Ardengh , Paulo Afonso Nunes Nassif, Luiz Martins Collaço

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.7736>

Submetido em: 2023-12-18

Postado em: 2023-12-18 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o endosso de:

Osvaldo Malafaia (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>)

EFICÁCIA DAS DIRETRIZES AGA, FUKUOKA E EUROPÉIA NO MANUSEIO DOS INCIDENTALOMAS MUCINOSOS DO PÂNCREAS ANALISADAS PREVIAMENTE À REALIZAÇÃO DA ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA COM PUNÇÃO POR AGULHA FINA

EFFECTIVENESS OF AGA, FUKUOKA AND EUROPEAN GUIDELINES IN THE MANAGEMENT OF INCIDENTALOMAS OF THE PANCREAS ANALYZED PRIOR TO PERFORMING ENDOSCOPIC ULTRASOUND WITH FINE NEEDLE PUNCTURE

Débora Azeredo de Castro Pacheco¹, Fernando Issamu Tabushi²,
José Celso Ardengh^{1,3,4}, Paulo Afonso Nunes Nassif², Luiz Martins Collaço²

Afiliação dos autores:¹Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Moriah, São Paulo, SP, Brasil; ²Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; ³Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil; ⁴Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

ORCID

Débora Azeredo de Castro Pacheco - <https://orcid.org/0000-0002-4637-8266>

Fernando Issamu Tabushi - <https://orcid.org/0000-0002-3150-2164>

José Celso Ardengh - <https://orcid.org/0000-0002-5932-2499>

Paulo Afonso Nunes Nassif - <https://orcid.org/0000-0002-1752-5837>

Luiz Martins Collaço - <https://orcid.org/0000-0002-3215-1650>

Correspondência:

Débora Azeredo de Castro Pacheco

Email: de_pacheco@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Contribuição dos autores

Conceituação: Débora Azeredo de Castro Pacheco

Análise formal: José Celso Ardengh

Investigação: Débora Azeredo de Castro Pacheco

Metodologia: Fernando Issamu Tabushi

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

RESUMO - Introdução: Consensos internacionais, são 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, contudo sem confirmação histológica. **Objetivo:** Comparar o desempenho e os resultados das diretrizes internacionais em neoplasia mucinosa incidental após diagnóstico obtido pela punção com agulha fina guiada por ultrassom endoscópico (USE-PAF).

Métodos: Estudo unicêntrico com coleta prospectiva de dados de pacientes assintomáticos com a doença submetidos a USE-PAF. A seleção apropriada da coorte incluiu imagens ambíguas quanto a esse diagnóstico ou a presença e/ou desenvolvimento de outras características preocupantes, conforme definido pelas diretrizes internacionais. Após análise microhistológica do material obtido, cada um dos critérios das diretrizes foi aplicado para identificar câncer entre os pacientes com a doença. **Resultados:** 251 pacientes tiveram o diagnóstico confirmado pela USE-PAF ou procedimento cirúrgico. A maioria era assintomática. O diagnóstico final revelou 27,8% (n=39) com doença maligna ou sinais de alto risco.. Após aplicação dos critérios AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018, observou-se que os detectados incidentalmente foram encaminhados para cirurgia desnecessariamente. Essas diretrizes não identificaram doença maligna e de alto risco em 59%, 33,3% e 46,1%, respectivamente às diretrizes. **Conclusão:** A DE-2018 europeia mostrou-se mais precisa para ser utilizada em pacientes com neoplasia mucinosa incidental assintomática após o diagnóstico obtido pela USE-PAF.

PALAVRAS-CHAVE - Neoplasia cística mucinosa. Neoplasias intraductais pancreáticas. Ultrassonografia endoscópica. Aspiração por agulha fina.

ABSTRACT - Introduction: International consensus guidelines are commonly used to identify patients at high risk of developing cancer or with cancer. Its applicability, however, is based on investigation through imaging tests, however without histological confirmation. **Objective:** To compare the performance and results of international guidelines in incidental mucinous neoplasia after diagnosis obtained by endoscopic ultrasound-guided fine needle puncture (EUS-PAF). **Methods:** Single-center study with prospective collection of data from asymptomatic patients with the disease who underwent EUS-PAF. Appropriate cohort selection included images that were ambiguous regarding this diagnosis or the presence and/or development of other worrisome features as defined by international guidelines. After microhistological analysis of the material obtained, each of the guideline criteria was applied to identify cancer among patients with the disease. **Results:** 251 patients had the diagnosis confirmed by EUS-PAF or surgical procedure. The majority were asymptomatic. The final diagnosis revealed 27.8% (n=39) with malignant disease or high-risk signs. After applying the AGA-2015, IAP-2017 and DE-2018 criteria, it was observed that those detected incidentally were referred for surgery unnecessarily. These guidelines did not identify malignant and high-risk disease in 59%, 33.3% and 46.1%, respectively. **Conclusion:** The European DE-2018 proved to be more accurate for use in patients with asymptomatic incidental mucinous neoplasia after the diagnosis obtained by EUS-PAF.

KEYWORDS: Neoplasms, cystic mucinous. Pancreatic intraductal neoplasms. Endoscopic ultrasonography. Fine needle aspiration.

INTRODUÇÃO

As lesões císticas pancreáticas (LCP) são comuns, com incidência de aproximadamente 20% na população geral.^{1,2} Não são exclusivamente benignas, e pelo risco de malignização das neoplasias mucinosas (NM), é necessária adequada vigilância. Existem 3 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.^{3,4}

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 à indicação precisa do tratamento cirúrgico ou seguimento.

As LCPs geralmente dividem-se em 2 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 - neoplasias sólidas, adenocarcinoma ductal cístico, neoplasia sólida pseudopapilar (NSP) e tumores neuroendócrinos pancreáticos císticos (TNE-cp). As primárias são as mais comuns se comparadas às 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 conduta⁴.

Ademais, caracterizar e diferenciar adequadamente as LCPs é 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.⁵ 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 consequente 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 esteatorreia. Morfologicamente, 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 à 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 3 diretrizes mais comumente utilizadas na prática clínica diária, a saber: AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018.

A diretriz AGA^{4,6} deve ser aplicada exclusivamente em pacientes assintomáticos, e que, de forma incidental, fora identificada LCP em algum exame de imagem, tais como: ultrassom abdominal (US), tomografia computadorizada (TC) ou 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 ≥ 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^{7,8} sugere que o paciente deve realizar USE obrigatoriamente e a PAF caso seja necessária nos seguintes casos: na presença de cisto ≥ 3 cm, presença de nódulo e/ou vegetação mural ≥ 5 mm, espessamento e/ou afilamento da parede, com aumento de volume, DPP entre 5-9 mm, aumento do nível do CA 19.9, linfadenopatia, taxa de crescimento do cisto ≥ 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)^{3,9} 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 ≥ 5 mm, DPP ≥ 10 mm, presença de displasia de alto grau ou câncer obtido através da análise microhistológica 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 ≥ 4 cm, nódulo mural com espessamento ≥ 5 mm em 1 ano, história de pancreatite aguda prévia relacionada a NIMP, diagnóstico de diabetes melito com início recente, crescimento rápido do tamanho do cisto e 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.

O objetivo deste estudo foi 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.

MÉTODO

Desenho do estudo

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil – CAAE nº. 65594422.30000.0103. É 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 USE-PAF. A seleção 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 análise microhistológica do material obtido

através da USE-PAF, aplicou-se 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 compararam-se os resultados de cada guideline aplicados à coorte.

Este estudo foi realizado no Departamento de Endoscopia do Hospital MORIAH, em São Paulo, SP, Brasil, juntamente com o Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil e o Instituto de Pesquisas Médicas, Hospital Universitário Mackenzie de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Foram incluídos os pacientes assintomáticos com diagnóstico de neoplasia mucinosa (NM) obtida pela USE-PAF cujo material foi enviado para microhistologia, e aqueles operados com ela negativa para a presença de NM foram encaminhados para procedimento cirúrgico e tiveram a lesão cística ressecada, enviada para análise histológica e posterior aplicação 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.

Variáveis analisadas

Foram elas: gênero e idade, características do cisto na RM/CPRM, tamanho do cisto, número de cistos, localização, nódulo mural, parede espessa, tamanho máximo do DPP, e linfadenopatia. As características e aspectos do cisto na USE foram avaliadas pelo tamanho, multiplicidade, localização, nódulo mural, parede espessa, tamanho máximo de ducto pancreático principal, análise de fluido de cisto, citologia, amilase, CEA, análise de mutação de DNA. Os procedimentos cirúrgicos focaram tipo da operação e anatomopatologia. 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 paciente.

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 ≥ 30 mm, DPP entre 5-9 mm, nódulo mural ou componente sólido intracístico), enquanto a diretriz IAP-2017 exige pelo menos 1 característica preocupante na RM/CPRM (tamanho ≥ 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, linfadenopatia, CA19-9 >37 ng/ml e linfadenopatia, além do crescimento rápido do cisto de 5 mm em 2 anos)^{2,4}. A DE-2018 tem a indicação relativa para realização cirúrgica, taxa de crescimento do cisto >5 mm por ano, CA 19-9 (>37 U/mL), DPP entre 5-9,9mm, cisto >40 mm, nódulo mural realçado <5 mm, diabetes melito recente e pancreatite aguda prévia.

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.

Equipamento utilizado

Ultrassonografia endoscópica com punção por agulha fina

Todos os procedimentos foram realizados utilizando ecoendoscópio linear Fujinon EG 580-UT (Figura 1A) ou EG 580-UT2 (FUJIFILM Medical Systems, U.S.A., Wayne, New Jersey). Usou-se agulhas EchoTip 19G (Figura 1B/C) e a nova ProCore

20G (EchoTip® Ultra Endoscopic Ultrasound Needle Cook Medical, Bloomington, USA). 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.



Fontes: FUJIFILM Medical Systems, U.S.A., Wayne, New Jersey e EchoTip® Ultra Endoscopic Ultrasound Needle Cook Medical, Bloomington, USA

FIGURA 1 – A) Processadora de ultrassonografia endoscópica Fujinon (SU 1); B) equipamento dedicado para realização de USE-PAF tipo EG 580-UT; C) 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

As LCPs foram preferencialmente puncionadas com único passe para minimizar o risco de infecção e perfuração através de punções repetidas. Uma vez a agulha dentro da lesão, seringa de 10 ml 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 líquido. Se componentes sólidos existissem eram puncionados com a agulha para a obtenção de material. Em seguida a parede do cisto ou a presença de vegetação ou nodulação era perfurada pela agulha para obtenção de material. Durante o procedimento era 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 h 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 cisto e sim à outra estrutura anatômica.

Patologia e exame bioquímico do fluido cístico

Os materiais obtidos pela USE-PAF foram depositados em formol a 10% (6 a 24 h) e seguiu a rotina do setor de anatomopatologia, sendo que apenas um patologista experiente 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 rpm por 10 m. 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 microhistologia como padrão e inclusão em parafina. Os blocos e biópsias embebidos em parafina foram submetidos a cortes histológicos semiseriados de 3µm de espessura, em 3 diferentes níveis de profundidade, corados por H&E. Foi utilizado o *Micro Imaging Software cellSens* (Olympus America Inc, Center Valley, PA) para dimensionamento das amostras em milímetros. Métodos auxiliares, como imunoistoquímica, foram realizados 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. Realizou-se também “*string test*”, quando foi possível a aspiração de fluído cístico, com o teste de viscosidade positivo falando a favor de NM e negativo de não mucinosa.

Análise estatística

Utilizou-se o pacote DTComPair¹⁰, 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 predizer 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.¹¹

RESULTADOS

Duzentos e cinquenta e um pacientes tiveram o diagnóstico confirmado pela USE-PAF ou procedimento cirúrgico de NM. Foram incluídos 140 (56%) que eram assintomáticos com média de idade de 64,7 anos (mín. 25 e máx. 85 anos) e a maioria de mulheres (61%). Trinta e nove (28%) apresentaram NM maligna (n=16) ou com alto risco (n=23). Vinte e cinco (18%) 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 2 anos e CA 19.9 e aumento do cisto em 9 (6%), 5 (4%) e 2 (1%), respectivamente que fizeram parte da indicação da USE-PAF desses pacientes. Todos os outros 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.

Características clínicas (n=140)	n	%
Média de idade, n (min-max)	64,7 (25-85)	--
Mulher	85	61
Homem	55	39
Assintomático (140)		
a - Ca19.9 >37 ng/ml	9	6
Suspeita de envolvimento do DP pelo cisto	9	6
b - Aumento do cisto >5 mm/2 anos	5	4
a + b	2	1

Características morfológicas dos cistos identificados pela ultrassonografia endoscópica

O tamanho médio das LCPs foi de 2,4 cm (min. 0,4 e máx. 10,5 cm). O DP estava dilatado em 17 (24%) pacientes. Identificou-se nódulo mural em 8 (6%) e em 5 (4%) foi possível observar a presença de Doppler (+). Onze (8%) tinham espessamento da parede do cisto bem delimitada pela USE, bem como identificou-se 3 (2%) com diminuição abrupta do calibre do DP e massa sólida periférica em 12 (9%). Todos os pacientes foram submetidos a PAF, o número médio de punções foi de 1,5 por pacientes (1-4); a PAF foi feita com agulha de 19G ou agulha de 22G em 74 (53%) e a aquisição tecidual com a agulha ProCore 20G em 66 (47%). 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 operação pancreática e os 71 (51%) restantes foram encaminhados para a vigilância com exames de imagem. Todas essas características obtidas pela USE podem ser vistas na Tabela 2.

TABELA 2 - Características morfológicas das NMs e análise das características de alto risco dos pacientes submetidos a procedimento cirúrgico e os que entraram no esquema de vigilância.

Características dos cistos identificadas pela USE	n	%
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
Ducto pancreático principal dilatado >0,35 cm		
Sim	24	17
Não	116	83
Nódulo mural identificado		
Sim	8	6
Não	132	94
Nódulo mural com Doppler (+)		
Sim	5	4
Não	135	96
Paredes císticas espessadas		
Sim	11	8
Não	129	92
Mudança abrupta do calibre do DPP e atrofia		
Sim	3	2
Não	137	98
Massa sólida periférica		
Sim	12	9
Não	128	91
Nódulos linfáticos periféricos		
Sim	0	0
Não	140	100
Punção com agulha fina		
Número médio de punções (min-max)	1,5	(1-4)
Agulha de 19G e 22G	74	53
Agulha para aquisição tecidual	66	47

Cirurgia		
Sim	69	49
Não	71	51

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 microhistologia 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 microhistologia. E ainda, houve 3 diagnósticos de adenocarcinoma mucinoso na microhistologia contra apenas 1 no diagnóstico final (Tabela 3).

TABELA 3 - Resultado comparativo entre a microhistologia obtida pela USE-PAF e o diagnóstico final obtido pela operação (n=69) e USE-PAF (n=71).

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

McH=microhistologia; negrito= casos de malignidade identificados

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 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

AGA-2015	Diagnóstico final		Total
	NM maligna ou AR (+)	NM maligna ou AR (-)	
NM maligna ou AR (+)	16	1	17
NM maligna ou AR (-)	23	100	123
Total	39	101	140
IAP-2017			
NM maligna ou AR (+)	26	24	50
NM maligna ou AR (-)	13	77	90
Total	39	101	140
DE-2018			
NM maligna ou AR (+)	21	4	25
NM maligna ou AR (-)	18	97	115
Total	39	101	140

A sensibilidade do IAP-2017 foi significativamente mais alta que a da AGA-2015 ($p=0.002$) e DE-2018 ($p=0.025$). AGA-2015 e DE-2018 apresentaram especificidade semelhantes ($p=0.083$) e significativamente mais alta do que o protocolo da IAP-2017 ($p<0.001$). 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 a do IAP-2017 ($p=0.006$). A razão de

verossimilhança positiva do DE-2018 foi significativamente mais alta que a do IAP-2017 ($p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre AGA-2015 e DE-2018 ($p = 0,203$). Em relação à 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 ($p = 0,542$, Tabela 5).

TABELA 5 - Valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razões de verossimilhança positiva e negativa para os pacientes assintomáticos analisando-se as 3 diretrizes

Estadísticas	AGA-2015	IAP-2017	DE-2018
Sensibilidade	0,41 (0,26, 0,56) ‡¥	0,67 (0,52, 0,81) †¥	0,54 (0,38, 0,69) ‡
Especificidade	0,99 (0,97, 1,00) ‡	0,76 (0,68, 0,85) †¥	0,96 (0,92, 0,99) ‡
VPP	0,94 (0,83, 1,00) ‡	0,52 (0,38, 0,66) †¥	0,84 (0,70, 0,98) ‡
VPN	0,81 (0,74, 0,88)	0,86 (0,78, 0,93)	0,84 (0,78, 0,91)
RV +	41,4 (5,69, 301,9) ‡	2,81 (1,85, 4,24) †¥	13,6 (4,98, 37,1) ‡
RV -	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

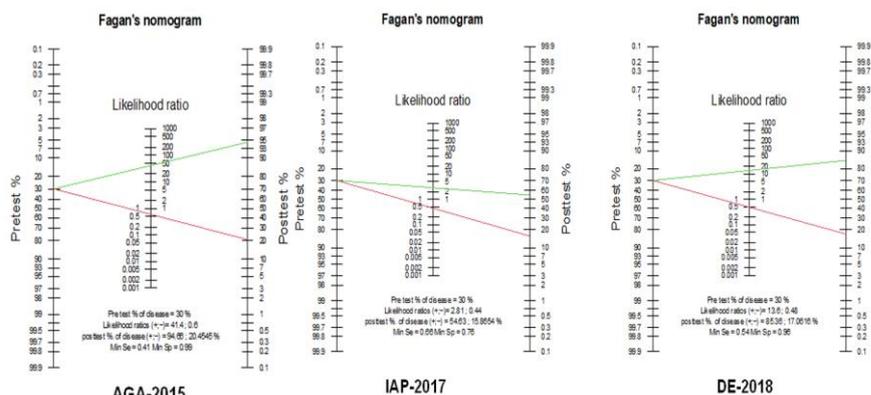


FIGURA 4 - Nomograma de Fagan ilustrando a probabilidade pós-teste, considerando a prevalência de 30% para pacientes assintomáticos em relação a AGA-2015, IAP-2017 e DE-2018

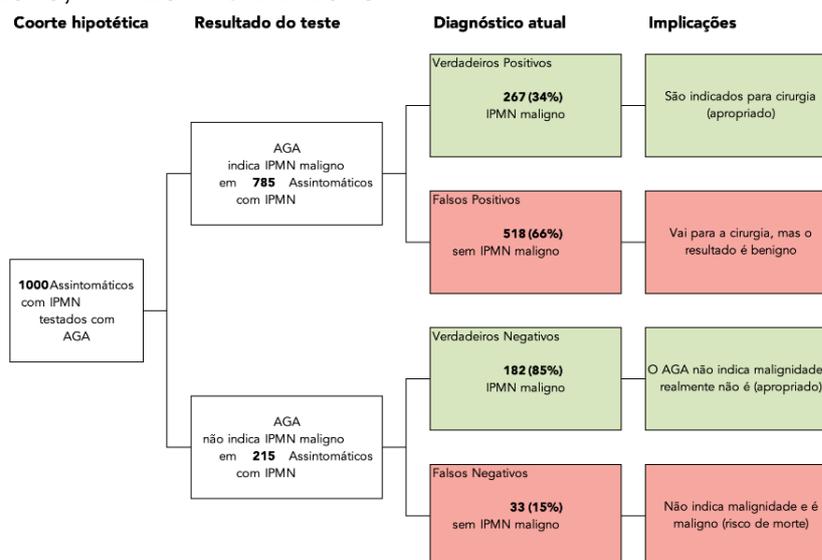


FIGURA 5 - Gráfico de teste e consequência para a diretriz AGA-2015 em assintomáticos em uma coorte hipotética de 1000 pacientes

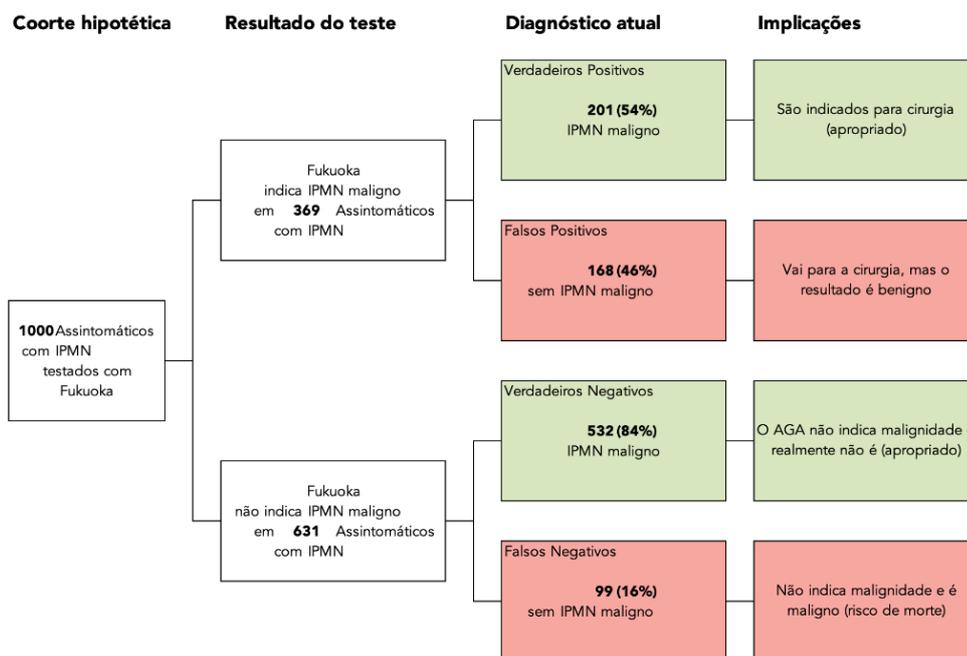


FIGURA 6 - Gráfico de teste e consequência para a diretriz IAP-2017 em assintomáticos em uma coorte hipotética de 1000 pacientes

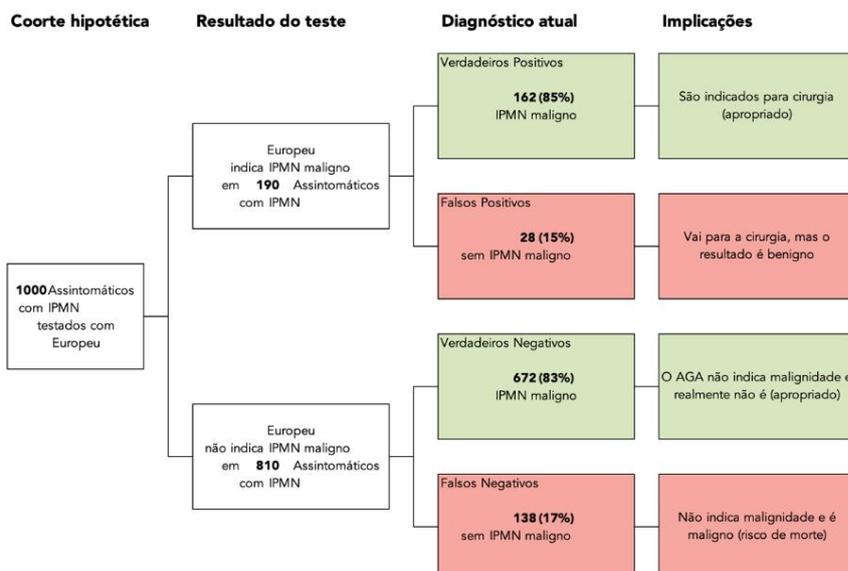


FIGURA 7 - Gráfico de teste e consequência para a diretriz DE-2018 em assintomáticos em uma coorte hipotética de 1000 pacientes

DISCUSSÃO

As LCP apesar de apresentarem baixa incidência, correspondem a muitas indicações de ressecções pancreáticas, sendo observado aumento na incidência de tumores pancreáticos malignos nos últimos anos.¹² Dentre elas a malignidade ocorre comumente nas NMs. As NIMPs compreendem a maioria das LCPs incidentais¹³ e representam grande desafio para os médicos, por serem lesões precursoras do

ADP¹⁴. 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.¹⁵ Classificar e determinar a causa da LCP, bem como precisar o diagnóstico histopatológico sem a ressecção cirúrgica é 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.¹⁶

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.¹⁷ 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.¹⁸ O diagnóstico de LCP pode trazer 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 frequentes¹⁹, o que requer vigilância adequada e monitorada. Intervenções imediatas podem ser invasivas, caras e prejudiciais à saúde. A melhor estratégia é a identificação precoce de LCP ou da DAG e prever aqueles que poderão desenvolver câncer.

Diagnosticar NIMP é fundamental e, felizmente, tem aumentado na última década, devido à obtenção de melhores imagens do pâncreas.⁵ 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, CAM de NIMP²⁰, sendo fundamental ao prognóstico. Enquanto a TC e a RM são ferramentas fundamentais para determinar o diagnóstico das LCPs em seu grau de severidade¹⁶, é de fundamental importância ter o equilíbrio entre os riscos do “*overtreatment*” cirúrgico ou de se manter lesão maligna sob vigilância.⁸ 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 lesões⁵, além de considerar a presença de características preocupantes ou estigmas de alto risco para transformação maligna.⁸

Devido às 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.²¹ 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.²² Contudo, devido às questões de disponibilidade, custos e treinamentos específicos, o acesso à essas tecnologias ainda está restrito aos centros de atendimento terciário seletivos²³, podendo ser usadas no gerenciamento de LCPs somente em 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 idade e local de apresentação específicos.²⁴ Vale ressaltar que pode existir 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.²⁵ Adicionalmente, em publicação do *International Consensus Guidelines* foi destacado que o USE-PAF tem potencial de “semeadura de células malignas”, portanto requer avaliação em centros com relevante experiência nessa técnica juntamente com interpretação citológica.⁷ 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 correta avaliação de LCPs.²⁶ 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 3 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 abordagem importante para classificar a qualidade (ou certeza) da evidência e força de recomendação e agora é considerado o padrão no desenvolvimento de diretrizes.²⁷ Dentre as diretrizes, existe consenso de que pacientes com casos de NIMP-DP e NIMP-M e NSP devem ter indicação cirúrgica. O mesmo é válido para NIMP-DS com estigma de alto risco.⁸ Existe também 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.¹⁴

O Consenso da IAP-Fukuoka-2017 sugere que na presença de cisto ≥ 3 cm, presença de nódulo e/ou vegetação mural ≥ 5 mm, espessamento e/ou afilamento da parede, com aumento de volume, DP entre 5-9 mm, aumento do nível do CA 19.9, linfadenopatia, taxa de crescimento do cisto ≥ 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 rastreamento populacional de indivíduos assintomáticos.²⁸

AGA, deve ser aplicada exclusivamente em pacientes assintomáticos e que de forma incidental fora identificada 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 ≥ 3 cm, DP dilatado ou a presença de um componente sólido associado, deva ser examinado pela USE-PAF.^{4,29}

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.^{3,4} 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, divisão para indicações cirúrgicas absolutas e relativas baseado nos achados radiológicos.⁹ 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.²³

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.^{2,3} 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.¹⁴ Todas as diretrizes apoiam a vigilância quando os pacientes não são submetidos à operação. A principal controvérsia e talvez a característica mais intrigante introduzida pelas diretrizes da AGA-2015 é a possibilidade de interromper a vigilância^{14,30}, 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.^{31,32} 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 tem 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.³³

Outros estudos, contudo, variam bastante nos resultados, apontando a CPRM com acurácia entre 40-95% para caracterizar LCP, e demonstrando assertividade entre 40-80% para TC.^{14,34,35} USE é considerado útil na avaliação de cistos pancreáticos devido sua resolução quando comparado aos estudos de imagem de corte transversal.³⁶ Estudo analisou 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 à localização do segmento pancreático e acurácia de 91,7% no diagnóstico histológico.¹⁸ Diante da importância de diretrizes mais abrangentes e acuradas para 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±14 anos. Destes, 55,7% eram assintomáticos;

contudo, 27,9% tiveram o diagnóstico de malignidade confirmado pela USE-PAF ou procedimento cirúrgico. Dentre os pacientes sintomáticos (44,2% do total), o tumor maligno foi diagnosticado em 33,3%. Esses dados se mostram comparáveis a outros estudos em que a porcentagem de assintomáticos varia de 40-75% quando do diagnóstico de LCP, o que se torna um desafio ainda maior para os cirurgiões, sendo portanto comum o diagnóstico incidental.^{30,37}

Este 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 Europeia e não foi encontrado nenhum estudo similar até o presente momento. Após a aplicação dos critérios da AGA, Fukuoka e Europeu, em coorte hipotética com 1000 pacientes, observou-se que NMs detectadas incidentalmente encaminhadas à tratamento cirúrgico sem necessidade ocorre, em 66%, 46% e 15%, respectivamente. Esses dados revelaram que, mesmo tendo os critérios da AGA abordagem notadamente mais conservadora³⁸, aproximadamente 2/3 dos pacientes seriam submetidos a “*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 LCP, principalmente localizada na cabeça do pâncreas é intervenção muito complexa com significativa morbimortalidade.^{23,39} Dessa forma, o diagnóstico pré-operatório dos 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.⁴⁰

Intrigantemente, pelas diretriz AGA-2015, 59% dos pacientes observados neste estudo deixaram de ser diagnosticados quando NMs malignas estavam presentes. Isso pode ser devido à diretriz AGA-2015 preconizarem que operação 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%.

Outro estudo demonstra índices inferiores de 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, menor número de pacientes seriam submetidos à operações desnecessárias, 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: comprometimento do DP, seu diâmetro <5 mm, LCP >30 mm, presença de nódulos murais, existência de componente tissular desenvolvido a partir de 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.⁴¹ Outros estudos mostram que a malignidade surge em média em 33% das NMs, 61,6% das NIMP-DP, mas em apenas 3% das NCS.^{7,42,43}

USE oferece importante ferramenta diagnóstica através da combinação de imagem e PAF.⁴⁴ Essa ferramenta, embora possa inicialmente trazer custo-benefício alto como primeiro teste ou para vigilância de cistos únicos ou múltiplos < 1 cm em pacientes assintomáticos, é exame considerado útil no diagnóstico diferencial das LCPs, no diagnóstico de envolvimento do DP em NIMPs, assim como na estratificação de riscos.^{14,36} Estudo multicêntrico sugeriu que a aplicação de USE sozinho para visualizar e detalhar as características de cistos pancreáticos teve acurácia de somente 50%.⁴⁴ Entretanto, a USE-PAF, mostrou sensibilidade e especificidade de 91% e 94% respectivamente, demonstrando claramente sua eficácia em neoplasias sólidas pancreáticas.^{46,46} Contudo, ainda não se pode concluir da mesma forma quando se trata de LCPs, sendo que ainda se encontra alta variabilidade nos resultados publicados.⁴⁰

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. Estudo identificou que essa ferramenta associada aos marcadores K-Ras combinado com antígeno carcinoembrionário CEA >192 ng/ml (conforme predito pela *Cooperative Pancreatic Cyst Study*⁴⁴), teve a sensibilidade de 100% no diagnóstico, sendo um bom preditor das NMs.⁴⁷

Os resultados aqui apresentados basearam-se nas características do cisto obtidas pela USE-PAF, análise do fluido e microhistologia da parede mostrando que os valores de CEA >192, isoladamente, não foram significativos de malignidade. Apenas 1 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, estes dados demonstraram que USE-PAF, quando associado a outros métodos analíticos é ferramenta muito útil para a correta identificação de NM.

Em análises desta pesquisa, a diretriz da AGA-2015 mostrou maior especificidade quando comparada às demais. Entretanto, a de Fukuoka-2017 foi a que apresentou melhor sensibilidade. Para encaminhar operação, todas as diretrizes demonstraram ter sensibilidades modestas, mas a DE-2018 e AGA-2015 tem melhor especificidade e todas perderam 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 diagnóstico, quanto para operações desnecessárias? Algumas questões como essa talvez levem 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 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 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.

Este estudo se mostrou relevante dentro do campo de pesquisa proposto; contudo, não deixa de apresentar limitações. Questão crítica seria a análise molecular e imunoistoquímicas, 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 estes resultados melhores ao serem baseados na análise morfológica dos LCP sem o respaldo molecular e histopatológico da peça por completo. Idealmente, a acurácia diagnóstica das NMs deve ser baseada na combinação de 2 ou mais variáveis.²⁶ 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, este estudo por ter sido realizado em um único centro, pode inferir que a prática local de gerenciamento e de padrões de referência local possa também ser fator limitante do estudo. O ideal seria realizar-se pesquisa multicêntrica e prospectiva, preferencialmente em vários centros terciários brasileiros que se unissem para estudar esse grupo de pacientes, para que então fosse comparado com centros internacionais.

Diante da relevância científica e clínica de um acurado seguimento nos casos de NIMP, a perspectiva de mais estudos baseados em evidências, com 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 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 conduta adequada no manejo das LCPs com diagnóstico duvidoso pelos exames de imagem, pois permite evitar operações desnecessárias.

CONCLUSÃO

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. 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>.
11. Whiting P, Davenport C. Understanding test accuracy research: a test consequence graphic. *Diagnostic Progn Res* 2018; 2(1):1–5.
12. Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015; 9(5):571–89.
13. 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.
14. 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.
15. 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]. 2011; 212(4):590–600.
16. 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.
17. Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29(2):155–61.
18. Costa DAPD, Guerra JG, Goldman SM, Kemp R, Santos JS, Ardengh JC, et al. Análise comparativa entre colangiopancreatossônica 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.
19. Lee LS. Incidental Cystic Lesions in the Pancreas: Resect? EUS? Follow? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014; 12(3):333–49.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Ardeshtna 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997; 112(4):1087–95.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydio T, Regan S, et al. Diagnosis of Pancreatic Cystic Neoplasms: A Report of the Cooperative Pancreatic Cyst Study. *Gastroenterology*. 2004; 126(5):1330–6.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.