

## Desempenho das diretrizes AGA, Fukuoka e Europeia nos incidentalomas mucinosos do pâncreas submetidos à ultrassonografia endoscópica com punção por agulha fina

*Performance of AGA, Fukuoka and European guidelines in incidentalomas of the pancreas submitted to endoscopic ultrasound with fine needle punch*

Débora Azeredo de Castro Pacheco<sup>1</sup>, Fernando Issamu Tabushi<sup>2</sup>, José Celso Ardengh<sup>1,3,4</sup>, Ronaldo Mafia Cuenca<sup>5</sup>, Rafael Dib Possiedi<sup>6</sup>, Jose Eduardo Ferreira Manso<sup>7</sup>

### RESUMO

**Introdução:** As lesões císticas pancreáticas são comuns e não são exclusivamente benignas. Existem 3 diretrizes que ajudam a indicar cirurgia no caso de haver algum fator de risco, sinal de malignidade ou acompanhar o paciente com exames de imagem.

**Objetivo:** Revisar e comparar o desempenho dessas diretrizes em neoplasias mucinosas identificadas de forma incidental.

**Métodos:** A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores "neoplasia cística mucinosa. neoplasias intraductais pancreáticas. ultrassonografia endoscópica. aspiração por agulha fina" com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos.

**Resultados:** Foram incluídos 37 artigos.

**Conclusão:** A Diretriz Europeia- DE-2018 mostrou-se mais precisa para ser utilizada em pacientes com neoplasia mucinosa assintomática após o diagnóstico obtido pela USE-PAF.

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

### ABSTRACT

**Introduction:** Pancreatic cystic lesions are common and are not exclusively benign. There are 3 guidelines that help recommend surgery if there is a risk factor, sign of malignancy or follow the patient with imaging tests.

**Objective:** To review and compare the performance of these guidelines in asymptomatic patients with mucinous neoplasms.

**Methods:** The literature review was carried out by collecting information published on virtual platforms in Portuguese and English. The material for reading and analysis was selected from the SciELO, Google Scholar, Pubmed and Scopus platforms. Initially, a search was carried out using the keywords "mucinous cystic neoplasm. pancreatic intraductal neoplasms. endoscopic ultrasound. fine needle aspiration" with AND or OR search, considering the title and/or abstract. Afterwards, considering only those that were most related to the topic, the full texts were read.

**Results:** 37 articles were included.

**Conclusion:** The European Guideline-DE-2018 proved to be more accurate for use in patients with asymptomatic mucinous neoplasia after the diagnosis obtained by EUS-PAF.

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

### Mensagem Central

As lesões císticas pancreáticas são comuns e não são exclusivamente benignas. Existem 3 diretrizes que ajudam a indicar cirurgia no caso de haver algum fator de risco, sinal de malignidade ou no acompanhamento do paciente com exames de imagem. Essas diretrizes são usadas internacionalmente e este estudo indica qual delas é a mais apropriada para os dias atuais, usando como ferramenta básica a ultrassonografia endoscópica.

### Perspectiva

O diagnóstico classificatório das lesões císticas pancreáticas é fundamental, pois determina aqueles que necessitam de ressecção cirúrgica, bem como aqueles onde devemos estabelecer a vigilância. A "ferramenta perfeita" deve diagnosticar a displasia de alto grau ou o câncer in situ ou invasivo, que é o melhor determinante para a indicação cirúrgica. A identificação histológica através da ultrassonografia endoscópica com punção por agulha fina, utilizada atualmente com parcimônia, por ser método invasivo, associado à anestesia geral e à própria utilização da agulha para a aspiração por agulha fina, devem ser mais usadas para dirimir dúvidas diagnósticas dos exames de imagem.

<sup>1</sup>Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Moriah, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

<sup>3</sup>Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>4</sup>Departamento de Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>5</sup>Centro de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, DF, Brasil

<sup>6</sup>Ross Tilley Burn Centre, Sunnybrook Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada

<sup>7</sup>Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001 | Recebido em: 12/09/2023 | Aceito em: 23/11/2023 | Correspondência: [de\\_pacheco@hotmail.com](mailto:de_pacheco@hotmail.com) | Editor Associado: Ronaldo Mafia Cuenca

### Como citar:

Pacheco DAC, Tabushi FI, Ardengh JC, Cuenca RM, Possiedi RD, Manso JEF. Desempenho das diretrizes AGA, Fukuoka e Europeia nos incidentalomas mucinosos do pâncreas submetidos à ultrassonografia endoscópica com punção por agulha fina. BioSCIENCE. 2024; 82:e0004

## 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, é necessária adequada vigilância. Existem 3 diretrizes usadas que nos ajudam a indicar a cirurgia no caso de haver algum fator de risco, sinal de malignidade ou acompanhar o paciente com exames de imagem.<sup>3,4</sup> Ela têm o intuito de encaminhar o paciente à cirurgia ou direcioná-lo ao seguimento das neoplasias mucinosas. 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 neoplasias malignas, em relação à indicação precisa de tratamento cirúrgico ou de seguimento.

As LCPs geralmente dividem-se em 2 categorias: primárias, incluindo pseudocistos pancreáticos, cistadenomas serosos e/ou as neoplasias císticas serosas, cistos mucinosos não-neoplásicos e uma subclassificação das neoplasias malignas: cistoadenoma mucinoso, cistoadenocarcinoma mucinoso, neoplasia intraductal mucinosa papilífera (NIMP) e cistos linfopiteliais; e secundárias, as neoplasias sólidas como o adenocarcinoma ductal cístico, neoplasia sólida pseudopapilar e os tumores neuroendócrinos pancreáticos císticos. 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 diagnósticos por imagem, é possível caracterizar de forma precisa essas lesões, e então realizar a correta triagem, diagnóstico e conduta.

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. 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, DAG (carcinoma in situ) até o carcinoma invasivo, 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 dele e/ou de seus ductos secundários. Acomete igualmente homens e mulheres, com incidência maior na 7ª década de vida.

Clinicamente, apresenta-se com dor abdominal, perda de peso, icterícia, pancreatite, diabetes de início recente e esteatorreia. 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 (PAF) em tempo real, a coleta de material para avaliação microhistológica, 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 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 a DE-2018.

A diretriz AGA<sup>4,6</sup> deve ser aplicada exclusivamente em pacientes assintomáticos, e que, de forma incidental, foi identificada LCP em algum exame de imagem (ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada ou RM/CPRM). Basicamente, essa diretriz sugere que as LCPs, com pelo menos 2 características de alto risco - 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<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 >3 cm, presença de nódulo e/ou vegetação mural >5 mm, espessamento e/ou afilamento da parede, com aumento de volume, ducto pancreático principal (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 Europeia<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 microhistológica e/ou citologia e presença de massa sólida. Já as indicações relativas - como o próprio nome diz - é série de sinais de alarme, como tamanho  $\geq 4$  cm, nódulo mural com espessamento  $\geq 5$  mm em 1 ano, história de pancreatite aguda prévia relacionada à 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.

Assim, esta revisão teve por objetivo comparar o desempenho dessas diretrizes em pacientes assintomáticos com neoplasias mucinosas, após o diagnóstico obtido pela USE-PAF.

## MÉTODOS

A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês, e analisada durante o período de janeiro de 2022 a agosto de 2023. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO – Scientific Electronic Library Online, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados por meio do DeCS utilizando os seguintes termos: “neoplasia cística mucinosa, neoplasias intraductais pancreáticas, ultrassonografia endoscópica, aspiração por agulha fina” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos e finalmente incluídos 37 artigos.

## DISCUSSÃO

### Lesões císticas pancreáticas (LCPs)

Estudos estimam crescimento na prevalência geral das LCPs, com aumento considerável após os 80 anos de idade.<sup>1,10</sup> Com o maior acesso aos exames pertinentes, casos assintomáticos têm sido identificados de forma incidental; assim, o tamanho médio continua a diminuir e se encontra abaixo dos 20 mm.<sup>11</sup> Classificar e determinar a causa da LCP é desafio na prática clínica do radiologista, bem como determinar com precisão o diagnóstico histopatológico sem a ressecção cirúrgica.

Dentre as LCPs mais comuns estão a neoplasias císticas serosas sabidamente benignas, a NIMP e as neoplasias mucinosas. Estas últimas podem ser histologicamente benignas, potencialmente malignas ou malignas. Assim, há dificuldade comum para os médicos gastroenterologistas e cirurgiões em equilibrar sua prática entre o risco de overtreatment cirúrgico e o erro de manter 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 citologia entre 83-100%, a sensibilidade é baixa variando de 27-48% para LCP.<sup>12</sup> A análise bioquímica do fluido intracístico, como CEA e a amilase, têm por objetivo diferenciar as neoplasias mucinosas das neoplasias císticas serosas.<sup>13</sup> Já o CA19.9 sérico é 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 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 idade e local específicos de apresentação.<sup>16</sup>

### Neoplasia intraductal mucinosa papilifera (NIMP)

Desenvolvem-se a partir da proliferação do epitélio do DPP, devido à hipersecreção de mucina pelo epitélio ductal, causando dilatação cística e/ou de seus ductos secundários.<sup>17</sup> Acomete igualmente homens e mulheres, com incidência maior na 7ª década de vida, e apresenta dor abdominal, perda de peso, icterícia, pancreatite, diabetes de início recente e esteatorreia.<sup>5</sup> Podem apresentar displasia de baixo grau e DAG e/ou carcinoma in situ.

Podem ser classificadas com base na anatomia e na histologia. Anatomicamente, foram subclassificadas em NIMP-DP, NIMP-DS e NIMP-M.<sup>18</sup> O epitélio de revestimento pode ser subdividido em 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 com a malignidade. Já o tipo intestinal pode estar associado a displasia de baixo grau e/ou DAG, enquanto o 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 possam 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 imunoistoquímicas. 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. O tipo pancreatobiliar é positivo para MUC1, MUC5AC e MUC6.<sup>22</sup>

### Diagnóstico por imagem das lesões císticas do pâncreas

A prática diária tem detectado LCPs com frequência. No entanto, por apresentar 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, neoplasias císticas serosas, neoplasias mucinosas, cistadenomas serosos, adenocarcinoma e tumores neuroendócrinos

pancreáticos císticos. 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 dos que serão submetidos à ressecção cirúrgica.<sup>24</sup>

Embora a TC seja considerada a principal modalidade de imagem, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (RM/CPRM) fornece informações valiosas para a caracterização da neoplasia malignas<sup>25</sup>, pois ela 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 LCP. A presença de dilatação do DPP <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 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>

#### Diagnóstico e seguimento por imagem da ultrasonografia 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 duodenopancreatocomia. Essa modalidade diagnóstica permite não somente o diagnóstico por imagem, mas também a identificação histológica através da obtenção de MicroCore para o exame histológico através da USE-PAF.<sup>28</sup> Ela é considerada método invasivo devido aos riscos associados à anestesia geral, endoscopia e à própria utilização da agulha para a PAF. A ocorrência de eventos adversos varia de 2,7-5%.<sup>29</sup>

A avaliação da LCP envolve a TC que pode vir associada ou não a RM/CPRM. A USE deve ser considerada como 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>

#### Diretrizes atuais

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

Deve ser aplicada apenas em pacientes com neoplasias mucinosas assintomáticas, não sendo avaliado seu impacto em pacientes sintomáticos.<sup>31</sup> Assim, a presença de neoplasia mucinosa incidental, identificada radiologicamente e completamente assintomática, pode ser submetida à esta diretriz. A AGA orienta o seguimento, em 1 ano, de pacientes com NMs <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, no total de 5 anos. Caso não haja alteração no tamanho do cisto e demais características, sugere-se que não haja necessidade de manter a vigilância após o 5º ano.<sup>31</sup> Ademais, AGA propõe que as NMs com pelo menos 2 características de alto risco - tamanho <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 candidato à tratamento cirúrgico.<sup>4,31</sup> A citologia positiva na USE-PAF tem a maior especificidade para o diagnóstico de malignidade. Além disso, se houver combinação de características de alto risco na imagem, provavelmente levará a risco maior de malignidade. Da mesma forma, se neoplasia mucinosa 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 citologia positiva.<sup>4,32</sup> Apesar do baixo risco de malignidade, teste com alta especificidade identificará melhor os pacientes com doença maligna. Procedimento cirúrgico é provavelmente benéfico em casos de ressecção da NM com DAG, prevenindo assim malignização.

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

#### 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 da NIMP-DS, já que a 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 paciente com LCP, sempre surgem dúvidas em como conduzi-lo, visto que não há como explicar a realização de operação com alta morbidade em neoplasia mucinosa benigna, erroneamente classificada como pré-maligna ou maligna. Assim sendo, o principal objetivo do consenso foi evitar o tratamento cirúrgico desnecessário. Essa diretriz sugere que, na presença de NM >3 cm, com paredes espessadas que apresentem aumento de volume, DPP entre 5-9 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 NIMP-DS com tamanho >3 cm é indicador de malignidade mais fraco do que a presença de nódulos murais e citologia positiva.<sup>34</sup>

O consenso atualizado em 2012, passou por nova revisão em 2017, conhecido como Consenso de Fukuoka Revisado.<sup>8</sup> O primeiro propunha dividir em 2 grupos para avaliar e prever malignidade. O primeiro, 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 >1 cm. Caso seja identificado uma dessas características, há 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 5-9 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 exame com maior complexidade, como o USE-PAF.<sup>35</sup> Então, a nova revisão de Fukuoka, modificou os critérios dos 2 grupos.<sup>8</sup> O tamanho do realce do nódulo mural, foi definido como 5 mm 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>

### 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 declaração de consenso de especialistas europeus sobre as LCPs.<sup>3</sup> Em 2016, foi possível coletar dados suficientes para atualização deste consenso, porém agora baseado em evidências.<sup>3,4,9</sup> Foi criado 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 sua gestão. As NIMPs foram estudadas, já que a conduta diante de NIMP-DS é ainda mais desafiadora. Estabeleceu-se, então, divisão para indicações cirúrgicas, em absolutas e relativas, baseado nos achados radiológicos. Como indicações absolutas estão: presença de massa sólida, dilatação do DPP >1 cm, icterícia obstrutiva relacionada à neoplasia, citologia (+) para malignidade ou DAG, e realce do nódulo mural maior que 5 mm.<sup>16</sup> Como relativas, consideraram-se taxa de crescimento do cisto >5 mm por ano, níveis séricos aumentados de CA 19.9 (>37 U/mL), dilatação do DPP entre 5-9,9 mm, diâmetro do cisto >40 mm, realce do nódulo mural menor que 5 mm, aparecimento de diabete melito recente, e pancreatite aguda prévia relacionada a NIMP.<sup>8,36</sup>

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, e Pacheco et al.<sup>37</sup> comparando o desempenho das 3 diretrizes nos incidentalomas mucinosos do pâncreas, indicaram a europeia como a mais apropriada.

## 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.

### 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): Ronaldo Mafra Cuenca, Rafael Dib Possiedi

Redação (revisão e edição): Jose Eduardo Ferreira Manso

## 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. Doi: 10.1038/ajg.2010.122
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. Doi: 10.1148/radiol.2232010815
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. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027
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. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.015
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. Doi: 10.3748/wjg.v13.i22.3112
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. Doi: 10.1055/s-0042-122010
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. Doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004
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. Doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007
  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*. 2014; 20(34):12118–31. Doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12118
  10. Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015; 9(5):571–89. Doi: 10.5009/gnl15063
  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*. 2011; 212(4):590–600. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.016
  12. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szyldo T, Regan S, et al. Diagnosis of Pancreatic Cystic Neoplasms: A Report of the Cooperative Pancreatic Cyst Study. *Gastroenterology*. 2004; 126(5):1330–6. Doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.013
  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. Doi: 10.1097/MPA.0b013e31821bd62f
  14. Wang W, Zhang L, Chen L, Wei J, Sun Q, Xie Q, et al. 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. Doi: 10.3892/br.2014.376
  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. Doi: 10.1002/jhbp.275
  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. Doi: 10.1177/2050640616664842
  17. Castellano-Megias 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*. 2014; 6(9):311. Doi: 10.4251/wjgo.v6.i9.311
  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 Gastroenterol*. 2012; 19(6):312–7. Doi: 10.1016/j.jpg.2012.04.026
  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. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.11.029
  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. Doi: 10.1007/s00428-005-0039-7
  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. Doi: 10.5858/arpa.2016-0426-RA
  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. Doi: 10.1097/PAI.0b013e31817c02c6
  23. Sahani DV, 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. Doi: 10.1148/rq.256045161
  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. Doi: 10.2214/AJR.05.0337
  25. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H, Takao S, Aikou T, Hamada N, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison of helical CT and MR imaging. *Acta Radiol*. 2003; 44(5):464–71. Doi: 10.1080/j.1600-0455.2003.00111.x
  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. Doi: 10.25259/JCIS\_15\_2020
  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. Doi: 10.4103/eus.eus\_38\_18
  28. Raman Muthusamy V, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, 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. Doi: 10.1016/j.gie.2016.04.014
  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. Doi: 10.1016/j.gie.2013.02.018
  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. Doi: 10.1016/j.gie.2013.05.026
  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. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.014
  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. Doi: 10.1097/MPA.0b013e318162a10f
  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. Doi: 10.1002/bjs.9491
  35. Woo YS, Lee KT. Clinical Approach to Incidental Pancreatic Cystic Neoplasms in Outpatient Clinics. *Korean J Gastroenterol*. 2017; 70(1):13–20. Doi: 10.4166/kjg.2017.70.1.13
  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. Doi: 10.1097/MPA.0000000000000725
  37. Pacheco DA de C, Tabushi FI, Ardengh JC, Nassif PAN, Collaço LM. 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. *SciELO Preprints*. 2023. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.7736