



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO MIGUEL BARROS SANTOS

***Abordagem diagnóstica e terapêutica de quistos pancreáticos: uma  
análise retrospectiva***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA  
DRA MARA JOÃO SARMENTO DA COSTA

ABRIL/2022



***Abordagem diagnóstica e terapêutica de quistos pancreáticos: uma  
análise retrospectiva***

Pedro Miguel Barros Santos<sup>1</sup>, Mara João Sarmento da Costa<sup>2</sup>, Nuno Miguel Peres de  
Almeida<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Pedro Miguel Barros Santos

Rua Padre Manuel da Nóbrega, Cave A, 3000-322, Coimbra

pedbar9@gmail.com



## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS .....	6
RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	9
INTRODUÇÃO .....	11
MATERIAL E MÉTODOS .....	13
Desenho do estudo .....	13
Seleção da amostra.....	13
Recolha de dados.....	13
Análise de dados .....	13
RESULTADOS .....	15
Caracterização da amostra.....	15
Caracterização e estudo complementar das LQPs .....	16
Concordância entre exames diagnósticos .....	17
É possível prever lesões com potencial maligno? .....	18
DISCUSSÃO .....	20
Marcadores de alarme.....	20
Acuidade diagnóstica .....	21
CONCLUSÃO .....	22
AGRADECIMENTOS .....	23
REFERÊNCIAS.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

A – Acuidade

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AGA – *American Gastroenterological Association*

CA – *Carbohydrate Antigen*

CEA – *Carcinoembryonic Antigen*

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

DP – Desvio padrão

DPP – Ducto pancreático principal

E – Especificidade

EcoEDA – Ecoendoscopia alta

IgG4 – Imunoglobulina G4

IIQ – Intervalo inter-quartil

IPMN – *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm*

LQP – Lesão quística pancreática

MCN – *Mucinous Cystic Neoplasm*

NET – *Neuroendocrine Tumor*

p – Significância

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

PCR – Proteína C-Reativa

PDAC – *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*

RM – Ressonância magnética

S – Sensibilidade

SCA – *Serous Cystadenoma*

SPN – *Solid Pseudopapillary Neoplasm*

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TC – Tomografia computadorizada

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

## RESUMO

**Introdução:** Com o incremento da qualidade e disponibilidade das técnicas de imagem, observou-se um aumento da deteção de Lesões Quísticas Pancreáticas (LQPs). Devido à sua elevada heterogeneidade, incerteza clínica e potencial maligno não desprezável (3%), é importante estabelecer abordagens diagnósticas e terapêuticas concisas. Esta investigação tem como objetivo avaliar as características clínicas, imagiológicas e analíticas num grupo de doentes com LQP acompanhados no Serviço de Gastrenterologia e que foram submetidos a excisão cirúrgica, de forma a tentar identificar sinais ou marcadores de alarme e estabelecer a acuidade diagnóstica da radiologia/ecoendoscopia *versus* histologia.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo, envolvendo indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos, com diagnóstico histológico de LQP em peça operatória, no período decorrente entre 1998 e 2021. A recolha dos dados e análise estatística foi realizada com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 26.

**Resultados:** Foram incluídos 70 doentes (sexo feminino - 57,1%, e média etária - 57,9±15,4 anos). A ecografia abdominal foi o método de diagnóstico inicial em 25 (35,7%) doentes e em 23 (32,9%) o motivo do exame foi dor abdominal. Foi feito o diagnóstico de LQP em 15 (21,4%) doentes assintomáticos. Em 27 (38,6%) a LQP localizava-se na cabeça pancreática e 9 doentes tinham antecedentes de patologia pancreática. Houve concordância entre o diagnóstico radiológico e histológico em 13 (18,6%) doentes. Em 7 (10%) doentes houve concordância entre a ecoendoscopia (EcoEDA) e a histologia. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre os diagnósticos radiológico e histológico ( $p=0,035$ ). No entanto, o mesmo não se verificou entre diagnóstico com base na EcoEDA quando comparado com a histologia ( $p=0,081$ ). A EcoEDA demonstrou uma especificidade de 100% e uma sensibilidade sobreponível à radiologia (por volta dos 60%), na deteção de lesões com potencial maligno. O valor do antigénio carcinoembrionário (CEA) no líquido quístico correlacionou-se de forma estatisticamente significativa com o diagnóstico de lesões com potencial maligno ( $p=0,018$ ). O mesmo se verificou com a ausência de septações intra-quísticas. Por sua vez, LQPs com padrão microquístico associaram-se de forma estatisticamente significativa ao diagnóstico de lesões sem potencial maligno ( $p=0,046$ ). Doentes do sexo masculino, sintomatologia de perda ponderal, Wirsung ectasiado e evidência de comunicação quisto-Wirsung associaram-se a presença de displasia de alto grau/carcinoma invasivo na peça operatória.

**Conclusões:** As principais limitações do presente trabalho foram o seu desenho retrospectivo, o que dificultou o acesso a dados. Ainda de notar a escassez de estudos com integração de pacientes com LQPs abordados cirurgicamente e o viés de seleção da amostra, dado todos os doentes incluídos terem sido operados. Os nossos resultados estão de acordo com os

estudos que demonstram relação entre níveis aumentados de CEA no líquido quístico e ausência de septações com eventual potencial maligno. A EcoEDA demonstrou ser um excelente teste confirmatório de lesões com suspeita maligna e sensibilidade sobreponível com a radiologia.

**Palavras-chave:** quisto pancreático; ecoendoscopia alta; marcadores de alarme; histologia; estratificação do risco.



## ABSTRACT

**Introduction:** Following the increasing quality and availability of imaging techniques, an increasing detection of Pancreatic Cystic Lesions (PCL) has been observed. Due to its high heterogeneity, clinical uncertainty, and non-negligible malignant potential (3%), it's important to establish precise diagnostic and therapeutic approaches. This investigation aims to assess the clinical, analytical, and imaging features in a group of patients with pancreatic cysts followed up at Gastroenterology Department from Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra who underwent surgical excision, in an attempt to identify red flags or markers, as well as to establish the diagnostic accuracy of imaging methods versus histology.

**Methods:** Retrospective study involving patients aged 18 years or older, with a histological diagnosis of PCL, between 1998 and 2021. Data collection and statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.

**Results:** 70 patients were included (female – 57.1% and a mean age of  $57.9 \pm 15.4$  years). Abdominal ultrasound was the initial diagnostic method in 28 (49%) patients. In 23 (32.9%) abdominal pain was the reason for the examination, with 15 (21.4%) patients diagnosed while asymptomatic. In 27 (38.6%) patients the PCL was in the pancreatic head and 9 patients had a history of pancreatic disease. There was a match between the radiological and histological diagnosis in 13 (18.6%) patients. In 7 (10%) patients there was a match between Endoscopic Ultrasound (EUS) and histology. There was a statistically significant association between radiological and histological diagnoses ( $p=0.035$ ). However, the same was not observed between diagnosis based on EUS when compared with histology ( $p=0.081$ ). When it comes to detecting lesions with malignant potential EUS showed 100% specificity and similar sensitivity to radiology. The correlation between the value of carcinoembryonic antigen (CEA) in cystic fluid and the diagnosis of lesions with malignant potential was statistically significant ( $p=0.018$ ). The same was observed when it comes to the absence of intracystic septations. On the other hand, PCLs with a microcystic pattern were statistically significantly associated with the diagnosis of lesions without malignant potential ( $p=0.046$ ). Male patients, weight loss symptoms, dilated Wirsung and evidence of cyst-Wirsung communication were associated with the presence of high-grade dysplasia/invasive carcinoma in the surgical specimen.

**Conclusion:** The main limitations were the retrospective design. It is also worth noting the lack of studies integrating patients with surgically treated PCLs. There was also a sample selection bias, given that all included patients had undergone surgery. Our results are in agreement with studies that demonstrate an association between increased levels of CEA in cystic fluid and absence of septations with the possible malignant potential. EUS proved to be an excellent confirmatory test for suspected malignant lesions and a sensitivity similar to radiology.

**Keywords:** pancreatic cyst; endoscopic ultrasound; worrisome features; histology; risk stratification

## INTRODUÇÃO

As lesões quísticas pancreáticas (LQPs) representam hoje um dos principais motivos de consulta de Pâncreas e Vias Biliares. O seu diagnóstico tem vindo a aumentar, não só devido à crescente disponibilidade e qualidade das técnicas imagiológicas, como a Tomografia Computorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), mas também como resultado de uma população cada vez mais envelhecida.<sup>1</sup> Adicionalmente, avanços na capacidade de resolução destas modalidades diagnósticas, particularmente na última década, resultaram na deteção de lesões significativamente mais pequenas.<sup>2</sup> Embora a sua prevalência varie francamente na literatura, estima-se que a incidência de LQPs em doentes assintomáticos na população geral seja de 1% a 3%, e que 3% a 14% de todos os pacientes submetidos a exames imagiológicos de rotina tenham um quisto pancreático diagnosticado incidentalmente, no decorrer de uma investigação não relacionada.<sup>1,3</sup>

Apesar da grande maioria de LQPs ser benigna e de pequenas dimensões, alguns estudos sugerem que aproximadamente 3% são malignas ou têm potencial maligno. É por isso essencial fazer a distinção entre um quisto mucinoso *versus* não-mucinoso, uma vez que o primeiro acarreta maior potencial maligno.<sup>4,5</sup>

De facto, as LQPs podem ser classificadas como neoplásicas ou não-neoplásicas, e como produtoras de mucinas (neoplasias císticas mucinosas – MCNs, ou neoplasias mucinosas papilares intraductais – IPMNs) ou não produtoras de mucinas. Estas distinções são particularmente relevantes dado que as primeiras (LQPs neoplásicas e produtoras de mucinas) estão associadas a maior potencial de malignização. Dentro do grande grupo que são as LQPs, podemos ainda distinguir quistos benignos sem qualquer potencial maligno como pseudoquistos pancreáticos e cistadenomas serosos (SCA), e quistos pré-malignos ou malignos como MCNs ou IPMNs, tumores sólidos associados a degeneração quística, como o adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) ou tumores neuroendócrinos (NET) pancreáticos, e neoplasias sólidas pseudopapilares (SPN).<sup>6</sup>

De acordo com o *Pancreatic Cancer UK*, a taxa de sobrevivência aos 5 anos do PDAC é de aproximadamente 6%, sendo que 80% destes pacientes apresentam-se com doença metastática.<sup>2</sup> Tendo em conta que cerca de 15% dos PDAC desenvolvem-se a partir de um quisto mucinoso, torna-se essencial estabelecer abordagens diagnósticas multidisciplinares claras e concisas, que possam rapidamente identificar aqueles com transformação maligna.<sup>7</sup>

As *guidelines* atuais recomendam uma abordagem multidisciplinar na investigação e diagnóstico de LQPs, com uma combinação entre os achados clínicos e radiológicos (TC e RM), complementada com Ecoendoscopia alta (EcoEDA) com ou sem Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), análise do líquido quístico (citologia, antigénio carcinoembrionário – CEA, glicose e amilase) e doseamento de marcadores tumorais séricos.<sup>2</sup> Esta análise dos

vários parâmetros do líquido quístico, embora traga benefícios na distinção mucinoso *versus* não-mucinoso, apresenta ainda limitações na distinção benigno *versus* maligno. Estudos recentes demonstram ainda uma semelhança entre a acuidade diagnóstica da TC e da RM no que toca à diferenciação de lesões benignas *versus* malignas, e uma baixa sensibilidade da EcoEDA quando comparada com as primeiras, o que sugere, em alguns casos, que a abordagem terapêutica deve ser guiada pelos achados da RM e não da EcoEDA.<sup>4</sup> Caso não exista elevada disponibilidade de RM (como, por exemplo, no contexto europeu *versus* americano) ou não possa ser utilizada, recomenda-se uma TC pancreática com contraste bifásico. Em contrapartida, a EcoEDA desempenha 2 papéis fundamentais: clarificar o diagnóstico radiológico e estratificar os doentes consoante as características das lesões.<sup>20</sup> A *American Gastroenterological Association* (AGA) sugere o uso da EcoEDA como primeiro exame diagnóstico quando há icterícia obstrutiva, componente sólido, aumento do calibre do ducto pancreático principal (DPP >4 mm) e/ou LQP ≥30 mm de tamanho, permitindo assim a colheita de biópsias e/ou aspiração de líquido para análise de CEA e amilase.<sup>8,9</sup>

Dada a heterogeneidade deste grupo de lesões, uma caracterização precisa do tipo de quisto pancreático é clinicamente imprescindível, pois determina a abordagem a tomar, que pode incluir atitudes tão díspares quanto vigilância ou ressecção cirúrgica.<sup>5</sup> A segunda é frequentemente curativa na ausência de carcinoma invasivo, no entanto, associa-se a uma elevada morbidade (30%) e mortalidade (2,1%).<sup>2</sup> Assim, o desafio clínico recai no balanço entre o risco de transformação maligna e o risco de procedimentos invasivos e cirúrgicos. A principal dificuldade prende-se com a incapacidade em determinar com precisão o diagnóstico histopatológico sem ressecção cirúrgica.

Dependendo do tipo de quisto, padrão de crescimento e sintomatologia associada, a vigilância pode, por vezes, ser a melhor opção. As *guidelines* da AGA de 2015<sup>8</sup> sobre a abordagem de quistos pancreáticos assintomáticos, recomendam a RM para vigilância de quistos com menos de 30 mm de maior diâmetro, sem componente sólido ou dilatação do ducto pancreático. Esta pode ser mantida até o doente deixar de ter condições para uma eventual intervenção cirúrgica, sobrecarregando de forma significativa este recurso.<sup>10</sup> Novos estudos vieram demonstrar a viabilidade da Ecografia Abdominal como uma ferramenta de vigilância de quistos pancreáticos identificados por TC, RM ou EcoEDA.<sup>9,11</sup>

Dada a sua incidência crescente e incerteza quanto à abordagem mais apropriada, as LQPs são fonte de ansiedade no doente e um desafio diagnóstico e terapêutico para o médico. Assim, pretendemos avaliar retrospectivamente as LQPs estudadas pelo serviço de Gastrenterologia e ressecadas pelo serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com os seguintes objetivos: i) determinar marcadores de alarme que possam prever o seu potencial benigno *versus* maligno e ii) comparar a concordância entre o diagnóstico imagiológico e/ou endoscópico com o diagnóstico da peça operatória.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desenho do estudo**

Estudo retrospectivo e longitudinal.

### **Seleção da amostra**

A população do estudo foi composta por 70 doentes que foram avaliados no Serviço de Gastrenterologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), por diagnóstico de quisto pancreático e submetidos a ressecção cirúrgica do mesmo, no período decorrente entre 1998 e 2021. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do CHUC e todos os dados analisados foram anonimizados.

Foram incluídos todos os doentes com idade superior ou igual a 18 anos, com diagnóstico histológico de quisto pancreático, para os quais se conseguisse acesso aos dados essenciais em termos de avaliação.

### **Recolha de dados**

A amostra continha dados relativos à idade, género, método de diagnóstico, motivo de estudo e sintomatologia associada. Foram ainda recolhidas as características morfológicas da lesão (número e dimensões da LQP, localização, presença de nódulos murais, hemorragia ou septação intra-quística, comunicação quisto-Wirsung e calibre do Wirsung – ectasia se >4 mm), dados relativos ao estudo analítico (Proteína Reativa C – PCR (mg/dL), amílase (N: 28-100 U/L), marcadores tumorais, nomeadamente CEA (N: <5,4 ng/mL), CA19-9 (N: <37 U/mL), CA125 (N<27 U/mL) e CA72.4 (N<6,7 U/mL), e a Imunoglobulina G4 (IgG4; N: 0,03-2,01 g/L)) e exames complementares realizados, incluindo a citologia do líquido obtido por EcoEDA. No líquido quístico, realizou-se também o doseamento dos marcadores tumorais supramencionados.

Por fim, incluímos também os diagnósticos radiológico, endoscópico e histológico, a presença/ausência de displasia de alto grau ou carcinoma na peça operatória e a abordagem terapêutica. Os diagnósticos obtidos foram ainda divididos em 2 grandes grupos: lesões com potencial maligno, nomeadamente lesões quísticas mucinosas como IPMN ou MCNs, tumores neuroendócrinos ou lesões com degeneração maligna na peça operatória, e lesões consideradas como sem potencial de malignização, como pseudoquistos pancreáticos ou SCAs.

### **Análise de dados**

A recolha dos dados e análise estatística foi realizada com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 26. As variáveis numéricas são apresentadas

em média  $\pm$  desvio padrão ou mediana  $\pm$  intervalo inter-quartil (IIQ). As variáveis categóricas são apresentadas como valor relativo e absoluto e comparações são feitas com recurso ao teste do Chi quadrado ou o teste exato de Fischer. Um valor de p igual ou inferior a 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Caracterização da amostra

Foram incluídos 70 doentes, dos quais 40 (57,1%) eram do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 25 e 86 anos, perfazendo uma média de 57,9±15,4 anos.

Na Tabela 1 estão sumariadas as características demográficas, clínicas e imagiológicas da amostra.

**Tabela 1:** Caracterização demográfica, clínica e imagiológica da amostra

Caracterização demográfica, clínica e imagiológica	Frequência absoluta (%)
Género feminino	40 (57,1%)
Idade em anos (média±DP)	57,9±15,4
Método de diagnóstico inicial	
Ecografia abdominal	25 (37,5%)
TC abdominal	28 (40%)
Desconhecido	15 (21,4%)
RM abdominal	2 (2,9%)
Motivo de estudo inicial	
Dor abdominal	23 (32,9%)
Achado incidental	15 (21,4%)
Desconhecido	13 (18,6%)
Perda de peso	5 (7,1%)
Icterícia obstrutiva	5 (7,1%)
Saciedade precoce	2 (2,9%)
Náuseas/Vómitos	2 (2,9%)
Pancreatite aguda	2 (2,9%)
Astenia	2 (2,9%)
Melenas	1 (1,4%)
Localização da lesão	
Cabeça	27 (38,6%)
Corpo/Cauda	17 (24,3%)
Cauda	13 (18,6%)
Corpo	10 (14,3%)
Cabeça/Corpo	3 (4,3%)
Antecedentes de patologia pancreática	9 (12,9%)
Pancreatite crónica (na peça operatória)	25 (35,7%)
Dimensão da maior lesão em mm (média±DP)	43,04±25,3
Nódulos murais (na peça operatória)	15 (21,4%)
Septações intra-quísticas	35 (50%)
Wirsung	
Ectasia (>4mm)	22 (31,4%)
Comunicação quisto-Wirsung	8 (11,4%)

Notas: TC – Tomografia Computadorizada; RM – Ressonância Magnética; DP – Desvio-padrão; mm - Milímetros

## Caracterização e estudo complementar das LQPs

Nos doentes em que se realizou análise do líquido quístico, observou-se uma amilase mediana de 1528 U/L (IIQ 11 380) e CEA mediano de 240 ng/ml (IIQ 12735).

De toda a população em estudo, 6 (8,6%) realizaram Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) como exame complementar e 29 (41,4%) realizaram EcoEDA. Destes, 18 (25,7%) realizaram PAAF. A citologia detetou a presença de células malignas no líquido em 2 casos (2,9%).

Na Tabela 2 está representada uma caracterização das LQPs diagnosticadas na peça operatória.

**Tabela 2:** Caracterização das LQPs diagnosticadas histologicamente

LQP	Frequência absoluta (relativa) face ao total de LQPs	Idade média (em anos $\pm$ desvio-padrão) ao diagnóstico	Género masculino	CEA no líquido (mediana; IIQ)	Amilase no líquido (mediana; IIQ)	Presença de displasia de alto grau/ carcinoma invasivo na peça
Pseudoquisto	5 (7,1%)	55,4 $\pm$ 15,6	4 (80%)	1,7; 0	-	0 (0%)
SCAs	22 (31,4%)	58,7 $\pm$ 16,1	7 (31,8%)	0,2; 38,8	500; 16272	0 (0%)
Tumor sólido pseudopapilar	3 (4,3%)	48,7 $\pm$ 18,6	0 (0%)	-	-	0 (0%)
Tumor neuroendócrino	7 (10%)	60,1 $\pm$ 19,8	3 (50%)	-	-	0 (0%)
MCNs	12 (17,1%)	51,7 $\pm$ 16,5	0 (0%)	4341,5; 53455	14264; 25472	2 (15,4%)
IPMN	17 (24,3%)	62,4 $\pm$ 12,7	13 (76,5%)	25743; 0	186; 6648	8 (50%)
Quisto benigno linfoepitelial	1 (1,4%)	45 $\pm$ 0	1 (100%)	-	-	0 (0%)
Cistadenoma Mucinoso	2 (2,9%)	58,0 $\pm$ 8,5	0 (0%)	6379; 12714	1553; 0	0 (0%)
Adenocarcinoma Ductal	1 (1,4%)	79 $\pm$ 0	1 (100%)	-	-	1 (100%)

Notas: LQP – Lesão Quística Pancreática; CEA - *Carcinoembryonic Antigen*; IIQ – intervalo inter-quartil; SCA – *Serous Cystadenoma*; MCN – *Mucinous Cystic Neoplasms*; IPMN – *Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms*



### Concordância entre exames diagnósticos

Constatou-se a existência de concordância entre o diagnóstico radiológico e histológico em 13 (18,6%) doentes e em 7 (10%) doentes relativamente à concordância diagnóstica entre a EcoEDA e a histologia. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico radiológico e o diagnóstico histológico ( $p=0,035$ ). No entanto, o mesmo não se verificou entre diagnóstico com base na EcoEDA quando comparado com a histologia ( $p=0,081$ ).

Porém, agrupando os diagnósticos propostos e finais como lesões com potencial maligno ou malignas *versus* sem potencial maligno, o diagnóstico radiológico de lesão potencialmente maligna previu corretamente esse potencial histologicamente em 64,5% dos doentes ( $p=0,184$ ) *versus* o diagnóstico ecoendoscópico que o previu corretamente em 100% ( $p=0,007$ ). Por outro lado, quando afirmado ecoendoscopicamente que a lesão em causa não teria potencial maligno, 5 em 12 (41,7%) eram efetivamente lesões com potencial maligno e o mesmo se verificou em 11 dos 24 doentes com suspeita radiológica de lesão com potencial maligno (45,8%).

Na decorrência destes resultados, foram calculados os valores de Sensibilidade (S), Especificidade (E), Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN) e Acuidade (A), com o *endpoint* potencial maligno. Para o diagnóstico radiológico, obteve-se  $S=64,5\%$ ,  $E=54,2\%$ ,  $VPP=64,5\%$ ,  $VPN=54,2\%$  e  $A=76,2\%$ . Para o diagnóstico ecoendoscópico, obteve-se  $S=64,3\%$ ,  $E=100\%$ ,  $VPP=100\%$ ,  $VPN=58,3\%$  e  $A=76,2\%$ .

Na Tabela 3 está representada a relação entre os diagnósticos radiológico e ecoendoscópico – quando detetada uma LQP com potencial maligno – e a confirmação histológica e/ou presença de displasia de alto grau/carcinoma na peça operatória.

**Tabela 3:** Relação entre os diagnósticos radiológico e ecoendoscópico (quando detetada lesão com potencial maligno) e a confirmação histológica e/ou presença de displasia de alto grau/carcinoma

	Diagnóstico radiológico de lesão com potencial maligno	Diagnóstico ecoendoscópico de lesão com potencial maligno	Valor de p
Lesão histológica com potencial maligno	20 (64,5%)	9 (64,3%)	0,184/0,007
Displasia de alto grau/ Carcinoma na peça operatória	6 (66,7%)	3 (75%)	0,72/0,285

Notas: p – Significância; Valores apresentados como frequência absoluta (relativa), sendo que a frequência relativa se refere à percentagem face ao número de lesões com potencial maligno ou displasia de alto grau

## É possível prever lesões com potencial maligno?

Dos 11 doentes em que se realizou o doseamento de CEA no líquido quístico, nenhum tinha displasia de alto grau ou carcinoma invasivo na peça operatória. No entanto, os 4 doentes com CEA acima de 800 ng/mL foram diagnosticados com lesão associada a potencial maligno ( $p=0,018$ ) e os 4 doentes com CEA abaixo de 192 ng/mL foram diagnosticados com lesões sem potencial maligno (3 cistoadenomas serosos e 1 pseudoquisto pancreático).

Dos 9 doentes com doseamento de amílase no líquido quístico, apenas 2, com o diagnóstico histológico de IPMN tiveram doseamento abaixo de 250 UI/L ( $p=0,416$ ).

Quando comparadas lesões com potencial maligno *versus* lesões consideradas como sem potencial de malignização, não verificámos diferenças quanto à distribuição por género ( $p=1$ ) ou idade ( $p=0,979$ ). Quanto às dimensões da lesão, também não foi identificada diferença entre os dois grupos ( $p=0,793$ ). Da mesma forma, considerando dimensão acima de 30 mm da maior lesão, esta não se correlacionou de forma estatisticamente significativa com diagnóstico histológico de LQP com potencial maligno ou displasia de alto grau/carcinoma na peça operatória ( $p=0,8$  e  $0,338$ , respetivamente).

Apesar de mais frequente, a presença de ectasia do Wirsung não se associou de forma estatisticamente significativa com o diagnóstico de lesão com potencial maligno (38,5% *versus* 25,9%,  $p=0,288$ ). Da mesma forma, não se observou uma associação estatisticamente significativa entre a comunicação quisto-Wirsung e o diagnóstico de lesões com potencial maligno ( $p=0,269$ ).

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a ausência de septações intra-quísticas e o diagnóstico de lesões com potencial maligno (76% das lesões sem potencial maligno tinham septações *versus* 50% das lesões com potencial de degeneração,  $p=0,045$ ). Da mesma forma, a presença de lesões com padrão microquístico associou-se ao diagnóstico de lesões sem potencial maligno (40,7% *versus* 9,5%,  $p=0,046$ ). O mesmo não se verificou para a presença de nódulos murais, uma vez que não se constatou uma associação estatisticamente significativa entre a presença de nódulos murais e o aumento do potencial maligno ( $p=0,771$ ).

O valor de CEA no líquido quístico e a PCR sérica apresentaram uma associação estatisticamente significativa com a presença de lesão com potencial maligno (mediana de 8236 em lesões com potencial maligno *versus* 1 ng/mL,  $p=0,014$  e  $0,38$  *versus* 1 mg/dL,  $p=0,19$ , respetivamente). O mesmo não se verificou para os outros marcadores avaliados, como amílase sérica, CEA sérico, CA 19.9 sérico, CA 125 sérico e CA 19.9 do líquido quístico ( $p=0,856$ ,  $0,109$ ,  $0,439$ ,  $0,178$ ,  $0,886$ , respetivamente).

Por outro lado, quando avaliado como *endpoint* a presença de displasia de alto grau ou carcinoma na peça operatória, esta foi significativamente mais frequente em homens

(27,6% versus 7,9%, p=0,046). Quanto ao motivo do exame, a perda de peso foi significativamente mais frequente em doentes com LQPs com displasia de alto grau ou carcinoma (40% versus 2,2%, p=0,002). A localização da lesão ou a história prévia de patologia pancreática não influenciaram este desfecho (p=0,148 e 1, respectivamente). Quanto às características da LQP, a ectasia do Wirsung estava presente em 8 das 10 lesões com displasia de alto grau/carcinoma (p=0,001). Em 37,5% das lesões com evidente comunicação quisto-Wirsung em exame de imagem, havia displasia de alto grau ou carcinoma versus 7,1% das lesões sem evidente comunicação quisto-Wirsung (p=0,044).

Na Tabela 4 está representada a associação entre vários fatores em estudo com o potencial maligno e displasia de alto grau/carcinoma na peça operatória das LQPs.

**Tabela 4:** Relação entre vários fatores de estudo com o potencial maligno e displasia de alto grau/carcinoma invasivo na peça operatória das LQPs

	Displasia alto grau/ Carcinoma	Potencial Maligno	Valor de p
Género masculino	8 (72,7%)	18 (42,9%)	0,046/1
Padrão macroquístico	2 (22,2%)	8 (38,1%)	0,065/0,045
Dimensão ≥30 mm	3 (27,3%)	23 (56,1%)	0,338/0,622
Nódulos murais	2 (20%)	9 (27,3%)	1/0,771
Septações intra-quísticas	3 (42,9%)	16 (50%)	0,411/0,045
Ectasia do Wirsung	8 (80%)	15 (38,5%)	0,001/0,426
Comunicação quisto-Wirsung	3 (50%)	6 (20,7%)	0,044/0,269
Amílase no líquido (>250 U/L)	NA	4 (66,7%)	NA/0,5
CEA no líquido	NA		NA/0,017
192-800 ng/mL		2 (28,6%)	
>800 ng/mL		4 (57,1%)	

Notas: CEA – *Carcinoembryonic Antigen*; p – Significância; NA – Não aplicável; Valores apresentados como frequência absoluta (relativa), sendo que a relativa se refere à percentagem face ao número de lesões com displasia de alto grau/carcinoma

## DISCUSSÃO

### Marcadores de alarme

Na população em estudo, verificou-se uma média de idades de 58 anos, corroborando a elevada prevalência de LQPs em idades mais avançadas.<sup>12</sup> Em contrapartida, não se constatou uma associação estatisticamente significativa entre o aumento do potencial maligno e a idade contrariamente ao que é sugerido em alguns estudos.<sup>13</sup> Num estudo realizado em 2016, que analisou retrospectivamente 239 doentes submetidos a ressecção cirúrgica, foi observada uma mediana de idades de 65 anos (IIQ de 20 anos) e uma maior prevalência de doentes do sexo feminino (63,2%). Na peça operatória, 79,9% das LQPs ressecadas correspondiam a IPMNs ou MCNs e 29,7% apresentavam sinais de displasia de alto grau ou carcinoma.<sup>14</sup> Paralelamente, no caso da nossa amostra de 70 doentes submetidos a ressecção cirúrgica de LQPs, observámos uma média de idades de 58 anos (desvio-padrão de 15,4 anos) e também uma maior proporção de doentes do sexo feminino (57,1%). Apenas 38,6% das LQPs ressecadas corresponderam a IPMNs ou MCNs e 15,7% apresentaram sinais de displasia de alto grau ou carcinoma na peça operatória.

De acordo com a mais recente literatura, LQPs com nódulos murais, presença de componente sólida, dilatação do DPP (>4 mm), existência de comunicação quisto-Wirsung ou elevado diâmetro da maior lesão ( $\geq 30$  mm) associam-se a uma maior probabilidade de apresentar displasia de alto grau/carcinoma. A elevação de CA19-9 sérico ( $\geq 37$  U/mL) constitui, de forma independente, um forte preditor de malignidade.<sup>13,15-18</sup> Ao contrário das *guidelines* de *Fukuoka* (2017), a AGA (2015) é mais restritiva e lista apenas as 3 características baseadas em maior evidência - tamanho do quisto  $\geq 30$  mm, presença de nódulos murais e dilatação do DPP >4 mm. Neste estudo, não se obteve uma associação entre a dimensão da LQP e o potencial maligno ou evidência de displasia de alto grau/carcinoma. O mesmo se constatou em relação à presença de nódulos murais. Em relação à ectasia do Wirsung, apesar de não se ter observado uma associação com o potencial maligno, houve associação com a presença de displasia de alto grau/carcinoma ( $p=0,001$ ).

Por sua vez, a presença de septações é descrita como um preditor de benignidade<sup>17</sup>, o que vai ao encontro dos resultados obtidos neste estudo, em que se comprovou uma associação estatisticamente significativa entre a ausência de septações intra-quísticas e o diagnóstico de lesões com potencial maligno.

Relativamente aos níveis de CEA (>192 ng/mL) no líquido quístico, os estudos são discordantes, porém a evidência aponta que deve ser considerado um bom preditor de malignidade (S=73%, E=84%, A=79%). Estudos mais recentes tentaram aumentar o *cut-off* para 800 ng/mL, diminuindo com sucesso a taxa de falsos positivos, mas à custa de uma

diminuição na sensibilidade (S=48%, E=98%). Desta forma, não se comprovou ainda uma associação forte e inequívoca entre os níveis de CEA no líquido quístico e o potencial maligno ou exclusão do mesmo.<sup>19</sup> Os nossos dados demonstraram uma associação entre o valor de CEA no líquido quístico e o potencial maligno da LQP. Observou-se que todos os doentes com CEA no líquido quístico acima de 800 ng/mL foram diagnosticados com LQP com potencial maligno, e todos os doentes com CEA no líquido quístico abaixo de 192 ng/mL apresentaram lesão sem potencial maligno.

Quanto a níveis elevados de amilase no líquido quístico, os estudos realizados demonstraram elevada inconsistência no seu potencial preditivo, sendo que a sua utilidade permanece em questão.<sup>20</sup> Não foi observada uma associação entre os níveis de amilase no líquido quístico e o diagnóstico de lesão com potencial maligno.

### **Acuidade diagnóstica**

Atualmente, a literatura é relativamente escassa sobre a acuidade diagnóstica da radiologia e EcoEDA quando comparadas com o diagnóstico histopatológico. A RM possui maior acuidade (50-86%) na deteção de LQPs, como resultado da sua elevada resolução para tecidos moles e fluidos, contudo, quando comparada com a TC em relação à diferenciação maligno *versus* benigno, observou-se uma acuidade tangencialmente superior (55,6-87% *versus* 61,9-80%). Por sua vez, a EcoEDA proporciona uma acuidade de 63%, que atingiu os 86% com a introdução da PAAF para análise do líquido quístico/citologia.<sup>20,21</sup> No presente estudo, a EcoEDA demonstrou ser um excelente teste confirmatório na suspeita de lesão com potencial maligno. No entanto, como testes de rastreio, a EcoEDA e a radiologia demonstraram sobreponibilidade, com sensibilidades a rondar os 60%.

Atualmente, decorrem investigações no sentido de prever o potencial maligno de LQPs, nomeadamente com recurso a ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas e outros marcadores presentes no líquido quístico. Adicionalmente, estão a ser estudados subtipos de mucina específicos (MUC1, MUC2 e MUC5AC) e mutações genómicas comuns em doentes com LQPs produtoras de mucina (GNAS e KRAS) e potencial maligno comprovado (PTEN, TP53 e PIK3CA).<sup>19</sup> Apesar de serem apenas investigações em curso, é provável que no futuro, com o desenvolvimento tecnológico, existam marcadores tumorais séricos genéticos que permitam uma melhor estratificação destes doentes.

Adicionalmente, investigações recentes sugerem que a medição da glicose no líquido quístico pode desempenhar um papel fundamental na diferenciação entre quisto mucinoso *versus* não mucinoso. Vários estudos demonstraram que níveis de glicose <50 mg/dL no líquido quístico tem maior sensibilidade (90%) e especificidade (82%) do que níveis de CEA ≥192 ng/mL, com sensibilidade de 67% e especificidade de 80%, para o diagnóstico de quistos

mucinosos.<sup>22,23</sup> Apesar de ainda haver necessidade de mais estudos, tudo indica que a glicose poderá substituir o CEA para triagem de LQPs num futuro próximo.

A amostra deste estudo incluiu apenas doentes intervencionados cirurgicamente, como método de abordagem às LQPs. Pode-se, assim, argumentar que incorremos num viés de seleção, no sentido em que todos os doentes tiveram algum sinal de alarme que predisps a realização de intervenção cirúrgica *versus* atitude expectante. O desenho retrospectivo do estudo compromete, por si só, a obtenção adequada da informação. Por fim, é importante referir que os estudos que integram doentes com LQPs submetidos a resseção cirúrgica são escassos. Neste sentido, não foi possível obter referências significativas relativamente a associações diagnósticas entre radiologia/EcoEDA *versus* histologia.

## **CONCLUSÃO**

Neste estudo foi possível identificar alguns marcadores de alarme que, quando presentes, aumentam a suspeita de malignidade. Podemos agrupá-los em marcadores demográficos (género masculino), sintomáticos (perda ponderal), morfológicos das LQPs (Wirsung ectasiado, ausência de septações intra-quísticas e evidência de comunicação quisto-Wirsung) e analíticos (níveis elevados de CEA no líquido quístico). Uma lesão com padrão microquístico demonstrou ser um bom preditor de benignidade.

Por outro lado, a EcoEDA demonstrou ser um excelente teste confirmatório na suspeita de lesão com potencial maligno.

A abordagem de LQPs é ainda um tema com muita divergência literária e mesmo entre especialistas. Os estudos focados na integração entre a Gastreenterologia e a Cirurgia Geral na abordagem a estas lesões são escassos. Portanto, torna-se indispensável a realização de mais investigações neste âmbito por parte da comunidade científica, com maior poder amostral, de forma a tornar o processo de abordagem a LQPs mais eficiente e otimizado.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor Nuno Miguel Peres de Almeida pela disponibilidade e prontidão com que dirigiu a sua orientação.

Agradeço à Dra Mara João Sarmento da Costa pelo constante apoio e dedicação, fundamentais na elaboração deste trabalho final, assim como pelo conhecimento transmitido.

Deixo também um agradecimento ao Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, na pessoa do Professor Doutor José Guilherme Tralhão, por ter autorizado a realização deste estudo em doentes submetidos a intervenção cirúrgica.

Termino agradecendo à minha família e amigos por toda ajuda, suporte e encorajamento.

## REFERÊNCIAS

1. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Apr;113(4):464–79.
2. Kanani T, Isherwood J, Chung WY, Dennison A. Diagnostic approaches for pancreatic cystic lesions. *ANZ Journal of Surgery*. 2020 Aug 19;90(11):2211–8.
3. Boot C. A review of pancreatic cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cyst lesions. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2013 Oct 4;51(2):151–66.
4. Udare A, Agarwal M, Alabousi M, McInnes M, Rubino JG, Marcaccio M, et al. Diagnostic Accuracy of MRI for Differentiation of Benign and Malignant Pancreatic Cystic Lesions Compared to CT and Endoscopic Ultrasound: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2021 Apr 13;
5. Enestvedt BK, Ahmad N. To Cease or “De-cyst”? The Evaluation and Management of Pancreatic Cystic Lesions. *Current Gastroenterology Reports*. 2013 Sep 8;15(10).
6. Farrell JJ. Pancreatic Cysts and Guidelines. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017 May 20;62(7):1827–39.
7. Machicado JD, Koay EJ, Krishna SG. Radiomics for the Diagnosis and Differentiation of Pancreatic Cystic Lesions. *Diagnostics*. 2020 Jul 21;10(7):505.
8. Fábrega-Foster K, Kamel IR, Horowitz JM, Arif-Tiwari H, Bashir MR, Chernyak V, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pancreatic Cyst. *Journal of the American College of Radiology*. 2020 May;17(5):S198–206.
9. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):819–22.
10. Guo Y, Asch E, Benson CB. Sonographic characteristics and follow-up of pancreatic cysts. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2020 Dec 10;49(3):184–8.
11. Delaney FT, Fenlon HM, Cronin CG. An abbreviated MRI protocol for surveillance of cystic pancreatic lesions. *Abdominal Radiology*. 2021 Feb 26;46(7):3253–9.
12. Brewer Gutierrez OI, Lennon AM. Pancreatic Cysts. *Medical Clinics of North America*. 2019



Jan;103(1):163–72.

13. Ozaki K, Ikeno H, Kaizaki Y, Maeda K, Higuchi S, Kosaka N, et al. Pearls and pitfalls of imaging features of pancreatic cystic lesions: a case-based approach with imaging–pathologic correlation. *Japanese Journal of Radiology*. 2020 Aug 25;39(2):118–42.

14. Ma GK, Goldberg DS, Thiruvengadam N, Chandrasekhara V, Kochman ML, Ginsberg GG, et al. Comparing American Gastroenterological Association Pancreatic Cyst Management Guidelines with Fukuoka Consensus Guidelines as Predictors of Advanced Neoplasia in Patients with Suspected Pancreatic Cystic Neoplasms. *Journal of the American College of Surgeons* [Internet]. 2016 Nov 1;223(5):729-737.e1.

15. Jeon JH, Kim JH, Joo I, Lee S, Choi S-Y, Han JK. Transabdominal Ultrasound Detection of Pancreatic Cysts Incidentally Detected at CT, MRI, or Endoscopic Ultrasound. *American Journal of Roentgenology*. 2018 Mar;210(3):518–25.

16. Abdelkader A, Hunt B, Hartley CP, Panarelli NC, Giorgadze T. Cystic Lesions of the Pancreas: Differential Diagnosis and Cytologic-Histologic Correlation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020 Jan;144(1):47–61.

17. Alvarez-Sánchez M-V, Napoléon B. Risk Assessment of Pancreatic Cysts: Benign and Malign Entwined. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 Aug 24;

18. Sun L, Wang W, Zhu H, Jiang F, Peng L, Jin G, et al. High-Risk Characteristics Associated with Advanced Pancreatic Cystic Lesions: Results from a Retrospective Surgical Cohort. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 Jul 23;66(6):2075–83.

19. Walsh RM, Perlmutter BC, Adsay V, Reid MD, Baker ME, Stevens T, et al. Advances in the management of pancreatic cystic neoplasms. *Current Problems in Surgery*. 2021 Jun;58(6):100879.

20. Phan J, Raman Muthusamy V. Managing Incidental Pancreatic Cysts. *Current Gastroenterology Reports*. 2018 Jun 9;20(7).

21. Mamone G, Barresi L, Tropea A, Di Piazza A, Miraglia R. MRI of mucinous pancreatic cystic lesions: a new updated morphological approach for the differential diagnosis. *Updates in Surgery*. 2020 May 27;72(3):617–37.

22. Faias S, Pereira L, Roque R, Chaves P, Torres J, Cravo M, et al. Excellent Accuracy of Glucose Level in Cystic Fluid for Diagnosis of Pancreatic Mucinous Cysts. Vol. 65, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer Science and Business Media LLC; 2019. p. 2071–8.

23. Faias S, Cravo M, Chaves P, Pereira L. Comparative analysis of glucose and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts: a systematic review and meta-analysis. Vol. 94, *Gastrointestinal Endoscopy*. Elsevier BV; 2021. p. 235–47.