

ESCORE CLÍNICO-RADIOLÓGICO PREDITOR DE DISPLASIA DE ALTO GRAU E TRANSFORMAÇÃO MALIGNA EM NEOPLASIAS CÍSTICAS DE PÂNCREAS

SILVIO MELO TORRES

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Felipe José Fernández Coimbra

Co-Orientador: Dr. Wilson Luiz da Costa Júnior

São Paulo

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Torres, Silvio Melo.

Escore clínico-radiológico preditor de displasia de alto grau e transformação maligna em neoplasias císticas de pâncreas. / Silvio Melo Torres. São Paulo, 2024.

47f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Felipe José Fernandez Coimbra.

1. Escore clínico-radiológico preditivo, 2. Neoplasias císticas de pâncreas, 3. Transformação maligna

CDU 616

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Silvio Melo Torres

Escore clínico-radiológico preditor de displasia de alto grau e transformação maligna em neoplasias císticas de pâncreas

Aprovado em 31/07/2024

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Felipe José Fernández Coimbra

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Co-Orientador: Dr. Wilson Luiz da Costa Júnior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. João Gonçalves Filho

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. André de Moricz

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Membro da banca: Dr. Orlando Jorge Martins Torres

Instituição: Hospital Universitário Presidente Dutra Universidade Federal do Maranhão

RESUMO

Torres SM. **Escore clínico-radiológico preditor de displasia de alto grau e transformação maligna em neoplasias císticas de pâncreas.** [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUÇÃO: O diagnóstico incidental de lesões císticas pancreáticas aumentou com o uso generalizado de exames de imagem, levantando preocupações sobre a melhor maneira de gerenciar esses achados, dado o potencial maligno de uma pequena fração das lesões.

OBJETIVO: Estabelecer um escore preditivo de risco para displasia de alto grau / tumores malignos baseado em dados clínicos e radiológicos das neoplasias císticas pancreáticas.

MÉTODOS: Um estudo observacional longitudinal retrospectivo, abrangendo pacientes operados por neoplasia cística pancreática entre 2008 e 2022. **RESULTADO:** Durante o período analisado de 2008 a 2022, foram realizadas 1103 pancreatectomias, das quais 202 foram devido a lesões císticas pancreáticas. Os achados histológicos dos casos operados revelaram que a taxa displasia de alto grau e carcinoma invasor pancreático eram 6% e 11%, respectivamente. O tamanho médio das lesões císticas foi de 4,2 cm. O estudo desenvolveu um escore clínico-radiológico, demonstrando que nódulos sólidos $\geq 5\text{mm}$, realce da parede do cisto, ausência de septos/ loculações, espessura da parede do cisto $\geq 3\text{mm}$ e idade, foram significativamente associados à indicação cirúrgica adequada. **CONCLUSÃO:** Esses resultados enfatizam a complexidade na gestão de neoplasias císticas de pâncreas e a necessidade crítica de ferramentas diagnósticas precisas, como o escore clínico-radiológico desenvolvido, para estratificar o risco e orientar a tomada de decisão terapêutica, visando otimizar os desfechos para os pacientes.

Descritores: Escore clínico-radiológico preditivo. Neoplasias císticas de pâncreas. Transformação maligna

ABSTRACT

Torres SM MD. [Clinical-radiological score predictive of high-grade dysplasia and malignant transformation in cystic neoplasms of the pancreas]. [Dissertação] São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUCTION: The incidental diagnosis of pancreatic cystic lesions has increased with the widespread use of imaging tests, raising concerns about the best way to manage these findings, given the malignant potential of a small fraction of lesions. **OBJECTIVE:** To establish a predictive risk score for high-grade dysplasia/malignant tumors based on clinical and radiological data of pancreatic cystic neoplasms. **METHODS:** A retrospective longitudinal observational study, covering patients operated on for pancreatic cystic neoplasia between 2008 and 2022. **RESULTS:** During the period analyzed from 2008 to 2022, 1103 pancreatectomies were performed, 202 of which were due to pancreatic cystic lesions. The histological findings of the operated cases revealed that the rate of high-grade dysplasia and invasive pancreatic carcinoma was 6% and 11%, respectively. The average size of the cystic lesions was 4.2 cm. The study developed a clinical-radiological score, showing that solid nodules $\geq 5\text{mm}$, cyst wall enhancement, absence of septa/loculations, cyst wall thickness $\geq 3\text{mm}$ and age were significantly associated with appropriate surgical indication. **CONCLUSION:** These results emphasize the complexity of managing cystic neoplasms of the pancreas and the critical need for precise diagnostic tools, such as the clinical-radiological score developed, to stratify risk and guide therapeutic decision-making, with a view to optimizing outcomes.

Key Words: Predictive clinical-radiological score. Pancreatic cystic neoplasms. Malignant transformation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Linha do tempo dos guidelines para IPMN e CAM	6
Figura 2	Seleção da população de estudo dentre os pacientes com tumores pancreáticos tratados no Departamento de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center entre janeiro de 2008 e dezembro de 2022	12
Figura 3	Probabilidade de indicação de cirurgia para diferentes cenários.....	23
Figura 4	Curva ROC para modelo final em pacientes com tumores pancreáticos (indicação da cirurgia adequada).....	24
Figura 5	Probabilidade de indicação de cirurgia para diferentes cenários em pacientes com IPMN	30
Figura 6	Curva ROC para modelo final em pacientes com IPMN.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de Clavien-Dindo	10
Tabela 2	Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo	13
Tabela 3	Tipo histológico e localização do tumor	14
Tabela 4	Características radiológicas	16
Tabela 5	Resultados cirúrgicos	17
Tabela 6	Características clínicas de acordo com a indicação cirúrgica adequada	18
Tabela 7	Fatores associados com a indicação cirúrgica adequada (regressão logística univariada)	20
Tabela 8	Fatores associados com a indicação cirúrgica adequada (análise múltipla de regressão logística)	21
Tabela 9	Características clínicas de acordo com a indicação cirúrgica em pacientes com IPMN	25
Tabela 10	Fatores associados com a indicação cirúrgica adequada em pacientes com IPMN (regressão logística univariada)	27
Tabela 11	Fatores associados com a indicação cirúrgica em pacientes com IPMN (análise múltipla de regressão logística)	28
Tabela 12	Probabilidades de indicação de cirurgia para diferentes cenários em pacientes com IPMN	29

Tabela 13	Fatores associados com a complicação pós-cirúrgica (classificação Clavien-Dindo)	31
Tabela 14	Fatores associados com complicações pós-cirúrgicas (regressão logística univariada)	32
Tabela 15	Fatores associados com complicações pós-cirúrgicas (regressão logística múltipla).....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AS	Active Surveillance
CA 19-9	Antígeno carboidrato 19-9
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
CI	Carcinoma invasor
CAM	Cistoadenoma mucinoso
CAS	Cistoadenoma seroso
DAG	Displasia de alto grau
DPP	Ducto pancreático principal
DPT	duodenopancreatectomia
GDP	gastroduodenopancreatectomia
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
IPMN	Neoplasias mucinosas intraductais papilares
LGPD	Leis Gerais De Proteção de Dados
NCM	Neoplasias císticas mucinosas
NSPP	Neoplasia sólida pseudopapilar
OR	Odds Ratio
PCC	pancreatectomia corpocaudal
PC	pancreatectomia central
RM	Ressonância nuclear magnética
SG	Sobrevida Global.
SLD	Sobrevida livre de doença.
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
TNE	Tumor Neuroendócrino

LISTA DE SIGLAS

- AGA** Associação Americana de Gastroenterologia (do inglês American Gastroenterological Association)
- ASA** Associação Americana de Anestesiologia (do inglês American Anesthesiology Association)
- IAP** Associação Internacional de Pancreatologia (do inglês International Association of Pancreatology)
- ISGPS** Sociedade Internacional do Grupo de Estudos do Pâncreas (do inglês International Study Group Pancreas Society)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Diagnóstico Clínico, Radiológico e Molecular	3
1.2	Abordagem das Lesões Císticas Pancreáticas	4
2	JUSTIFICATIVA	7
3	OBJETIVOS.....	8
3.1	Objetivo principal	8
3.2	Objetivos secundários	8
4	METODOLOGIA.....	9
4.1	Tipo de Estudo	9
4.2	Pacientes	9
4.3	Critérios de Exclusão	9
4.4	Variáveis coletadas	9
4.5	Análise Estatística	10
5	RESULTADOS	12
6	DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	40
6	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

O fácil acesso a exames de imagem com cortes axiais aumentou o diagnóstico incidental de lesões císticas pancreáticas ¹. Sua prevalência é de 2,6% a 19% na população em geral e estão correlacionadas principalmente com a idade, atingindo pico de incidência em indivíduos após 70 anos ²⁻³. Na grande maioria dos casos, são lesões benignas, porém 15% dos cistos podem corresponder a lesões pré-malignas ou malignas e devem ser tratadas de forma adequada ⁴.

As lesões císticas pancreáticas são principalmente divididas em duas categorias: mucinosas (como o IPMN e o cistoadenoma mucinoso) e não mucinosas (como o cistoadenoma seroso, tumor de Frantz e TNE cístico). A maioria das demais lesões císticas pancreáticas é de natureza inflamatória, desenvolvendo-se frequentemente após episódios de pancreatite ou trauma ⁵.

Nas últimas décadas, as lesões císticas pancreáticas têm ganhado destaque, não apenas pelo aumento no número de diagnósticos, mas também pelo crescimento significativo de 189% nas pancreatectomias anuais para tratamento dessa patologia desde 2006. Esse aumento, que corresponde a aproximadamente 15.000 procedimentos por ano, foi observado após a publicação dos critérios de Sendai (tamanho do cisto >3cm, ducto pancreático principal 6mm, pancreatite relacionada à lesão cística e nódulo sólido⁴⁶). Os dados foram extraídos do National Inpatient Sample (NIS) e de outras fontes publicadas, como o Health Care Cost and Utilization Project (HCUPnet), da Agency for Health Care Research and Quality, Rockville, MD.

Um estudo retrospectivo analisou 851 pacientes que foram submetidos a cirurgia pancreática devido a lesões císticas e concluiu que as neoplasias mucinosas intraductais papilares (IPMNs) são as mais comuns (38%), seguidas dos cistoadenoma mucinosos (CAM) com 23%, cistoadenoma seroso (CAS) 16%, e neoplasia sólida pseudopapilar (NSPP) 3% ⁶.

As neoplasias mucinosas intraductais papilares (IPMNs) são as lesões císticas mais prevalentes, sendo mais comum em homens entre a 6-7ª décadas de vida. São subdivididas em IPMN primário, secundário e misto de acordo com o acometimento do sistema ductal pancreático. O grau de atipia e displasia celular ajudam a determinar a agressividade da lesão. A presença de displasia de alto grau é considerado um “carcinoma in situ” enquanto a displasia de baixo grau tem comportamento muito semelhante ao epitélio de revestimento normal do ducto pancreático ⁷. Os IPMNs são classificados também quanto ao tipo morfológico, subtipo gástrico, intestinal e pancreatobiliar. Os subtipos gástricos apresentam menores taxas de

displasia de alto grau, logo apresentam um prognóstico melhor. O subtipo intestinal e pancreatobiliar apresentam um risco maior para displasia de alto grau e, conseqüentemente, degeneração maligna ⁸.

Por serem lesões heterogêneas há um grande debate e guidelines que tentam caracterizar lesões de maior ou menor risco para transformação maligna, observando-se grandes mudanças nas condutas clínicas nos últimos anos.

A degeneração maligna do IPMN segue uma sequência de eventos que se inicia com displasia de baixo grau que evolui para displasia de alto grau e conseqüente o carcinoma invasor. As principais alterações genéticas relacionadas ao mecanismo de transformação maligna são mutações nos genes KRAS, GNAS, TP53 e SMAD4, com taxa de malignização em torno de 8% ⁹⁻¹¹.

Os cistoadenomas mucinosos (CAM), não apresentam comunicação com ductos pancreáticos, seja principal ou secundário, caracterizando a principal diferença entre os IPMNs. O potencial de malignização do CAM é em torno de 15-30%, sendo que quando transformadas possuem melhor prognóstico que o adenocarcinoma ductal convencional ¹². O estroma hiper celular do tipo ovariano é um achado patognomônico dessa lesão cística ¹³⁻¹⁴.

Em geral são achados de exames e há nos últimos anos grande controvérsia sobre qual o tamanho ou características de corte para indicar tratamento cirúrgico versus observação. A grande maioria do CAM são benignos e a degeneração maligna é suspeitada quando há presença de irregularidades da parede do cisto, componente sólido com realce ao meio de contraste, projeções papilares, tamanho $\geq 4\text{cm}$, paciente com idade ≥ 55 anos ou calcificações periféricas em casca de ovo. A presença de duas dessas características corresponde a 56% a 74% de chance de malignidade ¹⁵⁻¹⁸.

Os cistoadenomas serosos (CAS) são neoplasias mais prevalentes em mulheres entre a 6-7ª décadas de vida. Não possuem capacidade de transformação maligna. Observa-se dois tipos principais: os microcísticos (mais comuns) e aqueles que podem se manifestar com características radiológicas similares as do CAM na sua apresentação macro cística ou unilocular, tornando-se essencial o reconhecimento dessa entidade ¹⁹. Indicação cirúrgica quando: lesões maiores de 4cm, crescimento rápido, sintomas ou dúvida diagnóstica, principalmente na apresentação macro cística ²⁰⁻²¹.

A neoplasia sólida pseudopapilar (NSPP) ou tumor de Frantz, é tumoração rara, mais comum em mulheres jovens e possui um potencial de malignidade em torno de 10-15% ²²⁻²³. Receptores de progesterona são evidenciados em 81% dos tumores, assim como receptores de estrógeno, fato pelo qual pode justificar a predileção pelo sexo feminino e idade menor

que 40 anos ²². Tem indicação de tratamento cirúrgico pelo potencial de transformação com desenvolvimento de metástases (raras) e pela capacidade de crescimento e infiltração de tecidos locais com acometimento de estruturas vasculares ou órgãos vizinhos ²⁴. Os principais fatores de risco relacionado as recidivam dessas lesões são: ressecções incompletas, tamanho do tumor, paciente jovens, ruptura tumoral e sexo masculino ²⁵.

Os TNE císticos são evidenciados em 10% dos casos de todos TNE pancreáticos, provavelmente relacionados a sangramento no interior de uma lesão sólida ²⁶. Apresentam características radiológicas similares as das lesões sólidas, com realce ao meio de contraste na fase arterial. Na sua grande maioria são não funcionantes e indolentes, apresentando comportamentos biológicos menos agressivos do que os TNE sólidos. A conduta conservadora deve ser considerada para pacientes selecionados ²⁷.

Outros diagnósticos diferenciais se fazem necessário na abordagem das neoplasias císticas de pâncreas, como pseudoaneurisma de artéria esplênica, cisto de retenção pancreático quando há obstrução ductal e, até mesmo, lesão sólida com necrose podem se apresentar com lesão cística ao diagnostico inicial.

1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO E MOLECULAR

A maioria das neoplasias císticas de pâncreas são assintomáticas, e são frequentemente relacionadas a achados em exames de imagem por outras indicações, porém podem se manifestar com dor abdominal principalmente quando está associado a um quadro de pancreatite, quando há um envolvimento do ducto pancreático principal. O efeito de massa em lesões maiores (>4cm) pode exercer compressão dos órgãos vizinhos, gerando plenitude gástrica, icterícia, vômitos pós-prandiais ou massa abdominal palpável ²⁸. O uso de exames de imagem e sua adequada interpretação pode auxiliar no diagnóstico correto e, consequentemente, a selecionar os pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico. A tomografia computadorizada com multidetectores (MDCT) com contraste venoso atinge especificidade de até 100% para diferenciar CAS e NCM ²⁹ e acurácia de 74% –78% na diferenciação dos IPMNs benignos dos malignizados ³⁰.

Enquanto, a ressonância magnética com colangiopancreatografia possui especificidade de 91% para detecção de IPMNs ³¹ e sensibilidade de 100% para estabelecer relação com ductos pancreáticos ³². Os IPMNs de ducto principal apresentam uma dilatação tubuliforme segmentar ou difusa do mesmo, já o IPMN de ducto secundário apresenta dilatação macro cística dos ramos secundários e quando mais de um ramo está dilatado

apresentam uma imagem similar a um "cachos de uva". Os IPMNs mistos se manifestam com dilatações segmentares do ducto pancreático principal e secundário ³³.

A ecoendoscopia tem acurácia entre 84-96% para diagnóstico de CAM ³⁴ e o achado endoscópico de dilatação da ampola de Vater com extrusão de mucina é patognomônico de IPMN de ducto principal ³⁵. O uso do PET CT no contexto de lesões císticas do pâncreas é restrito, porém possui sensibilidade e especificidade para diagnosticar um IPMN com degeneração maligna de 97% e 91%, respectivamente.

Endomicroscopia confocal a laser (SPYGLASS®) modalidade diagnóstica endoscópica que possui capacidade de avaliação da mucosa dos ductos pancreáticos e via biliar, baseia-se na iluminação dos tecidos com um laser de baixa potência. Limitado a grandes centros de referência e operador dependente. Eventos adversos incluem pancreatite e sangramento em até 9% ³⁶.

Lesões precursoras de adenocarcinoma ductal invasivo pancreáticos são classificadas em não císticas, que são as neoplasias intraepiteliais pancreáticas (PanINs), e as císticas (IPMN e NCM) ³⁷. A degeneração maligna tanto do PanIN como das lesões císticas precursoras segue o modelo de carcinogênese similar ao do câncer colorretal que ocorre por mutação do KRAS e perda do CDKN2A (p16), enquanto a perda do p53 e do SMAD4 ocorre no estágio tardio ³⁸⁻³⁹. A mutação do gene KRAS está presente em 47-81% dos IPMNs, fato que reforça a correlação desta mutação com surgimento e malignização dessas lesões císticas ⁴⁰.

Além da análise molecular ser fundamental para compreender a sequência de transformações de uma lesão pré-maligna, tem importância para estabelecer diagnóstico diferencial entre as lesões císticas. A combinação da citopatologia e análise mutacional do fluido cístico com a presença de mutações no oncogene GNAS e KRAS provou ser uma maneira eficaz de diferenciar IPMN do MCN e CAS. Em uma amostra de 147 cistos, as mutações do GNAS foram mutações limitadas a IPMNs ⁴¹.

1.2 ABORDAGEM DAS LESÕES CÍSTICAS PANCREÁTICAS

Há um consenso entre os principais guidelines de manejo de lesões císticas pancreáticas da *International Association of Pancreatology* (IAP) ⁴², *European Study Group on Cystic tumors of the Pancreas* ⁴³ e *American Gastroenterological Association* (AGA) ⁴⁴, que indicam ressecção cirúrgica para todos os tumores sólidos pseudopapilares e neoplasia císticas mucinosas pelo risco de degeneração maligna em 15-30% dos casos ⁴⁵. Para os IPNMs

são levados em consideração determinados aspectos radiológicos, como as lesões que afetam o ducto pancreático principal ou de padrão misto, além de outros aspectos de risco.

A IAP, em Fukuoka-Japão, em 2010, desenvolveu recomendações para tratamento de IPMN de ducto principal, IMPN de ducto secundário e CAM. Para IPMNs de ducto principal a cirurgia é recomendada para todos os pacientes com boa performance clínica, com o objetivo de se obter margens cirúrgicas livres de displasia de alto grau, podendo ser necessária até pancreatectomia total. A indicação para IPMNs de ducto secundário é um pouco mais restrita e leva em consideração os fatores de maior risco, como dilatação do ducto principal e presença de vegetações sólidas no interior do cisto.

Em 2018, O grupo de estudo Europeu de neoplasia císticas de pâncreas preconizou como critérios absolutos para indicação de ressecção cirúrgica: dilatação do ducto pancreático principal $\geq 10\text{mm}$, nódulo na parede do cisto $\geq 5\text{mm}$, Icterícia (relacionada ao tumor), citologia positiva para malignidade, displasia de alto grau ou massa sólida. Outros critérios relativos foram estabelecidos, que são: crescimento $\geq 5\text{mm/ano}$, aumento de CA 19-9 para níveis $\geq 37\text{ U/ml}$ (na ausência de icterícia), dilatação do ducto pancreático entre 5-9,9 mm, tamanho do cisto $\geq 40\text{mm}$, diagnóstico recente de diabetes mellitus, pancreatite aguda causada por IPMN ou nódulos na parede do cisto $< 5\text{mm}$ ⁴³.

A AGA recomenda que todo cisto de pâncreas com 2 ou mais fatores de risco, como cisto $\geq 3\text{cm}$, dilatação do ducto pancreático principal e presença de componente sólido, seja avaliado por ecoendoscopia com biópsia e o tratamento cirúrgico fica restrito aos pacientes com carcinoma invasivo ou displasia de alto grau confirmados. E quando indicada cirurgia há recomendação do paciente ser encaminhado para centros de referência baseado em revisões sistemáticas que mostrou menores taxas de mortalidade no perioperatório imediato e a longo prazo.

A indicação de tratamento cirúrgico para neoplasias císticas, principalmente das neoplasias mucinosas (IPMN e NCM), sofreu modificações ao longo dos anos, quando inicialmente todos os IPMN de ducto principal/ misto e NCM tinham indicação de ressecção ⁴². A possibilidade de seguimento se deve a exames de cortes axiais com maior acurácia na detecção de fatores radiológicos considerados como preocupantes/ alarme. Logo, o desenvolvimento de um escore de risco que leva em consideração aspectos clínicos e radiológicos se faz necessário para estabelecer de maneira fidedigna o risco de displasia de alto grau e transformação maligna.

Na abordagem das lesões císticas de pâncreas pelo grupo de cirurgia abdominal do A.C.Camargo Cancer Center consideramos o tratamento cirúrgico para todos os tumores de

Frantz, TNE cístico $\geq 2\text{cm}$, cistoadenoma seroso com crescimento, sintomáticos ou maiores $\geq 4\text{cm}$, e para lesões mucinosas quando presença de componente sólido $\geq 5\text{mm}$ com realce ao meio do contraste, lesão $\geq 4\text{ cm}$, citologia positiva, ducto pancreático principal $\geq 1\text{cm}$ ou crescimento $\geq 5\text{mm/ano}$. A Figura 1 resume os principais guidelines para lesões císticas pancreáticas em uma linha do tempo.

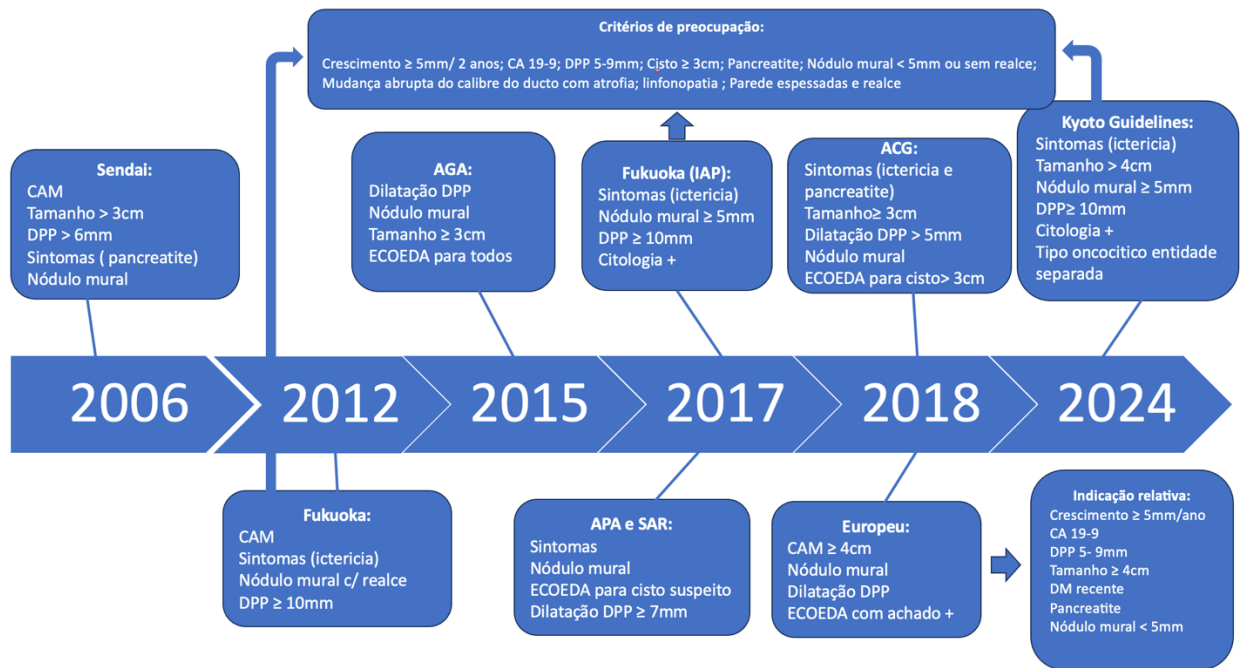


Figura 1 - linha do tempo dos guidelines para IPMN e CAM

2 JUSTIFICATIVA

Diante do aumento incidental no diagnóstico de lesões císticas do pâncreas, torna-se fundamental desenvolver um escore preditor de risco que auxilie na decisão terapêutica, identificando quais pacientes não necessitam de seguimento contínuo e quais requerem tratamento devido ao potencial de transformação maligna. Isso reduziria as indicações cirúrgicas desnecessárias, evitando as morbidades e os custos associados ao tratamento cirúrgico. Os dados que fundamentam essas decisões ainda são controversos nos principais guidelines, e o desenvolvimento de um escore de predição baseado em uma casuística latino-americana, com pacientes uniformemente abordados, proporcionaria uma evidência sólida e complementar para auxiliar nesta decisão terapêutica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Desenvolver um escore que correlacione:
 - Aspectos clínico-radiológicos de lesões císticas pancreáticas submetidas ao tratamento cirúrgico
 - Desfechos anatomopatológicos que configuram a adequação da indicação cirúrgica:
 - IPMN com displasia de alto grau
 - Cistoadenoma mucinoso com displasia de alto grau
 - Neoplasias mucinosas com carcinoma invasor
 - Tumor de Frantz
 - TNE com degeneração cística

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Desenvolver um escore que correlacione:
 - Aspectos clínico-radiológicos para os IPMNs submetidos à tratamento cirúrgico de acordo com a adequação da indicação cirúrgica (displasia de alto grau e carcinoma invasor)
- Descrever os desfechos precoces associados ao tratamento cirúrgico e identificar os fatores associados a complicações perioperatórias em até 60 dias após a cirurgia.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional longitudinal retrospectivo tipo coorte.

4.2 PACIENTES

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos a tratamento cirúrgico devido a lesões císticas pancreáticas no período entre 2008 e 2022. Os dados foram obtidos por meio de revisão do prontuário físico dos indivíduos em seguimento até 2023, e de informações contidas em banco de dados coletado prospectivamente no Núcleo de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Indisponibilidade de dados no sistema.
- Pacientes submetidos a qualquer tratamento cirúrgico prévio relacionado à lesão descrita.

4.4 VARIÁVEIS COLETADAS

Idade, sexo, sintomas clínicos (pancreatite aguda ou icterícia), antecedentes de neoplasia prévia, aspecto radiológico da lesão (tamanho do cisto ≥ 4 cm ou < 4 cm, presença de componente sólido ≥ 5 mm, presença de calcificações periféricas, comunicação com ducto pancreático principal, presença de septos/ loculações, espessura da parede do cisto ≥ 3 mm, realce da parede do cisto ao meio de contraste, velocidade de crescimento da lesão (5 mm/ano), presença de linfonodopatia, atrofia do parênquima pancreático e dilatação do ducto pancreático principal ≥ 10 mm ou < 10 mm ou interrupção abrupta do mesmo), biomarcadores

(CA 19-9), classificação de ASA, via de acesso cirúrgico (laparoscópico, robótico ou convencional) e complicações cirúrgicas severas (Clavien-Dindo 3, 4 e 5).

Para categorizar as complicações cirúrgicas de acordo com a gravidade, foi utilizada a classificação de Clavien-Dindo, que foi originalmente proposta por Clavien et al.⁴⁷ e revisada por Dindo et al.⁴⁸.

Tabela 1 - Classificação de Clavien-Dindo

Grau	Descrição
I	Qualquer desvio do pós-operatório normal sem a necessidade de intervenção farmacológica, cirúrgica, endoscópica ou radiológica. Inclui cuidados farmacológicos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia.
II	Requer intervenção farmacológica além de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Inclui transfusões de sangue e nutrição parenteral total.
IIIa	Requer intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica sem anestesia geral.
IIIb	Requer intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica sob anestesia geral.
IVa	Complicações com risco de vida que requerem terapia em unidade de terapia intensiva (UTI), com disfunção de um órgão.
IVb	Complicações com risco de vida que requerem terapia em unidade de terapia intensiva (UTI), com disfunção de múltiplos órgãos.
V	Morte do paciente.

Considerada indicação cirúrgica adequada os pacientes com anatomopatológico final: neoplasias mucinosas com displasia de alto grau ou carcinoma invasor de pâncreas, TNE cístico e tumor de Frantz.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na descrição das variáveis qualitativas se usaram as frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas são apresentadas através da média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

Associação entre variáveis qualitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher (quando 25% ou mais dos valores esperados são menores do que 5).

A comparação entre grupos independentes se realizou pelo teste de Mann-Whitney, após verificar a normalidade da distribuição dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para avaliar associação entre as variáveis independentes com a indicação cirúrgica adequada foi realizada pela regressão logística binária univariada e múltipla, e o ajuste do modelo foi realizado pelo teste de Hosmer-Lemeshow (sob a hipótese nula que o modelo é bom). Para os modelos finais também foram construídas as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e calculadas as medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Gráficos de linhas foram utilizados para a representação das probabilidades. O nomograma foi construído a partir dos modelos de regressão logística finais para os desfechos “indicação cirúrgica adequada” e “complicações cirúrgicas severa”. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas nos softwares estatísticos SPSS for Windows v.25 e STATA/MP for Windows v.14.

5 RESULTADOS

No período analisado, foram realizadas 1103 pancreatectomias, das quais 202 (18,3%) foram realizadas por lesões císticas de pâncreas. Nenhum paciente com lesão cística operado foi excluído da análise. A Figura 2 demonstra a seleção da amostra de pacientes utilizadas após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão.



Figura 2 - Seleção da população de estudo dentre os pacientes com tumores pancreáticos tratados no Departamento de Cirurgia Abdominal do A.C.Camargo Cancer Center entre janeiro de 2008 e dezembro de 2022

Dados coletados entre 2008 e 2022 mostram que foram realizadas 202 ressecções pancreáticas devido a neoplasias císticas. A idade média dos pacientes foi de 53,5 anos, variando entre 16 e 84 anos. A maioria dos participantes era do sexo feminino (139 pacientes, 68,8%), enquanto 63 pacientes (31,2%) eram do sexo masculino. Quanto aos sintomas, 80 pacientes (39,6%) eram sintomáticos, enquanto 122 pacientes (60,4%) não apresentavam sintomas no momento do estudo. Um subgrupo de pacientes (38 pacientes, 18,8%) tinha histórico prévio de neoplasia, enquanto a maioria (164 pacientes, 81,2%) não possuía tal histórico. Em relação à classificação ASA, 44 pacientes (22%) foram classificados como ASA 1, 131 pacientes (65%) como ASA 2 e 27 pacientes (13%) como ASA 3, não havendo pacientes classificados como ASA 4. A média do marcador tumoral CA 19-9 entre os pacientes foi de 98 (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo.

Característica	n = 202	n (%)
Sexo	Feminino	139 (68,8)
	Masculino	63 (31,2)
Idade (anos)	Média (DP)	53,5(16,9)
	Mediana (mín-máx)	55,5 (16-84)
Exame mais recente	TC	62 (31,0)
	RM	135 (67,5)
	USG	3 (1,5)
Neoplasia prévia	Não	164 (81,2)
	Sim	38 (18,8)
Sintomas	Não	122 (60,4)
	Sim	80 (39,6)
ASA	I	44 (22%)
	II	131 (65%)
	III	27 (13%)
	IV	0
CA 19-9	Média	98
	<37	116 (85,3)
	≥37	20 (14,7)

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo. TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; USG: ultrassonografia.

Quanto à localização da lesão pancreática, 69 pacientes (34,2%) estavam localizados na cabeça do pâncreas, 63 pacientes (31,2%) no corpo e 70 pacientes (34,6%) na cauda. Os resultados mostram que a maioria dos casos não apresentava displasia (123 casos, 60,9%), seguida por displasia de baixo grau (45 casos, 22,3%) e, em menor taxa, displasia de alto grau (12 casos, 5,9%). Além disso, a taxa de transformação maligna para lesões mucinosas foi de 10,9% (22 casos). Entre as lesões analisadas, 26 casos (12,9%) são cistoadenoma serosos, 42 casos (20,8%) são cistoadenoma mucinosos, 59 casos (29,2%) são IPMN, 42 casos (20,8%) são tumores de Frantz, 4 casos (2,0%) são pseudocistos, 8 casos (4,0%) são tumores neuroendócrinos císticos, e 21 casos (10,4%) possuem outras histologias (Tabela 3).

Ao considerar os IPMNs, entre os 59 casos, 24 apresentavam informações quanto ao subtipo histológico: 13 casos (54,2%) são do tipo gástrico, 5 casos (20,8%) do tipo intestinal, 3 casos (12,5%) do tipo pancreatobiliar, 2 casos (8,3%) possuem características tanto intestinais quanto pancreatobiliares, e 1 caso (4,2%) possui características tanto gástricas quanto pancreatobiliares (Tabela 3).

Tabela 3 - Tipo histológico e localização do tumor.

Característica	n = 202	n (%)
Localização do tumor	Cabeça do pâncreas	69 (34,2)
	Corpo do pâncreas	63 (31,2)
	Cauda do pâncreas	70 (34,6)
Displasia	Sem displasia	123 (60,9)
	Displasia de baixo grau	45 (22,3)
	Displasia de alto grau	12 (5,9)
	Displasia degeneração maligna	22 (10,9)
Anatomopatológico	Seroso	26 (12,9)
	Mucinoso	42 (20,8)
	IPMN	59 (29,2)
	Frantz	42 (20,8)
	Pseudocisto	4 (2,0)
	TNE	8 (4,0)
	Outra histologia	21 (10,4)
Tipo de IPMN (n=59)	Gástrico	13 (54,2)
	Intestinal	5 (20,8)
	Pancreatobiliar	3 (12,5)
	Intestinal e pancreatobiliar	2 (8,3)
	Gástrico e pancreatobiliar	1 (4,2)

A maioria dos casos (133 casos, 66,2%) não exibiu nenhum componente sólido, enquanto em 68 casos (33,8%) esse componente foi identificado. Quanto às calcificações periféricas, elas foram encontradas em apenas 16 casos (8%). Quanto à presença de septos ou loculações, observou-se que 129 casos (64,2%) não as exibiram. No que diz respeito ao realce ao meio de contraste da parede do cisto, 151 casos (75,1%) não apresentaram realce, enquanto 50 casos (24,9%) demonstraram realce após a administração do meio de contraste. Além disso, apenas 11 casos (5,4%) apresentaram crescimento $\geq 5\text{mm/ano}$, e a linfonodopatia foi observada em apenas 5 casos (2,5%). A atrofia do parênquima pancreático foi identificada em 14 casos (7%). Em relação às características do ducto pancreático, a dilatação do ducto principal foi encontrada em 54 casos (26,9%), e em 6 casos (3,1%), foi observada uma interrupção abrupta do ducto pancreático. O tamanho médio dos cistos foi de 4,2 cm (Tabela 4).

Tabela 4 - Características radiológicas

Característica	n = 202	n (%)
Componente sólido $\geq$ 5mm	Não	133 (66,2)
	Sim	68 (33,8)
Calcificações periféricas	Não	185 (92,0)
	Sim	16 (8,0)
Comunicação com ducto pancreático principal	Não	142 (70,6)
	Sim	59 (29,4)
Septos/loculações	Não	129 (64,2)
	Sim	72 (35,8)
Espessura $\geq$ 3mm	Não	188 (93,5)
	Sim	13 (6,5)
Realce da parede do cisto	Não	151 (75,1)
	Sim	50 (24,9)
Velocidade de crescimento (mm/ano)	Média (DP)	0,45 (2,76)
	Mediana (mín-máx)	0 (0-30)
	<5mm/ano	191 (94,6)
	$\geq$ 5mm/ano	11 (5,4)
Linfonodopatia	Não	196 (97,5)
	Sim	5 (2,5)
Interrupção abrupta do ducto pancreático principal	Não	188 (96,9)
	Sim	6 (3,1)
Dilatação do ducto pancreático principal $\geq$ 10mm	Não	147 (73,1)
	Sim	54 (26,9)
Tamanho da imagem (cm)	Média	4,2
	<4	110 (54,5)
	$\geq$ 4	92 (45,5)
Atrofia do parênquima pancreático	Não	188 (93%)
	Sim	14 (7%)

Quanto à via de acesso cirúrgico, 91 pacientes (45%) foram submetidos à cirurgia aberta, enquanto 111 pacientes (55%) foram tratados com cirurgia minimamente invasiva. A Gastroduodenopancreatectomia foi realizada em 32 casos (16%), enquanto a Duodenopancreatectomia foi realizada em 50 casos (25%). A Pancreatectomia distal foi o procedimento mais frequente, realizado em 110 casos (54%). Procedimentos menos comuns incluíram a Pancreatectomia total, realizada em 5 casos (2,5%), e a Pancreatectomia central,

também realizada em 5 casos (2,5%). Ressecção vascular e Ressecção multivisceral foram realizados em 5 casos (2%) e 13 casos (6%), respectivamente. No que diz respeito às complicações pós-operatórias, 114 casos (56,4%) experimentaram complicações de Clavien-Dindo 1/2, enquanto 88 casos (43,6%) enfrentaram complicações mais graves Clavien-Dindo ≥ 3 . A necessidade de reinternação após a cirurgia foi observada em 47 casos (23%). A taxa de mortalidade foi de 5%, que corresponde a 10 casos (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados cirúrgicos

Descrição	Número absoluto (%)
Via de acesso cirúrgico	
Cirurgia aberta	91 (45%)
Cirurgia minimamente invasiva	111 (55%)
Tipo de cirurgia	
Gastroduodenopancreatectomia	32 (16%)
Duodenopancreatectomia	50 (25%)
Pancreatectomia distal	110 (54%)
Pancreatectomia total	5 (2,5%)
Pancreatectomia central	5 (2,5%)
Procedimentos adicionais	
Ressecção vascular	5 (2%)
Ressecção multivisceral	13 (6%)
Complicações pós-operatórias	
Clavien-Dindo 1/2	114 (56,4%)
Clavien-Dindo ≥ 3	88 (43,6%)
Reinternação após cirurgia	47 (23%)
Taxa de mortalidade	10 (5%)

As características dos pacientes segundo a indicação cirúrgica adequada são apresentadas na Tabela 6. Do total de casos, 71 (35,1%) pacientes apresentaram cirurgia com indicação adequada (Tabela 6).

Tabela 6 - Características clínicas de acordo com a indicação cirúrgica adequada.

Característica	n = 202	Indicação cirúrgica adequada		Valor de p
		Não n = 131 n (%)	Sim n = 71 n (%)	
Sexo	Feminino	85 (61,2)	54 (38,8)	0,102 ^a
	Masculino	46 (73,0)	17 (27,0)	
Idade (anos)	Média (DP)	57,7 (15,6)	45,7 (16,4)	<0,001 ^c
	Mediana (mín-máx)	58 (17-84)	44 (16-80)	
Neoplasia prévia	Não	101 (61,6)	63 (38,4)	0,043 ^a
	Sim	30 (78,9)	8 (21,1)	
Sintomas	Não	83 (68,0)	39 (32,0)	0,242 ^a
	Sim	48 (60,0)	32 (40,0)	
Componente sólido ≥ 5mm	Não	101 (75,9)	32 (24,1)	<0,001 ^a
	Sim	29 (42,6)	39 (57,4)	
Calcificações periféricas	Não	119 (64,3)	66 (35,7)	0,722 ^a
	Sim	11 (68,8)	5 (31,3)	
Comunicação com ducto pancreático principal	Não	86 (60,6)	56 (39,4)	0,058 ^a
	Sim	44 (74,6)	15 (25,4)	
Septos/loculações	Não	68 (52,7)	61 (47,3)	<0,001 ^a
	Sim	62 (86,1)	10 (13,9)	
Espessura ≥ 3mm	Não	125 (66,5)	63 (33,5)	0,068 ^b
	Sim	5 (38,5)	8 (61,5)	
Realce da parede do cisto	Não	106 (70,2)	45 (29,8)	0,004 ^a
	Sim	24 (48,0)	26 (52,0)	
Linfonodopatia	Não	129 (65,8)	67 (34,2)	0,054 ^b
	Sim	1 (20,0)	4 (80,0)	
Velocidade de crescimento (mm/ano)	<5mm/ano	124 (64,9)	67 (35,1)	0,999 ^b
	≥5mm/ano	7 (63,6)	4 (36,4)	
Interrupção abrupta do ducto pancreático principal	Não	122 (64,9)	66 (35,1)	0,999 ^b
	Sim	4 (66,7)	2 (33,3)	
Dilatação do ducto pancreático principal	Não	91 (61,9)	56 (38,1)	0,175 ^a
	Sim	39 (72,2)	15 (27,8)	
CA 19-9	<37	73 (62,9)	43 (37,1)	0,859 ^a
	≥37	13 (65,0)	7 (35,0)	
Tamanho da imagem (cm)	<4	67 (60,9)	43 (39,1)	0,199 ^a
	≥4	64 (69,6)	28 (30,4)	

^a Teste qui-quadrado de Pearson; ^b Teste exato de Fisher; ^c Teste de Mann-Whitney.

Associação entre as variáveis clínicas e radiológicas com a indicação de cirurgia adequada são apresentadas na Tabela 7, utilizando a regressão logística binária univariada. A idade dos pacientes foi associada negativamente com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 0,96 (IC95%: 0,94-0,97) e um valor de $p < 0,001$, indicando uma associação significativa. Pacientes com neoplasia prévia tiveram uma menor chance de indicação cirúrgica adequada,

com um OR de 0,43 (IC95%: 0,18-0,99) e um valor de $p = 0,048$, sugerindo uma associação significativa. A presença de componente sólido foi fortemente associada com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 4,25 (IC95%: 2,28-7,92) e um valor de $p < 0,001$. A comunicação com o ducto pancreático principal apresentou um OR de 0,52 (IC95%: 0,27-1,03) e um valor de $p = 0,061$, sugerindo uma tendência, mas sem significância estatística. A presença de septos ou loculações foi associada negativamente com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 0,18 (IC95%: 0,09-0,38) e um valor de $p < 0,001$. A espessura do cisto $\geq 3\text{mm}$ foi marginalmente associada com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 3,18 (IC95%: 0,99-10,10) e um valor de $p = 0,050$. O realce da parede do cisto foi significativamente associado com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 2,58 (IC95%: 1,34-4,96) e um valor de $p = 0,005$. A interrupção abrupta do ducto pancreático principal apresentou um OR de 0,92 (IC95%: 0,17-5,18) e um valor de $p = 0,929$, enquanto a dilatação do ducto pancreático principal apresentou um OR de 0,63 (IC95%: 0,32-1,24) e um valor de $p = 0,177$, ambos sem associação significativa. Por fim, o tamanho da imagem do cisto $\geq 4\text{cm}$ não foi significativamente associado, com um OR de 0,68 (IC95%: 0,38-1,23) e um valor de $p = 0,200$.

Logo, as evidências amostrais apontam que a idade, presença de neoplasia prévia, calcificações periféricas, e septos/loculações diminuem a chance de indicação de cirurgia adequada. Por outro lado, pacientes com componente sólido $\geq 5\text{mm}$ aumentavam em 4,25 vezes mais a chance de indicação cirúrgica adequada comparado com aqueles que não apresentavam o componente sólido. Também pacientes com realce da parede do cisto apresentavam 2,58 vezes chance de ter indicação cirúrgica adequada.

Tabela 7 - Fatores associados com a indicação cirúrgica adequada (regressão logística univariada).

Característica	n = 202	OR (IC95%)	Valor de p
Sexo	Feminino	1	0,104
	Masculino	0,58 (0,30-1,12)	
Idade (anos)		0,96 (0,94-0,97)	<0,001
Neoplasia prévia	Não	1	0,048
	Sim	0,43 (0,18-0,99)	
Sintomas	Não	1	0,243
	Sim	1,42 (0,79-2,55)	
Componente sólido $\geq$ 5mm	Não	1	<0,001
	Sim	4,25 (2,28-7,92)	
Calcificações periféricas	Não	1	0,723
	Sim	0,82 (0,27-2,46)	
Comunicação com ducto pancreático principal	Não	1	0,061
	Sim	0,52 (0,27-1,03)	
Septos/loculações	Não	1	<0,001
	Sim	0,18 (0,09-0,38)	
Espessura $\geq$ 3mm	Não	1	0,050
	Sim	3,18 (0,99-10,10)	
Realce da parede do cisto	Não	1	0,005
	Sim	2,58 (1,34-4,96)	
Linfonodopatia	Não	1	0,070
	Sim	7,70 (0,84-70,28)	
Velocidade de crescimento (mm/ano)	<5mm/ano	1	0,931
	$\geq$ 5mm/ano	1,06 (0,30-3,74)	
Interrupção abrupta do ducto pancreático principal	Não	1	0,929
	Sim	0,92 (0,17-5,18)	
Dilatação do ducto pancreático principal	Não	1	0,177
	Sim	0,63 (0,32-1,24)	
CA 19-9	<37	1	0,859
	$\geq$ 37	0,91 (0,34-2,47)	
Tamanho da imagem (cm)	<4	1	0,200
	$\geq$ 4	0,68 (0,38-1,23)	

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Finalmente, A Tabela 8 apresenta uma análise múltipla de regressão logística dos fatores associados com a indicação cirúrgica adequada, baseada na amostra de 202 pacientes. A idade dos pacientes está associada negativamente com a indicação cirúrgica adequada, com um coeficiente de regressão (β) de -0,039. Isso indica que a cada ano adicional de idade, a chance de indicação cirúrgica adequada diminui, com um odds ratio (OR) de 0,96 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,94-0,98) e um valor de $p < 0,001$. Pacientes com componente sólido apresentam uma maior chance de indicação cirúrgica adequada, com um coeficiente de regressão (β) de 1,012 e um OR de 2,75 (IC95%: 1,32-5,74), com um valor de $p = 0,007$. A presença de septos ou loculações está associada negativamente com a indicação cirúrgica

adequada, com um coeficiente de regressão (β) de -2,188 e um OR de 0,11 (IC95%: 0,04-0,30), com um valor de $p < 0,001$. A espessura aumentada ($\geq 3\text{mm}$) também está associada positivamente com a indicação cirúrgica adequada, com um coeficiente de regressão (β) de 1,960 e um OR de 7,10 (IC95%: 1,70-29,70), com um valor de $p = 0,007$. O realce da parede do cisto está associado com uma maior chance de indicação cirúrgica adequada, com um coeficiente de regressão (β) de 1,384 e um OR de 3,99 (IC95%: 1,54-10,38), com um valor de $p = 0,005$.

Por fim, a constante do modelo é 1,187, e todos os OR são acompanhados de seus respectivos intervalos de confiança de 95%. O teste de Hosmer-Lemeshow tem um valor de p de 0,887, indicando que ajuste do modelo foi bom ($p = 0,887$). São apresentados também os valores dos coeficientes de regressão, que permitem construir a equação para obter a probabilidade de indicação cirúrgica adequada.

Tabela 8 - Fatores associados com a indicação cirúrgica adequada (análise múltipla de regressão logística).

Característica	n = 202	Coeficiente de regressão (β)	OR (IC95%)	Valor de p	Hosmer-Lemeshow (valor de p)
Idade (anos)		-0,039	0,96 (0,94-0,98)	<0,001	3,655 (0,887)
Componente sólido $\geq 5\text{mm}$	Não		1		
	Sim	1,012	2,75 (1,32-5,74)	0,007	
Septos/loculações	Não		1		
	Sim	-2,188	0,11 (0,04-0,30)	<0,001	
Espessura $\geq 3\text{mm}$	Não		1		
	Sim	1,960	7,10 (1,70-29,70)	0,007	
Realce da parede do cisto	Não		1		
	Sim	1,384	3,99 (1,54-10,38)	0,005	
Constante		1,187			

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Probabilidade de ter indicação de cirurgia adequada

Na equação 1 encontramos a fórmula para calcular a probabilidade de ter indicação de cirurgia adequada.

$$P(\text{Ter indicação de cirurgia}) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5)} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde:

β_i : coeficiente de regressão

x_i : variáveis independentes

x_1 : idade

x_2 : componente sólido

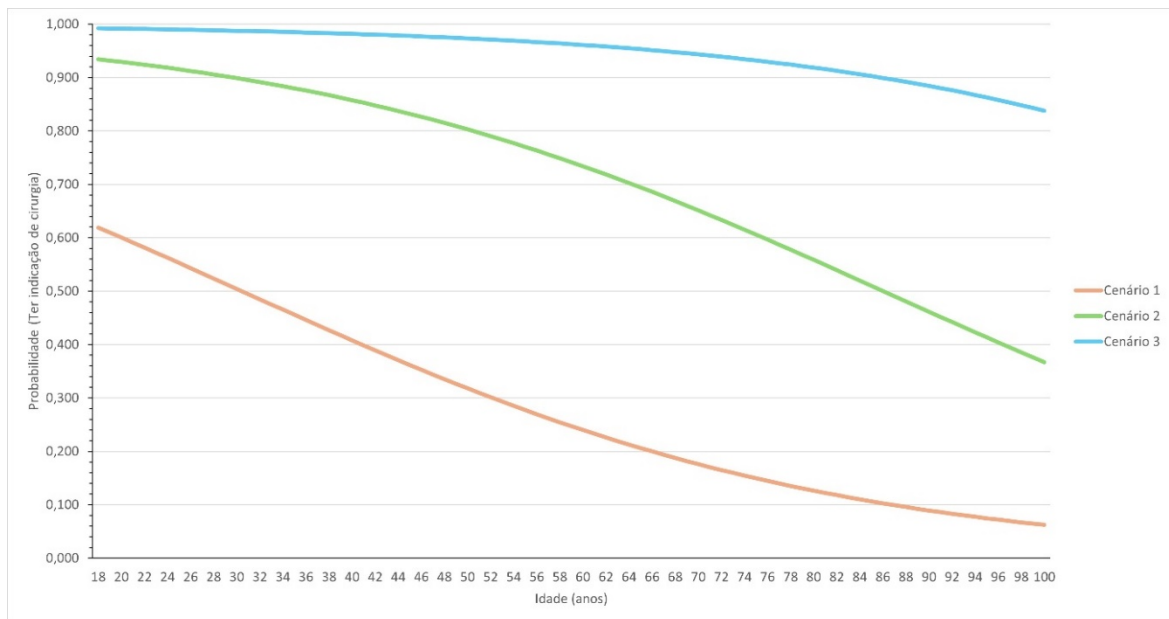
x_3 : septos/loculações

x_4 : espessura

x_5 : realce da parede do cisto

Na Figura 3 apresentamos as probabilidades de indicação de cirurgia adequada de acordo com a idade dos pacientes (em anos), e mudando as diferentes categorias para as variáveis das variáveis qualitativas. O nomograma para o modelo final é apresentado na Figura 3 para a probabilidade de indicação de cirurgia adequada em pacientes com lesões pancreáticas.

(a) Probabilidades



Cenário 1: todas as variáveis com a categoria "Não" (ausência)
 Cenário 2: todas as variáveis com a categoria "Sim" (presença)
 Cenário 3: Septo "Não" e as outras variáveis com categoria "Sim"

(b) Nomograma

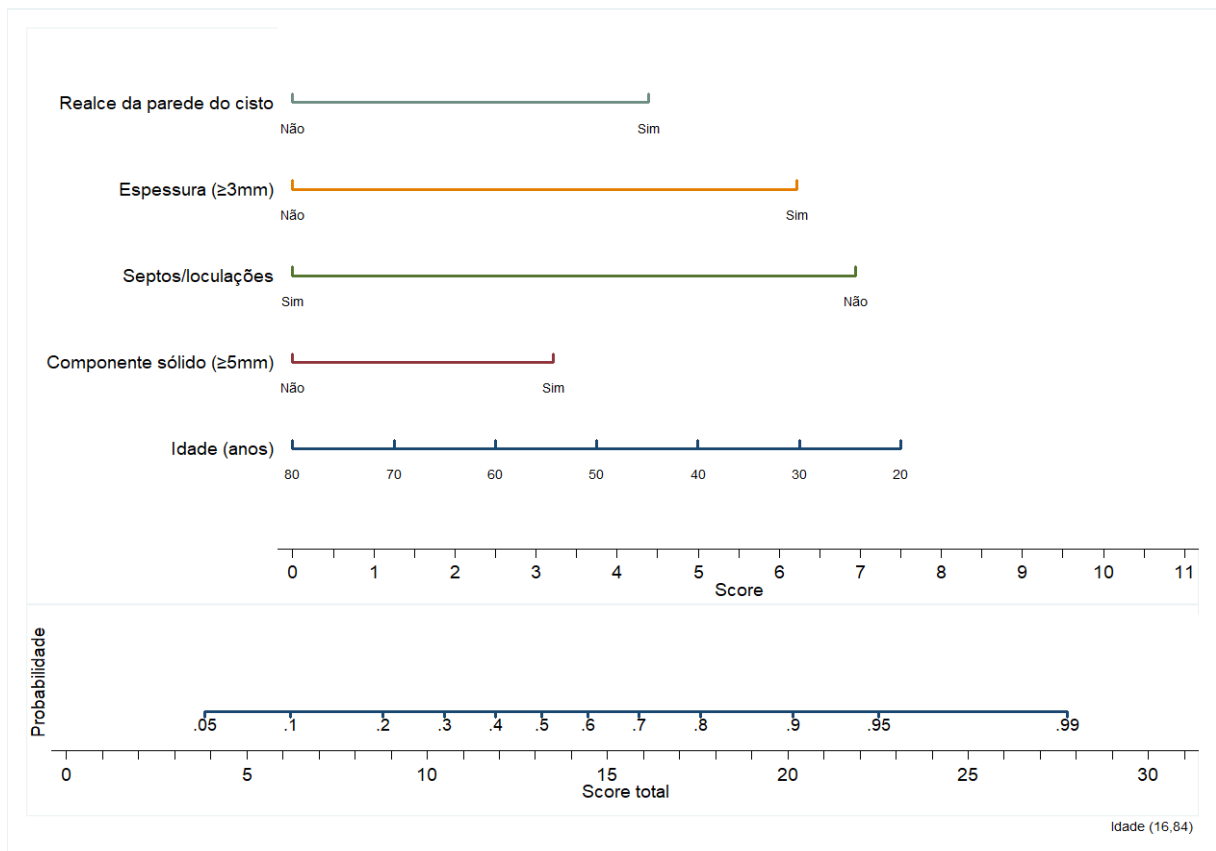
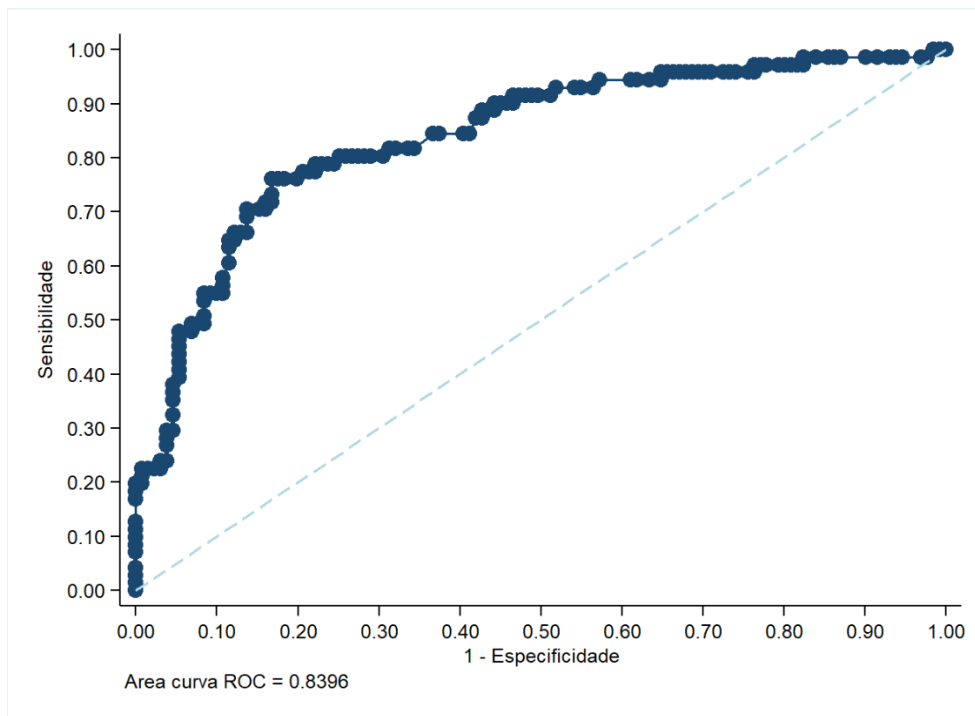


Figura 3 - Probabilidade de indicação de cirurgia para diferentes cenários.

Na Figura 4 apresentamos a Curva ROC para o modelo final em pacientes com tumores pancreáticos, avaliando a indicação cirúrgica adequada. A sensibilidade e especificidade do modelo são, respectivamente, 64,79% e 87,79%. O valor preditivo positivo (VPP) é de 74,19% e o valor preditivo negativo (VPN) é de 82,14%.



Sensibilidade: 64,79%; especificidade: 87,79%; valor preditivo positivo: 74,19%, valor preditivo negativo: 82,14%

Figura 4 - Curva ROC para modelo final em pacientes com tumores pancreáticos (indicação da cirurgia adequada).

Para a sub-análise dos IPMNs foram incluídos 59 pacientes e suas características são apresentadas na Tabela 9. Neste grupo de pacientes, 20 (33,9%) deles tiveram indicação cirúrgica adequada.

Tabela 9 - Características clínicas de acordo com a indicação cirúrgica em pacientes com IPMN.

Característica	n = 59	Indicação cirúrgica adequada		Valor de p
		Não n = 39 n (%)	Sim n = 20 n (%)	
Sexo	Feminino	14 (58,3)	10 (41,7)	0,297 ^a
	Masculino	25 (71,4)	10 (28,6)	
Idade (anos)	Média (DP)	65,3 (9,2)	64,2 (9,2)	0,180 ^c
	Mediana (mín-máx)	66 (46-84)	64 (46-80)	
Neoplasia prévia	Não	31 (67,4)	15 (32,6)	0,746 ^b
	Sim	8 (61,5)	5 (38,5)	
Sintomas	Não	28 (82,4)	6 (17,6)	0,002 ^a
	Sim	11 (44,0)	14 (56,0)	
Componente sólido ≥ 5mm	Não	33 (71,7)	13 (28,3)	0,106 ^b
	Sim	6 (46,2)	7 (53,8)	
Calcificações periféricas	Não	37 (64,9)	20 (35,1)	0,544 ^b
	Sim	2 (100)	0	
Comunicação com ducto pancreático principal	Não	8 (50,0)	8 (50,0)	0,111 ^a
	Sim	31 (72,1)	12 (27,9)	
Septos/loculações	Não	23 (57,5)	17 (42,5)	0,043 ^a
	Sim	16 (84,2)	3 (15,8)	
Espessura ≥ 3mm	Não	39 (70,9)	16 (29,1)	0,011 ^b
	Sim	0	4 (100)	
Realce da parede do cisto	Não	35 (64,8)	19 (35,2)	0,653 ^b
	Sim	4 (80,0)	1 (20,0)	
Linfonodopatia	Não	38 (69,1)	17 (30,9)	0,108 ^b
	Sim	1 (25,0)	3 (75,0)	
Velocidade de crescimento (mm/ano)	<5mm/ano	36 (69,2)	16 (30,8)	0,213 ^b
	≥5mm/ano	3 (42,9)	4 (57,1)	
Interrupção abrupta do ducto pancreático principal	Não	36 (67,9)	17 (32,1)	0,594 ^b
	Sim	2 (50,0)	2 (50,0)	
Dilatação do ducto pancreático principal	Não	14 (70,0)	6 (30,0)	0,651 ^a
	Sim	25 (64,1)	14 (35,9)	
CA 19-9	<37	26 (74,3)	9 (25,7)	0,044 ^b
	≥37	3 (33,3)	6 (66,7)	
Tamanho da imagem (cm)	<4	28 (65,1)	15 (34,9)	0,793 ^a
	≥4	11 (68,8)	5 (31,3)	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo. ^a Teste qui-quadrado de Pearson; ^b Teste exato de Fisher; ^c Teste de Mann-Whitney.

A Tabela 10 apresenta os fatores associados com a indicação cirúrgica adequada em pacientes com Neoplasia Mucínica Papilar Intraductal (IPMN), utilizando regressão logística univariada, com a amostra de 59 pacientes. Em relação ao sexo, os homens apresentaram uma menor chance de indicação cirúrgica adequada em comparação com as mulheres, com um odds ratio (OR) de 0,56 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,19-1,67), embora essa

associação não tenha sido estatisticamente significativa (valor de $p = 0,299$). A idade dos pacientes não apresentou associação significativa com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 0,99 (IC95%: 0,93-1,05) e um valor de $p = 0,662$. A presença de sintomas foi significativamente associada com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 5,94 (IC95%: 1,82-19,40) e um valor de $p = 0,003$. O componente sólido mostrou uma tendência de associação, com um OR de 2,96 (IC95%: 0,84-10,50) e um valor de $p = 0,093$, mas sem significância estatística. A presença de septos ou loculações apresentou um OR de 0,25 (IC95%: 0,06-1,01) e um valor de $p = 0,052$, indicando uma tendência de associação negativa com a indicação cirúrgica adequada, embora sem significância estatística. O realce da parede do cisto não foi significativamente associado com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 0,46 (IC95%: 0,05-4,42) e um valor de $p = 0,502$. A linfonodopatia mostrou uma forte tendência de associação, com um OR de 6,71 (IC95%: 0,65-69,22) e um valor de $p = 0,110$, mas não alcançou significância estatística. A velocidade de crescimento do cisto $\geq 5\text{mm}$ não foi significativamente associada com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 3,00 (IC95%: 0,60-14,99) e um valor de $p = 0,181$. A interrupção abrupta do ducto pancreático principal também não foi significativamente associada, com um OR de 2,12 (IC95%: 0,28-16,34) e um valor de $p = 0,472$. A dilatação do ducto pancreático principal não apresentou associação significativa com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 1,31 (IC95%: 0,41-4,16) e um valor de $p = 0,651$. Os níveis de CA 19-9 $\geq$ foram significativamente associados com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 5,78 (IC95%: 1,19-28,04) e um valor de $p = 0,030$. Por fim, o tamanho da imagem do cisto $\geq 4\text{ cm}$ não foi significativamente associado com a indicação cirúrgica adequada, com um OR de 0,85 (IC95%: 0,25-2,90) e um valor de $p = 0,793$.

Tabela 10 - Fatores associados com a indicação cirúrgica adequada em pacientes com IPMN (regressão logística univariada).

Característica	n = 59	OR (IC95%)	Valor de p
Sexo	Feminino	1	0,299
	Masculino	0,56 (0,19-1,67)	
Idade (anos)		0,99 (0,93-1,05)	0,662
Sintomas	Não	1	0,003
	Sim	5,94 (1,82-19,40)	
Componente sólido $\geq$ 5mm	Não	1	0,093
	Sim	2,96 (0,84-10,50)	
Calcificações periféricas	Não		NA
	Sim		
Comunicação com ducto pancreático principal	Não	1	0,116
	Sim	0,39 (0,12-1,27)	
Septos/loculações	Não	1	0,052
	Sim	0,25 (0,06-1,01)	
Espessura $\geq$ 3mm	Não		NA
	Sim		
Realce da parede do cisto	Não	1	0,502
	Sim	0,46 (0,05-4,42)	
Linfonodopatia	Não	1	0,110
	Sim	6,71 (0,65-69,22)	
Velocidade de crescimento (mm/ano)	<5mm/ano	1	0,181
	$\geq$ 5mm/ano	3,00 (0,60-14,99)	
Interrupção abrupta do ducto pancreático principal	Não	1	0,472
	Sim	2,12 (0,28-16,34)	
Dilatação do ducto pancreático principal	Não	1	0,651
	Sim	1,31 (0,41-4,16)	
CA 19-9	<37	1	0,030
	$\geq$ 37	5,78 (1,19-28,04)	
Tamanho da imagem (cm)	<4	1	0,793
	$\geq$ 4	0,85 (0,25-2,90)	

NA: não avaliável. OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Para o modelo final permaneceram as variáveis: presença de sintomas e velocidade de crescimento da lesão. Pacientes com sintomas tiveram aumento da chance de indicação de cirurgia em 7,74 vezes mais comparado com aqueles que não apresentaram sintomas. No caso da velocidade de crescimento da lesão, pacientes com lesão maior ou igual a 5mm/ano aumentavam em 5,63 vezes mais a chance de indicação de cirurgia comparado com aqueles pacientes com menos de 5mm/ano (Tabela 11). Para avaliar o ajuste do modelo foi usado o teste Hosmer-Lemeshow, sob a hipótese nula que o modelo é bom, as evidências permitem concluir que o modelo é bom ($p=0,776$).

Tabela 11 - Fatores associados com a indicação cirúrgica em pacientes com IPMN (análise múltipla de regressão logística).

Característica	n = 59	Coeficiente de regressão (β)	OR (IC95%)	Valor de p	Hosmer-Lemeshow (valor de p)
Sintomas	Não		1		0,081 (0,776)
	Sim	2,047	7,74 (2,11-28,44)	0,002	
Velocidade de crescimento da lesão	<5mm/ano		1		
	≥5mm/ano	1,728	5,63 (0,88-35,83)	0,067	
Constante		-1,913			

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Probabilidade de ter indicação de cirurgia

A equação 2 está relacionada com as variáveis associadas com indicação de cirurgia adequada em pacientes com IPMN.

$$P(\text{Ter indicação de cirurgia}) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)} \quad \text{Equação (2)}$$

Onde:

β_i : coeficiente de regressão

β_0 : constante

x_i : variáveis independentes

x_1 : sintomas

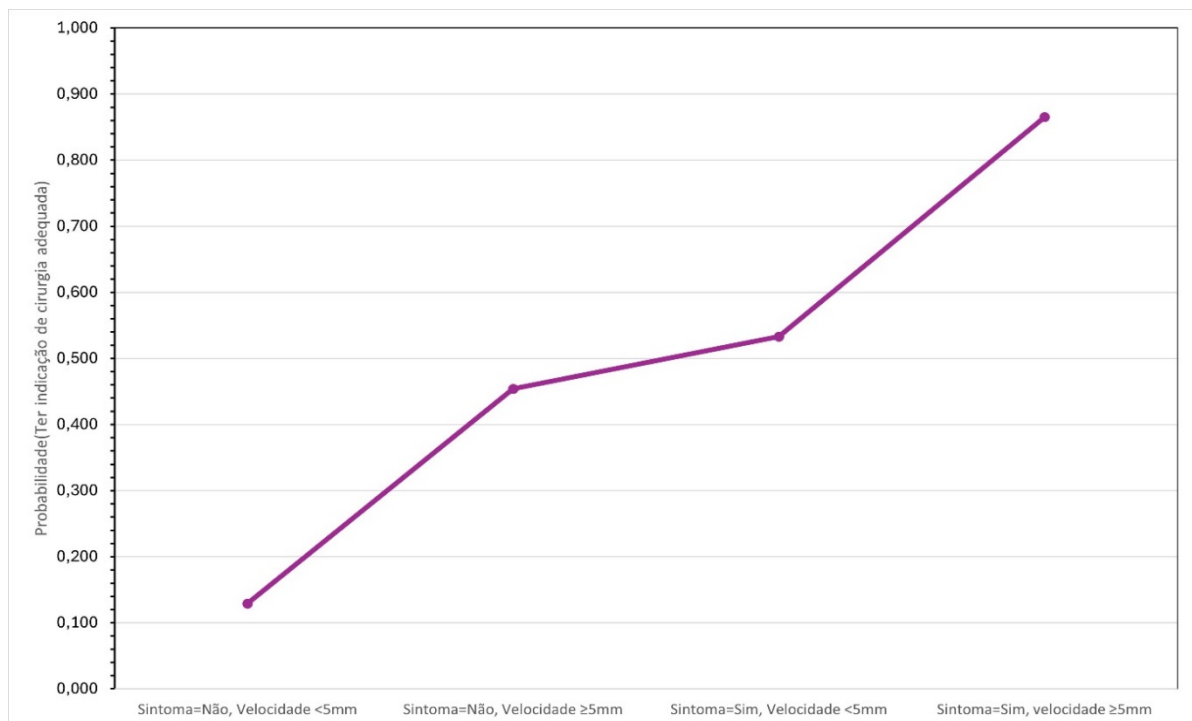
x_2 : velocidade de crescimento da lesão

As probabilidades de acordo com as categorias das variáveis selecionadas no modelo final são apresentadas na Tabela 12. Pacientes com sintomas e velocidade de crescimento da lesão anual maior ou igual a 5mm apresentaram 86,5% de probabilidade de indicação cirúrgica adequada. Probabilidades para cada uma das situações são apresentadas na Figura 5. O nomograma (Figura 5) representa a probabilidade de indicação de cirurgia adequada em pacientes com IPMN. Na Figura 6 apresentamos a curva ROC para o ajuste final de indicação de cirurgia adequada em pacientes com IPMN, e com a sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 70% e 71,79%. O valor preditivo positivo (VPP) é de 56% e o valor preditivo negativo (VPN) é de 82,35%.

Tabela 12 - Probabilidades de indicação de cirurgia para diferentes cenários em pacientes com IPMN.

Sintoma	Velocidade de crescimento da lesão	Probabilidade
Não	<5mm/ano	0,129
	≥5mm/ano	0,454
Sim	<5mm/ano	0,533
	≥5mm/ano	0,865

(a) Probabilidades



(b) Nomograma

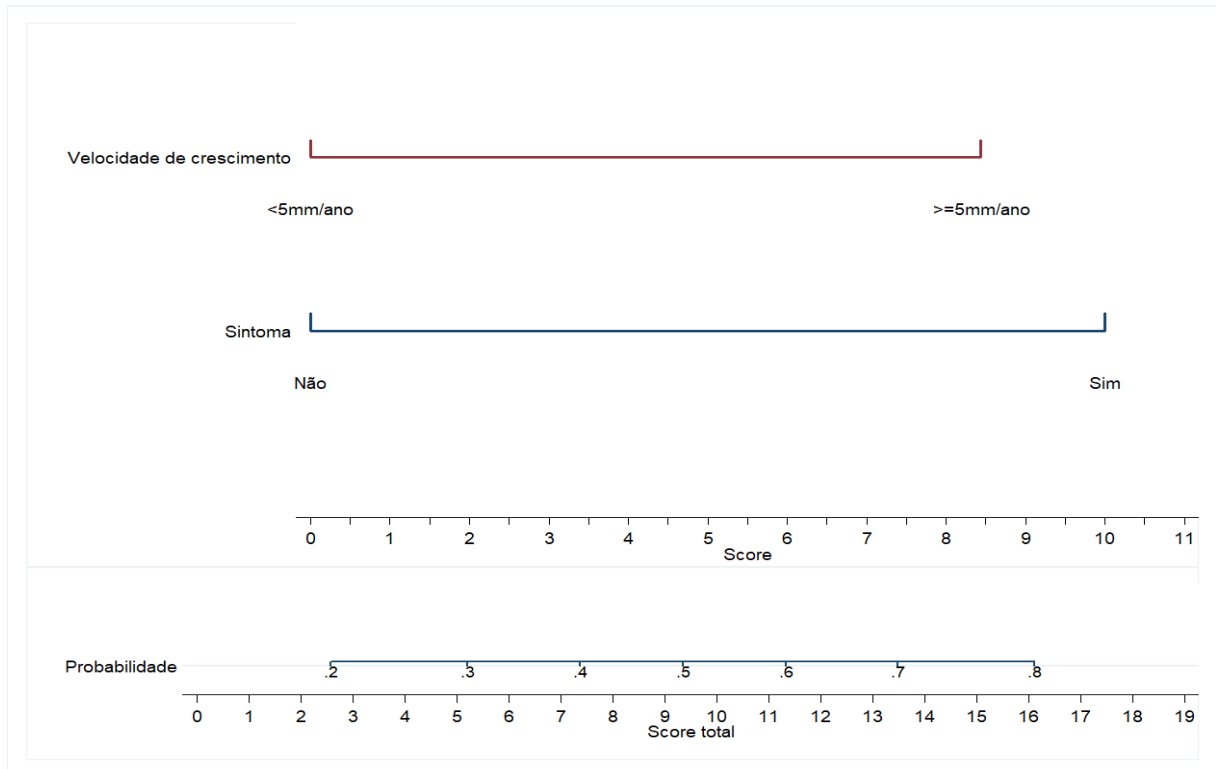
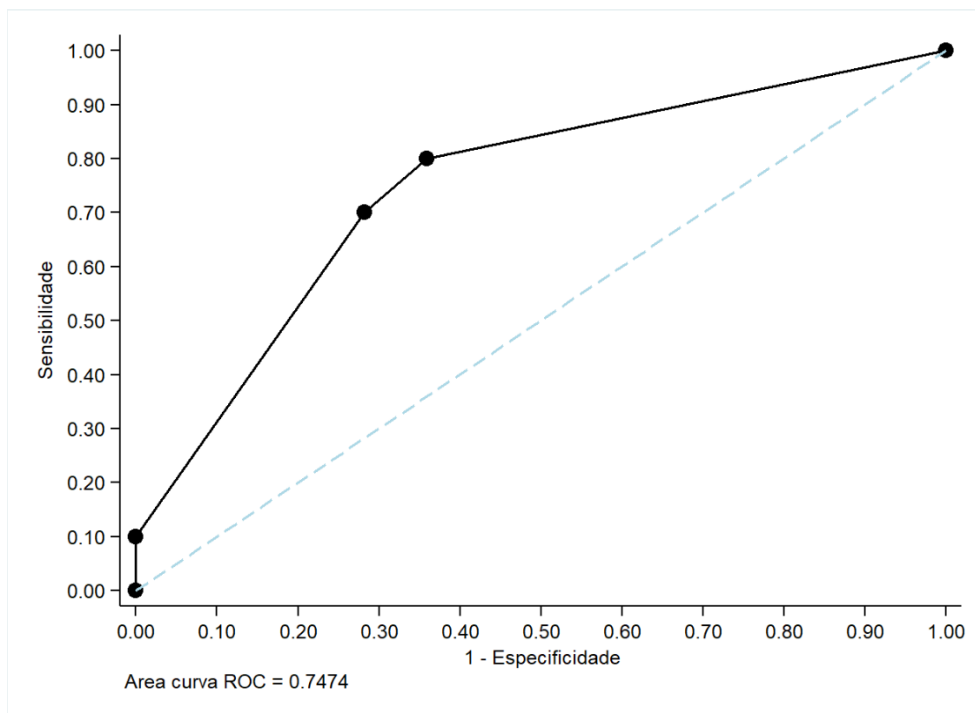


Figura 5 - Probabilidade de indicação de cirurgia para diferentes cenários em pacientes com IPMN



Sensibilidade: 70%; especificidade: 71,79%; valor preditivo positivo: 56%, valor preditivo negativo: 82,35%

Figura 6 - Curva ROC para modelo final em pacientes com IPMN.

Para o grupo total de pacientes, foi observada associação entre as complicações pós-cirúrgicas graves (classificação Clavien-Dindo maior ou igual a 3), em relação as variáveis: idade, tipo de cirurgia, tamanho da lesão pela imagem e o diagnóstico. Do total de casos com informação disponível, se observou que 88 (43,6%) apresentaram complicações graves (Tabela 13).

Tabela 13 - Fatores associados com a complicação pós-cirúrgica (classificação Clavien-Dindo).

Característica	n = 202	Complicação grave		Valor de p
		Não	Sim	
		n = 114 n (%)	n = 88 n (%)	
Idade (anos)	Média (DP)	49,6 (18,0)	58,5 (13,9)	0,001 ^a
	Mediana (mín-máx)	52,5 (16-84)	58 (21-84)	
ASA	I	30 (68,2)	14 (31,8)	0,204 ^b
	II	70 (53,4)	61 (46,6)	
	III	14 (51,9)	13 (48,1)	
Tipo de cirurgia	GDP	13 (41,9)	18 (58,1)	0,001 ^c
	DPT	19 (38,0)	31 (62,0)	
	PCC	76 (68,5)	35 (31,5)	
	PT	3 (60,0)	2 (40,0)	
	Pancreatectomia central	3 (60,0)	2 (40,0)	
Tamanho da imagem (cm)	<4	49 (44,5)	61 (55,5)	<0,001 ^b
	≥4	65 (70,7)	27 (29,3)	
Diagnóstico	Seroso	17 (65,4)	9 (34,6)	0,011 ^c
	Mucinoso	29 (69,0)	13 (31,0)	
	IPMN	23 (39,0)	36 (61,0)	
	Frantz	27 (64,3)	15 (35,7)	
	Pseudocisto	2 (50,0)	2 (50,0)	
	Tumor neuroendócrino	2 (25,0)	6 (75,0)	
	Outros	14 (66,7)	7 (33,3)	
Neoplasia prévia	Não	96 (58,5)	68 (41,5)	0,211 ^b
	Sim	18 (47,4)	20 (52,6)	

^a Teste de Mann-Whitney; ^b Teste qui-quadrado de Pearson; ^c Teste exato de Fisher.

Os fatores associados com as complicações utilizando a regressão logística univariada são apresentados na Tabela 14. Não foi observada associação com a ASA e presença prévia de neoplasia. Para o ajuste do modelo final, a variável do tipo de cirurgia foi reagrupada, PCC + PT + pancreatectomia central foram consideradas como a referência e observou-se que o aumento da idade é um fator associado com maior complicação. Pacientes que realizaram a cirurgia DPT aumentam em 2,77 vezes a chance de complicação comparado com pacientes que realizaram PCC+PT+pancreatectomia central. Enquanto pacientes com tumores maiores ou iguais a 4cm reduzem em 63% a chance de complicação (Tabela 15).

Tabela 14 - Fatores associados com complicações pós-cirúrgicas (regressão logística univariada).

Característica	n = 202	OR (IC95%)	Valor de p
Idade (anos)		1,03 (1,02-1,05)	<0,001
ASA	I	1	
	II	1,87 (0,91-3,84)	0,090
	III	1,99 (0,74-5,33)	0,171
Tipo de cirurgia	GDP	1	
	DPT	1,18 (0,47-2,94)	0,725
	PCC	0,33 (0,15-0,75)	0,008
	PT	0,48 (0,07-3,30)	0,457
	Pancreatectomia central	0,48 (0,07-3,30)	0,457
Tamanho da imagem (cm)	<4	1	
	≥4	0,33 (0,19-0,60)	<0,001
Diagnóstico	Seroso	1	
	Mucinoso	0,85 (0,30-2,40)	0,754
	IPMN	2,96 (1,13-7,74)	0,027
	Frantz	1,05 (0,38-2,93)	0,927
	Pseudocisto	1,89 (0,23-15,74)	0,557
	Tumor neuroendócrino	5,67 (0,94-34,03)	0,058
	Outros	0,94 (0,28-3,18)	0,927
Neoplasia prévia	Não	1	
	Sim	1,57 (0,77-3,19)	0,213

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 15 - Fatores associados com complicações pós-cirúrgicas (regressão logística múltipla).

Característica	n = 202	OR (IC95%)	Valor de p	Hosmer-Lemeshow (valor de p)
Idade (anos)		1,02 (1,00-1,04)	0,022	6,382 (0,605)
Tipo de cirurgia	PCC+PT+Pancreatectomia central	1		
	GDP	1,90 (0,80-4,52)	0,145	
	DPT	2,77 (1,33-5,76)	0,006	
Tamanho da imagem (cm)	<4	1		
	≥4	0,37 (0,20-0,69)	0,002	

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

6 DISCUSSÃO

O escore desenvolvido tem um papel fundamental nas avaliações das lesões císticas pancreáticas em uma população brasileira, auxiliando médicos de diversas especialidades na decisão terapêutica adequada para tais lesões, a fim de evitar ressecções pancreáticas desnecessárias. Dessa maneira, é possível estratificar o risco de displasia de alto grau e tumores malignos (carcinoma invasivo pancreático, tumor de Frantz e TNE cístico) baseado em variáveis clínicas relevantes e achados radiológicos específicos evidenciados por exames de imagem com cortes axiais na avaliação inicial.

A terminologia “indicação cirúrgica adequada” refere-se aos diagnósticos considerados desfechos finais para análise estatística, incluindo lesões mucinosas com displasia de alto grau, lesões mucinosas com carcinoma invasor, tumor de Frantz e tumor neuroendócrino cístico. Todos os casos operados na amostra foram submetidos a uma avaliação pré-operatória criteriosa, com indicação cirúrgica baseada no risco de transformação maligna, seguindo as diretrizes estabelecidas pelos guidelines^{8,43,46,55} que orientam o tratamento dessa patologia. No entanto, essas indicações evoluíram ao longo dos anos. O período avaliado no estudo abrange de 2008 a 2022, e, portanto, ocorreram mudanças nas condutas ao longo desse intervalo de tempo. Os casos operados por patologias benignas seguiram as indicações de incerteza diagnóstica, crescimento significativo da lesão cística e presença de sintomas associados à lesão avaliada.

Os principais achados radiológicos neste estudo que se correlacionam com indicação cirúrgica adequada são: nódulo sólido $\geq 5\text{mm}$, ausência de septos/loculações, realce da parede do cisto ao meio de contraste, idade e espessura da parede cística $\geq 3\text{mm}$. O tamanho do cisto $\geq 4\text{cm}$, marcador tumoral CA 19-9 $\geq 37\text{ U/ml}$, dilatação do ducto pancreático principal $\geq 10\text{mm}$, interrupção abrupta do DPP, Linfonodopatia, calcificações, velocidade de crescimento do cisto ($\geq 5\text{mm/ano}$) e sintomas clínicos não tiveram uma correlação direta com risco de displasia de alto grau ou malignidade para o modelo geral de neoplasia cística.

Atualmente, não existem estudos que avaliam os fatores de risco que indicariam tratamento cirúrgico para as neoplasias císticas de pâncreas em uma abordagem geral, já que a grande maioria dos estudos avaliam apenas fatores relacionados as neoplasias mucinosas, principalmente IPMN.

Tsumura et al.⁴⁵ relatou uma casuística de 329 pacientes com diagnóstico de IPMN submetidos a tratamento cirúrgico, no anátomo patológico final foi evidenciado que 174 pacientes apresentavam nódulo mural ≥ 5 mm e que nesse grupo de pacientes a taxa de displasia de alto grau ou carcinoma invasor (87,4%) foi significativamente maior do que no grupo de nódulo mural < 5 mm (37,5%, $P < 0,001$) e no grupo que não apresentavam nódulo mural (45,0%, $P < 0,001$). Nosso estudo evidenciou que, especificamente para IPMN, a presença de nódulo sólido ≥ 5 mm não foi estatisticamente significativa. Apenas a velocidade de crescimento igual ou superior a 5 mm por ano e a presença de sintomas mostraram relevância estatística no modelo para IPMN. Achados radiológicos clássicos, como nódulo mural ≥ 5 mm e ducto pancreático principal ≥ 10 mm⁸, que são categorizados como alto estigma de malignidade, não apresentaram relevância estatística devido à baixa frequência de ocorrência em uma amostra pequena de pacientes.

Shimizu et al.⁴⁹ avaliou 466 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por IPMN e evidenciou uma taxa de 19% para displasia de alto grau ou carcinoma invasor para ductos pancreático principal ≥ 10 mm. Porém, a razão de chances de um DPP de 10 mm (OR 2,73, IC 95%: 1,33 e 5,59) para o diagnóstico de IPMN com DAG/CI foi semelhante à de um nódulo mural de 5-10 mm (OR 2,63, IC 95%: 1,34-5,16). Este estudo propôs um modelo preditor de malignidade em pacientes com IPMN, desenvolvendo um escore baseado no OR (odds ratio) das variáveis relevantes (tamanho do nódulo mural, diâmetro do DPP e tamanho do cisto) na análise de regressão logística múltipla. Ao comparar a curva ROC do modelo proposto no estudo (área sob a curva de 0,7628) com a nossa curva ROC do modelo para IPMN, observamos uma similaridade, com uma área sob a curva de 0,7474, indicando que nosso modelo tem uma discriminação aceitável entre os pacientes com e sem o DAG e CI.

Alwahbi et al.⁵⁰ descreveu uma coorte retrospectiva de 192 pacientes com lesões císticas pancreáticas avaliadas com RM e evidenciou que a presença de uma parede cística espessada e/ou realçada ao meio de contraste é um achado significativo para DAG/ CI com OR 52 (IC 95%: 4,5, 1203). Na avaliação do nosso modelo geral para lesões císticas pancreáticas, a presença de espessamento da parede do cisto e realce ao meio de contraste mostraram-se relevantes na análise de regressão logística múltipla, contribuindo para a construção do nomograma para lesões císticas em geral.

A decisão de seguimento ou indicação de tratamento cirúrgico das lesões císticas pancreáticas tem grandes implicações já que existe um risco considerável de complicações

cirúrgicas perioperatórias e tardias, associadas a insuficiência pancreática exócrina e endócrina que são relatadas em até 30% dos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica⁵¹. Em centros de referência em cirurgias hepatobiliopancreática a taxa de mortalidade gira em torno de 2,1-6% e deve ser levada em consideração na decisão terapêutica dessa patologia⁵¹. A taxa de mortalidade do nosso estudo é 5%, equivalente a tais centros, e com taxa de morbidade de 43,6%. Apesar da taxa de morbidade ser significativa, ela não se refletiu na taxa de mortalidade, demonstrando uma elevada capacidade de resolução das complicações. A morbidade e mortalidade de cada serviço devem contar para pesar o risco da doença versus o risco do próprio tratamento em situações de maior ou menor risco.

Os principais achados radiológicos com implicações significativas para uma indicação cirúrgica adequada no modelo geral nesta casuística foram a presença de nódulo sólido mural ≥ 5 mm. Provavelmente, devido ao fato da nossa análise principal incluir tanto os tumores de Frantz quanto as neoplasias mucinosas com componente sólido. A presença de componente sólido é fator conhecido na literatura associado a maior risco de malignidade⁴⁵.

O realce da parede do cisto após a administração de meio de contraste pode indicar maior vascularização e atividade metabólica, características típicas de lesões malignas, como os tumores neuroendócrinos (TNE) e o carcinoma invasor pancreático⁵², tal característica apresentou significância no nosso estudo. A ausência de septos/ loculações teve relação com DAG/ tumores malignos, já que na amostra avaliada apresentava 13% de CAS que possui comumente tal característica radiológica⁵³, o que poderia justificar tal relação. Quanto a idade, maior probabilidade de uma cirurgia oportuna em pacientes mais jovens pode ser justificada pela inclusão, na análise final, dos tumores de Frantz e cistoadenoma mucinoso, que são mais prevalentes nessa faixa etária. A parede espessada ≥ 3 mm pode representar um processo proliferativo ativo na lesão cística, fato que aumenta a chance de lesão maligna ou com displasia de alto grau, tal característica também apresentou significância estatística na nossa análise.

O desenvolvimento desse escore aplicado em um nomograma facilita a abordagem geral para lesões císticas pancreáticas independente do diagnóstico prévio, já que pode ser aplicada para cistoadenoma seroso, cistoadenoma mucinoso, IPMN, TNE com degeneração cística, tumor sólido pseudopapilar, cisto epitelial, pseudocisto pancreático etc. A estratificação de risco relacionada aos achados de imagem auxilia na decisão terapêutica final. Trata-se de um estudo de “vida real”, que simula o cenário em que médicos de diversas

especialidades precisam tomar decisões sobre encaminhamento ou indicação cirúrgica em uma população brasileira, levando em consideração os riscos dos pacientes com base em exames, queixas e uma variedade de situações clínicas.

As metodologias empregadas neste estudo foram ponderadas para o objetivo proposto. As indicações cirúrgicas seguiram um padrão, já que o estudo foi desenvolvido por um único centro de referência em tratamento de doenças pancreáticas. A análise estatística foi estruturada, utilizando ferramentas e testes ajustados para diferentes tipos de dados.

No entanto, a natureza retrospectiva do estudo e a potencial presença de vieses e fatores de confusão devem ser considerados ao interpretar os resultados. A inclusão de todos os diagnósticos de neoplasias císticas pancreáticas, incluindo lesões benignas sem potencial de degeneração maligna, pode ter influenciado os resultados. A impossibilidade de revisão das imagens por um único avaliador pode ser interpretada como a não utilização de um padrão descritivo da imagem cística, assim como a impossibilidade de revisão do anatomopatológico pode ter influenciado no desfecho final. Entretanto, consideramos este um estudo com características de “vida real”, onde a grande maioria dos profissionais que tomam esta decisão se baseia em laudos e exames diversos realizados por profissionais com formação heterogênea e muitas vezes com limitações de dados clínicos, patológicos e radiológicos dos pacientes. Acreditamos que estudos como este podem lançar luz sobre uma possível classificação de lesões císticas pancreáticas e correlacioná-las de forma objetiva ao risco de malignidade e sua trajetória até uma possível transformação neoplásica.

A não significância de fatores clínicos e radiológicos bem estabelecidos na literatura associados à displasia de alto grau e à transformação maligna^{42,43,44}, tais como icterícia relacionada ao cisto, pancreatite, dilatação do ducto pancreático ≥ 10 mm, atrofia do parênquima pancreático, interrupção abrupta do ducto pancreático principal, linfonodopatia, tamanho do cisto ≥ 4 cm e CA 19-9 ≥ 37 U/ml, pode ser justificada pela baixa ocorrência desses fatores na coorte avaliada.

Em nossa análise somente dos IPMNs, as características radiológicas e clínicas das lesões císticas que tiveram relevância foi a sintomatologia e velocidade de crescimento anual maior ou igual a 5mm. Na literatura, sintomas como icterícia devido a lesão císticas é considerado um critério de alto estigma para malignidade, assim como pancreatite relacionada a neoplasia cística é um critério de preocupação⁵⁴. A velocidade de crescimento do cisto ≥ 5 mm/ano também seria um fator de preocupação⁴². Em nossa amostra, essas

variáveis mostraram correlação com a presença de displasia de alto grau ou carcinoma invasor.

Na análise dos fatores que influenciaram as complicações maiores (Clavien-Dindo ≥ 3), a idade avançada, a realização de duodenopancreatectomia e a presença de tumores com menos de 4 cm mostraram relevância estatística para o desfecho de complicações graves. Resultados similares ao descrito na literatura ⁵⁵. Na análise dos fatores que influenciaram as complicações maiores (Clavien-Dindo ≥ 3), a idade avançada, a realização de duodenopancreatectomia e a presença de tumores com menos de 4 cm mostraram relevância estatística para o desfecho de complicações graves, em consonância com o descrito na literatura. Em uma avaliação prospectiva que envolveu 67 países, os fatores que se correlacionaram com a taxa de mortalidade em 90 dias foram baixo índice de desenvolvimento humano, classificação ASA III/ IV, idade superior a 65 anos e presença de doenças cardíacas.

A facilidade da aplicação do escore na avaliação inicial das neoplasias císticas pancreáticas pode ajudar a reduzir as indicações de tratamento cirúrgico para lesões com baixo potencial de displasia de alto grau ou tumores malignos. Isso, por sua vez, corrobora a diminuição dos custos associados ao tratamento desses pacientes e evitará complicações relacionadas aos procedimentos cirúrgicos. Por outro lado, a indicação cirúrgica apropriada para uma lesão cística com potencial de transformação maligna interrompe a progressão da doença, aumentando a taxa de cura ao tratar uma lesão benigna com potencial de malignização. Além disso, melhora o prognóstico das lesões já malignizadas, quando tratadas precocemente. Desta forma, tais decisões devem ser sempre consideradas diante de um contexto multidisciplinar e individualizada para cada paciente. É provável que os dados gerados por este estudo possam ajudar nas decisões de casos futuros. No entanto, este estudo não substitui a utilização dos guidelines já publicados e revisados por especialistas. Em vez disso, ele oferece uma ferramenta adicional e complementar para auxiliar na tomada de decisão propedêutica final.

Para a validação do escore clínico-radiológico desenvolvido para o risco de displasia de alto grau e tumores malignos em lesões císticas do pâncreas, estudos prospectivos futuros são essenciais. Estes estudos devem ser projetados para avaliar a precisão, reprodutibilidade e aplicabilidade clínica do escore em diferentes populações e cenários clínicos. A validação externa deve envolver amostras independentes e multicêntricas, garantindo a generalização

dos resultados. Adicionalmente, é fundamental investigar a capacidade preditiva do escore ao longo do tempo e em conjunto com outras ferramentas diagnósticas existentes. A implementação de ensaios clínicos prospectivos contribuirá para consolidar a utilidade do escore na prática clínica, potencialmente melhorando o manejo e as decisões terapêuticas para pacientes com neoplasias císticas do pâncreas.

7 CONCLUSÃO

- O escore clínico-radiológico desenvolvido neste estudo pode se mostrar ser uma ferramenta útil para o reconhecimento de displasia de alto grau e malignidade em pacientes com lesões císticas pancreáticas, incluindo o modelo específico para IPMN.
- Implementação deste escore na prática clínica diária pode levar a melhorias substanciais nos cuidados aos pacientes com neoplasia císticas de pâncreas e evitar cirurgias fúteis.
- Os fatores associados a complicações perioperatórias em até 60 dias após a cirurgia foram idade, tipo de cirurgia e o tamanho da lesão cística.

8 REFERÊNCIAS

- 1 Burk KS, Knipp D, Sahani DV. Cystic pancreatic tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 Aug;26(3):405-420.
- 2 Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):802-7.
- 3 de Jong K, Nio CY, Hermans JJ, Dijkgraaf MG, Gouma DJ, van Eijck CH, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;8(9):806-11.
- 4 Al-Haddad M, El Hajj II, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound for the evaluation of cystic lesions of the pancreas. *JOP*. 2010 Jul 5;11(4):299-309.
- 5 Sharib J, Esserman L, Koay EJ, Maitra A, Shen Y, Kirkwood KS, et al. Cost-effectiveness of consensus guideline based management of pancreatic cysts: the sensitivity and specificity required for guidelines to be cost-effective. *Surgery*. 2020 Oct;168(4):601-609.
- 6 Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*, 2012 Sep;152(3 Suppl 1):S4-12.
- 7 Adsay NV. Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology. *J Gastrointest Surg*. 2008 Mar;12(3):401-4.

- 8 Ohtsuka T, Fernandez-Del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology*. 2024 Mar;24(2):255-270. doi: 10.1016/j.pan.2023.12.009. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38182527
- 9 Le H, Ziogas A, Rhee JM, Lee JG, Lipkin SM, Zell JA. A population-based, descriptive analysis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2737-41.
- 10 Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med*. 2011 Jul 20;3(92):92ra66.
- 11 Furukawa T, Kuboki Y, Tanji E, Yoshida S, Hatori T, Yamamoto M, et al. Whole-exome sequencing uncovers frequent GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Sci Rep*. 2011;1:161.
- 12 Jang KT, Park SM, Basturk O, Bagci P, Bandyopadhyay S, Stelow EB, et al. Clinicopathologic characteristics of 29 invasive carcinomas arising in 178 pancreatic mucinous cystic neoplasms with ovarian-type stroma: implications for management and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2015 Feb;39(2):179-87.
- 13 Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Mar;133(3):423-38.
- 14 Volkan Adsay N. Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol*. 2007 Feb;20 Suppl 1:S71-93.
- 15 Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, et al. A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg*. 2006 Dec;30(12):2236-45.

- 16 Manfredi R, Ventriglia A, Mantovani W, Mehrabi S, Boninsegna E, Zamboni G, et al. Mucinous cystic neoplasms and serous cystadenomas arising in the body-tail of the pancreas: MR imaging characterization. *Eur Radiol.* 2015 Apr;25(4):940-9.
- 17 Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000 Feb;231(2):205-12.
- 18 Procacci C, Carbognin G, Accordini S, Biasiutti C, Guarise A, Lombardo F, et al. CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas. *Eur Radiol.* 2001;11(9):1626-30.
- 19 Souza JR, Silva MF. Cistoadenoma seroso: características clínicas e radiológicas. *Rev Bras Oncol.* 2023; 32(4):254-260.
- 20 Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(6):1303-15.
- 21 Malleo G, Bassi C, Rossini R, Manfredi R, Butturini G, Massignani M, et al. Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment. *Gut.* 2012 May;61(5):746-51.
- 22 Geers C, Moulin P, Gigot JF, Weynand B, Deprez P, Rahier J, et al. Solid and pseudopapillary tumor of the pancreas—review and new insights into pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2006 Oct;30(10):1243-9.
- 23 Hernandez JM, Centeno BA, Kelley ST. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: case presentation and review of the literature. *Am Surg.* 2007 Mar;73(3):290-3.

- 24 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 Sep;45(9):703-11.
- 25 Lin MY, Stabile BE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a rare and atypically aggressive disease among male patients. *Am Surg*. 2010 Oct;76(10):1075-8.
- 26 D'Onofrio M, De Robertis R, Capelli P, Tinazzi Martini P, Crosara S, Gobbo S, et al. Uncommon presentations of common pancreatic neoplasms: a pictorial essay. *Abdom Imaging*. 2015 Aug;40(6):1629-44.
- 27 Cheng Y, Wu D, Wang L, Liu H, Xiong Y, Xu J, et al. Cystic Pancreatic Neuroendocrine Tumors Represent a Distinct Clinical Entity with Less Aggressive Biological Behaviors. *J Surg Res*. 2021 Apr;260:134-140.
- 28 Sultana A, Jackson R, Tim G, Bostock E, Psarelli EE, Cox TF, et al. What is the best way to identify malignant transformation within pancreatic IPMN: a systematic review and meta-analyses. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Dec 10;6(12):e130.
- 29 Cohen-Scali F, Vilgrain V, Brancatelli G, Hammel P, Vullierme MP, Sauvanet A, et al. Discrimination of unilocular macrocystic serous cystadenoma from pancreatic pseudocyst and mucinous cystadenoma with CT: initial observations. *Radiology*. 2003 Sep;228(3):727-33.
- 30 Choi SY, Kim JH, Yu MH, Eun HW, Lee HK, Han JK. Diagnostic performance and imaging features for predicting the malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a comparison of EUS, contrast-enhanced CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 May;42(5):1449-1458.

- 31 Song SJ, Lee JM, Kim YJ, Kim SH, Lee JY, Han JK, et al. Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses: comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Jul;26(1):86-93.
- 32 Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernández-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV. Comparative performance of MDCT and MRI with MR chol- angiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Sep;193(3):722-31.
- 33 Barral M, Soyer P, Dohan A, Laurent V, Hoeffel C, Fishman EK, et al. Magnetic resonance imaging of cystic pancreatic lesions in adults: an update in current diagnostic features and management. *Abdom Imaging*. 2014 Feb;39(1):48-65.
- 34 Brugge WR. Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. *Gastrointest Endosc*. 2004 May;59(6):698-707.
- 35 Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, Suzuki T, Watanabe Y, Shimizu Y, et al. Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillarymucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 2001 Jul-Aug;48(40):962-6.
- 36 Modi RM, Swanson B, Muscarella P 2nd, Conwell DL, Krishna SG. Novel techniques for diagnosis of serous cystadenoma: fern pattern of vascularity confirmed by in vivo and ex vivo confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc*. 2017 Jan;85(1):258-259.
- 37 Ren B, Liu X, Suriawinata AA. Pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions: histopathology, cytopathology, and molecular pathology. *Am J Pathol*. 2019 Jan;189(1):9-21.
- 38 Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia*. 2005 Jan;7(1):17-23.

- 39 Matthaei H, Wu J, Dal Molin M, Shi C, Perner S, Kristiansen G, et al. GNAS sequencing identifies IPMN-specific mutations in a subgroup of diminutive pancreatic cysts referred to as “incipient IPMNs”. *Am J Surg Pathol*. 2014 Mar;38(3):360-3.
- 40 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 May;220(5):845-854.e1.
- 41 Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med*. 2011 Jul 20;3(92):92ra66.
- 42 Tanaka M, Fernandez-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 May-Jun;12(3):183-97.
- 43 European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789-804.
- 44 Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):819-22; quiz12-3.
- 45 Tsumura A, Hirono S, Kawai M, Okada KI, Miyazawa M, Kitahata Y, et al. Surgical indication for intraductal papillary mucinous neoplasm without mural nodule ≥ 5 mm. *Surgery*. 2021 Feb;169(2):388-395.
- 46 Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines 2006 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2006;6(1-2):17-32.

- 47 Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-526.
- 48 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213.
- 49 Shimizu Y, Hijioka S, Hirono S, Kin T, Ohtsuka T, Kanno A, et al. New Model for Predicting Malignancy in Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg*. 2020 Jul;272(1):155-162.
- 50 Alwahbi O, Larocque N, Kulkarni A, Gopee-Ramanan PP, Ghumman Z, Sarkar R, et al. Pancreatic cystic lesions on mri: what is the likelihood of a present or future diagnosis of pancreatic carcinoma? *J Magn Reson Imaging*. 2023 May;57(5):1567-1575.
- 51 Chhoda A, Schmidt J, Farrell JJ. Surveillance of pancreatic cystic neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2023 Jul;33(3):613-640.
- 52 Van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005 Jun;61(7):818-826.
- 53 Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Beck KG, Ros PR, Adair CF. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging-pathologic correlation on 56 cases. *Radiology*. 1996 Jun;199(3):707-11.
- 54 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 Sep-Oct;17(5):738-753.
- 55 Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):10-5.