

Hospital das Clínicas de Porto Alegre
Programa de residência médica

**Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de
Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como
requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Cirurgia
do Aparelho Digestivo**

Título: Tratamento cirúrgico das IPMN: uma análise dos dados do HCPA no
período entre 2000 e 2023

Autor: Dimas De Conti Gramz

Orientador: Prof. Alessandro Bersch Osvaldt

Porto Alegre, 26 de janeiro de 2024

RESUMO:

As lesões císticas do pâncreas incluem um espectro de doenças com comportamento biológico e patológico heterogêneos, com riscos variáveis de progressão para malignidade de acordo com o tipo de lesão. (1)(2) A maioria é assintomática e cerca de 70% são descobertas incidentalmente. (2)(3)(4)(5) O diagnóstico diferencial inclui cerca de 28 lesões (tabela 1) (9,10), desde lesões benignas, como o cistadenoma seroso, cisto linfoepitelial e pseudocistos inflamatórios, cuja conduta não cirúrgica é a mais adequada; até lesões com potencial maligno que requerem seguimento sistemático ou tratamento cirúrgico, como a neoplasia cística mucinosa e a neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), além de lesões mais raras como os tumores sólidos pseudopapilares e tumores neuroendócrinos císticos.(1) O aumento progressivo nos diagnósticos de lesões císticas do pâncreas vem se tornando cada vez mais evidente pelo uso generalizado dos exames de imagem e os avanços em imagiologia. À medida que cistos pancreáticos são descobertos incidentalmente em exames de imagem, a discriminação entre lesões benignas, pré-malignas ou malignas e a vigilância ideal para os pacientes vem se tornando um problema comum, demandando uma definição do grupo de pacientes que irão ter benefício no seguimento, pesando o equilíbrio entre a prevenção do câncer de pâncreas através de exames de imagens seriados e a alta morbimortalidade associada à cirurgia do pâncreas. (2)(3)(13)

Como regra, o tratamento das lesões císticas serosas nunca (ou muito raramente) está indicado, considerando que não se trata de lesão pré-maligna. Há casos de ressecção pancreática por cistadenoma seroso, relacionados principalmente a sintomas compressivos quando a lesão é muito volumosa, por exemplo. Já lesões císticas mucinosas devem sempre ser consideradas como passíveis de tratamento cirúrgico, sendo o Cistadenoma Mucinoso (ou Neoplasia Mucinoso Cística) e a IPMN de ducto principal e como os principais representantes desse grupo. Já as IPMN de ducto secundário têm progressão incerta para lesão invasiva, e seu manejo é mais complexo. Conforme o guideline mais recente da IAP (*International Association of Pancreatology* - Dez/2023), sinais e sintomas podem ser agrupados em Características preocupantes (*Worrisome features* - WF) ou Estigmas de Alto Risco (*High Risk Stigmata* - HR), e sua presença determina maior ou menor risco de malignização, e, portanto, necessidade de ressecção.

O trabalho consiste em uma revisão retrospectiva dos casos de IPMN (tanto ducto principal quanto secundário e/ou misto) que foram submetidos a tratamento cirúrgico no HCPA no período de 01/01/2000 até 31/12/2023, e o principal desfecho foi a frequência de lesões “benignas” (ausência de displasia ou displasia de baixo grau) e “malignas” (displasia de alto grau e carcinoma) no anatomopatológicos. Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuário eletrônico e papel. A análise estatística foi realizada com auxílio do IBM-SPSS e os resultados foram comparados com dados de instituições de referência internacional da área da pancreatologia.

1. JUSTIFICATIVA

Os maiores desafios no manejo das IPMN decorrem de que ainda não são conhecidos fatores que garantem com elevado grau de certeza que uma lesão em questão

trata-se de displasia de baixo grau e jamais se tornará maligna, ou, por outro lado, já contém epitélio com displasia de alto grau e deve ser operada (4,5,16). Desse modo, há risco tanto de submeter às morbidades da pancreatemia pacientes com lesões essencialmente benignas, quanto de manejar conservadoramente pacientes com lesões de alto risco que podem evoluir para carcinoma, perdendo *timing* cirúrgico e possibilidade de cura.

2. OBJETIVOS

2.1 Principal

Identificação da proporção de lesões benignas e malignas nos anatomopatológicos de IPMNs submetidas a tratamento cirúrgico

2.2 Secundário

Avaliação da frequência dos subtipos histológicos

3. DESENHO DO ESTUDO

Coorte retrospectiva.

4. METODOLOGIA

O recrutamento de pacientes foi realizado através da busca por 3 meios:

4.1 - Os pacientes operados no HCPA foram buscados através do resultado anatomopatológico pela ferramenta de “Pesquisa de laudo único” disponível no *AGHUse*. Os dados pesquisados foram:

- Topografia: denominações que incluam “pâncreas”
 - Cabeça do pâncreas
 - Corpo do pâncreas
 - Cauda do pâncreas
 - Outras partes especificadas do pâncreas
 - Lesão sobreposta do pâncreas
 - Pâncreas, SOE
- Tipo de exame: exame anatomopatológico
- Período de referência: 01/01/2015 - 31/12/2021

4.2 - Para os pacientes em seguimento e que não foram submetidos a procedimento cirúrgico:

4.2.1 - Extração pelo Serviço de Física Médica de um relatório com os prontuários dos pacientes, através da ferramenta de *BI - Business Intelligence*, aplicada ao banco de dados dos laudos radiológicos no sistema de imagens médicas (TCs e RMs de abdome entre os anos 2015-2021) pela pesquisa de termos específicos nos corpos dos laudos (detalhados abaixo). Foi solicitado ao CEP acesso livre à estes prontuários para extração manual de dados..

- Termos específicos: Lesão cística + pâncreas; Cisto pancreático / Cisto + pâncreas; Imagens císticas + pâncreas; Formação cística + pâncreas / formações císticas; Neoplasia cística do pâncreas;

Neoplasia cística serosa; Cistadenoma seroso; Neoplasia cística mucinosa; Cistadenoma mucinoso; Neoplasia mucinosa papilar intraductal; IPMN; Neoplasia sólida pseudopapilar; Tumor de Frantz; Ducto primário; Ducto secundário; Mucinoso; Pseudocisto

4.2.2 - *Query* à CGTIC com o dados abaixo para busca de pacientes através dos CIDs. Após gerado relatório com os respectivos prontuários, foi solicitado ao CEP acesso livre à estes prontuários para extração manual de dados. - Filtros: Data de atendimento: 01/01/2012 até 31/12/2021

- CID 10 K86 - Outras doenças do pâncreas; K86.2 - Cisto do pâncreas; K86.3 - Pseudocisto do pâncreas; K86.8 - Outras doenças especificadas do pâncreas; K86.9 - Doença do pâncreas, sem outra especificação; C 25 - Neoplasia maligna do pâncreas; C 25.0 - Neoplasia maligna da cabeça do pâncreas; C 25.1 - Neoplasia maligna do corpo do pâncreas; C 25.2 - Neoplasia maligna da cauda do pâncreas; C 25.3 - Neoplasia maligna do canal pancreático; C 25.4 - Neoplasia maligna do pâncreas endócrino; C 25.7 - Neoplasia maligna de outras partes do pâncreas; C 25.8 - Neoplasia maligna do pâncreas com lesão invasiva; C 25.9 - Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado.

5. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Todos os pacientes com lesões císticas do pâncreas atendidos no HCPA

5.1. Critérios de inclusão:

- Pacientes com lesões císticas do pâncreas confirmadas após análise anatomopatológica, operados no HCPA;
- Pacientes com lesões císticas do pâncreas detectadas através de exames de imagem realizados nos Serviços de Radiologia do HCPA

5.2. Critérios de exclusão:

- Pacientes com lesão sólida do pâncreas;
- Pacientes com lesões císticas que não IPMN (ducto principal, secundário e misto)
- Pacientes com IPMN que não foram submetidos a ressecção cirúrgica - Pacientes com resultados de anatomopatológico no HCPA, mas que tenham feito cirurgia em outros hospitais
- Pacientes em seguimento em outras instituições que não HCPA, mesmo que tenham realizado exames de imagem no HCPA

5.3. Centros participantes:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação entre duas variáveis contínuas foi realizada via Teste t de Student (distribuição normal) ou Mann-Whitney (distribuição não normal). As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do chi-quadrado ou teste exato de Fisher. Foi considerado significativo $P < 0.05$. As análises foram realizadas nos *softwares* SPSS versão 28.0.1 e *software* R versão 4.1.2.

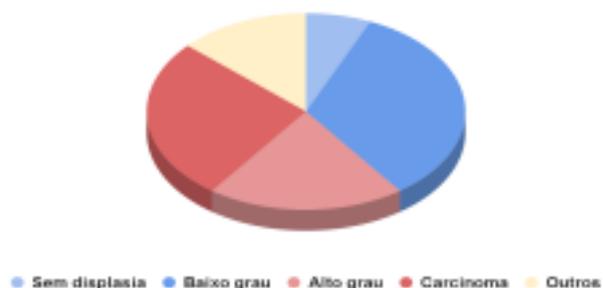
7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os pesquisadores conduziram o Projeto zelando pela confidencialidade dos dados e privacidade dos participantes, de acordo com as Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016, bem como as demais normativas e legislações vigentes e aplicáveis. Também declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018).

8. RESULTADOS

Foram inicialmente selecionados 293 pacientes e, após aplicação dos critérios de exclusão, restaram 29 pacientes, sendo estes: 21 sexo feminino (73%) e 8 do sexo masculino (26%), média de idade de 70 anos (45-93). As cirurgias realizadas foram: 12 Pancreatectomias laparoscópicas (41%), 9 Duodenopancreatectomias convencionais (31%), 4 Pancreatectomia convencionais (14%), 2 Duodenopancreatectomias laparoscópicas (7%), 5 Outras cirurgias (Pancreatectomia subtotal, pancreatectomia central, cirurgia “paliativa”).

A frequência de lesões benignas e malignas estão representadas no gráfico em pizza ao lado (imagem 1). Sem displasia: 2 (6.6%), Displasia de baixo grau: 10 (33.3%), Displasia de alto grau: 6 (20%), Carcinoma invasor: 8 (26.6%), Outro diagnóstico: 4 (13.3%).



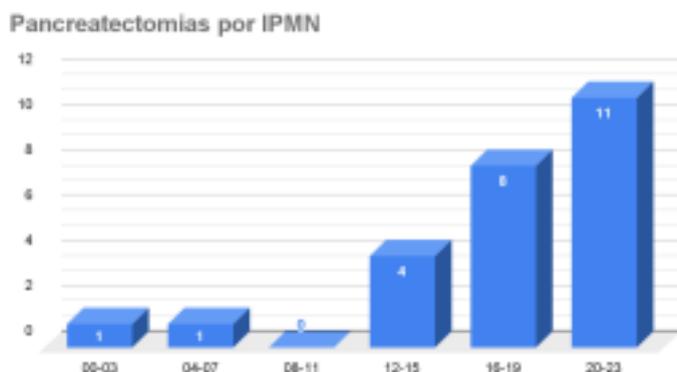
Em relação aos subtipos, a grande maioria não teve realizada imunohistoquímica na amostra anatomopatológica, especialmente das ressecções realizadas antes de 2018. Intestinal: 2, Gástrico: 1, Pancreatobiliar: 1, Misto: 3, Sem informação: 20.

A análise estatística comparou os grupos com presença ou ausência de estigmas de alto risco, e novamente a mesma análise com características preocupantes, e correlacionou com a presença ou ausência de lesão de alto risco no anatomopatológico, encontrando

significância estatística somente no grupo dos estigmas de alto risco (imagem 2)

9. DISCUSSÃO

Os dados apresentados permitem concluir que a proporção de lesões de alto e baixo risco (54%) é semelhante ao padrão encontrado nos principais serviços de referência internacional na área da pancreatologia (28). O volume de cirurgias realizadas pela equipe do Pâncreas do HCPA ainda pode ser considerado baixo principalmente pela inclusão dos dados compreendidos no período 2000-2015, quando este tema ainda era pouco compreendido, e a ressecção dos tumores sólidos predominava. Porém, houve considerável aumento proporcional a partir de 2018, com clara tendência a crescimento nos próximos triênios (imagem 3).



Da análise estatística dos estigmas de alto risco e características preocupantes, o baixo número de pacientes prejudicou a relevância estatística, com exceção da análise exclusiva das *HS*, o que também está em acordo com o que se sabe atualmente a respeito das IPMN, ou seja, Estigmas de Alto risco são os mais importantes preditores de

malignidade, e a presença de apenas um deles já indica pancreatectomia. Em relação às limitações do estudo, a principal delas seria a dificuldade em obter informações dos pacientes que já se apresentam com diagnóstico de adenocarcinoma, sem um histórico que permita concluir se foi originário de lesão sólida ou associado a IPMN. Esse fator é associado a característica dos pacientes do SUS, os quais possuem menor taxa de detecção precoce de lesões malignas que os demais estratos populacionais. Também deve-se considerar os vieses de registro dos dados em prontuário, sendo o mais relevante a falha em registrar no sistema o achado incidental de lesão cística pancreática, especialmente quando o motivo da internação do paciente não se correlaciona com a lesão.

Por fim, esse estudo comprova que a indicação de pancreatectomias deste serviço está atualizada e adequada conforme o *estado da arte*. As tendências também demonstram importante aumento no volume de casos para os próximos anos, permitindo análises futuras com maior grau de acurácia e uma possível análise prospectiva.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mohamed E, Jackson R, Halloran CM, Ghaneh P. Role of Radiological Imaging in the Diagnosis and Characterization of Pancreatic Cystic Lesions. *Pancreas* 2018;47: 1055–1064.
2. van Huijgevoort, N.C.M., del Chiaro, M., Wolfgang, C.L. et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16, 676–689 (2019). doi.org/10.1038/s41575-019-0195-x
3. Kromrey M-L, Bülow R, Hübner J, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018;67:138–145. doi:10.1136/gutjnl-2016-313127
4. ROHDE, L.; OSVALDT, A. B. Rotinas em Cirurgia Digestiva. Porto Alegre. Ed Artmed, 3ª edição, 2018.
5. Del Chiaro M, Beckman R, Ateeb Z, Orsini N, Rezaee N, Manos L, Valente R, Yuan C, Ding D, Margonis GA, Yin L, Cameron JL, Makary MA, Burkhart RA, Weiss MJ, He J, Arnelo U, Yu J, Wolfgang CL. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg.* 2020 Dec;272(6):1118-1124. doi: 10.1097/SLA.0000000000003174. PMID: 30672797.
6. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, Falconi M, Arcidiacono PG, Capurso G, Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals, *Pancreatology* (2018), doi: https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.014.
7. Jais B et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut.* 2016 Feb;65(2):305-12. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309638. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26045140.
8. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo R, Fong Y, Schattner M, DiMaio C, Janakos M, Jarnagin WR, Allen PJ. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg.* 2011 Apr;212(4):590-600; discussion 600-3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.016. PMID: 21463795; PMCID: PMC3817568.
9. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133(3):423–438.
10. Abdelkader A, Hunt B, Hartley CP, Panarelli NC, Giorgadze T. Cystic Lesions of the Pancreas: Differential Diagnosis and Cytologic-Histologic Correlation. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Jan;144(1):47-61. doi: 0.5858/arpa.2019-0308-RA. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31538798.
11. Allen PJ, D'Angelica M, Gonen M, Jaques DP, Coit DG, Jarnagin WR, DeMatteo R, Fong Y, Blumgart LH, Brennan MF. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg.* 2006 Oct;244(4):572-82. doi:

10.1097/01.sla.0000237652.84466.54. PMID: 16998366; PMCID: PMC1856565.

12. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. 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. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.033. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22770958; PMCID: PMC3806101.
13. Kim M, Karadsheh Z, Levy A, Al-Haddad MA. Management of Incidental Pancreatic Cystic Lesions: Integrating Novel Diagnostic and Prognostic Factors With Current Clinical Guidelines. *J Clin Gastroenterol*. 2020 May/Jun;54(5):415-427. doi: 10.1097/MCG.0000000000001310. PMID: 32011401.
14. Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, Dervenis CG, Conlon KC, Bassi C, Salvia R. Management of Pancreatic Cystic Lesions. *Dig Surg* 2020;37:1–9. DOI: 10.1159/000496509
15. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017 Sep-Oct;17(5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28735806.
16. Marchegiani G, Andrianello S, Borin A, Dal Borgo C, Perri G, Pollini T, Romanò G, D'Onofrio M, Gabbriellini A, Scarpa A, Malleo G, Bassi C, Salvia R. Systematic review, meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas. *Surgery*. 2018 Jun;163(6):1272-1279. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.009. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454468.
17. Crippa S, Bassi C, Salvia, et al: Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut* 2017; 66: 495–506.
18. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, Merchant N, Parikh A, Idrees K, Isom CA, Hawkins W, Fields RC, Strand M, Weber SM, Cho CS, Salem A, Martin RC, Scoggins C, Bentrem D, Kim HJ, Carr J, Ahmad S, Abbott DE, Wilson GC, Kooby DA, Maithel SK. Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. *JAMA Surg*. 2017 Jan 1;152(1):19-25. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3598. PMID: 27760255; PMCID: PMC5560258.
19. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa Y., et al. Pancreatic cystic lesions as one of the obesity-related diseases:an interesting association with metabolic syndrome. *Pancreatology* 2016;16:S73–S74.
20. Attiyeh MA et al. Development and Validation of a Multi-institutional Preoperative Nomogram for Predicting Grade of Dysplasia in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs) of the Pancreas: A Report from The Pancreatic Surgery Consortium. *Ann Surg*. 2018 Jan;267(1):157-163. doi: 10.1097/SLA.0000000000002015. PMID: 28079542; PMCID: PMC5565720.
21. Eyff TF, Bosi HR, Toni MS, Zilio MB, Corso CO, Bersch VP, Osvaldt AB. The role of immunoinflammatory markers in the prognosis and resectability of pancreatic adenocarcinoma. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):e1366. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1366.
22. Moris M, Raimondo M, Woodward TA, Skinner V, Arcidiacono PG, Petrone MC, De Angelis C, Manfrè S, Fusaroli P, Asbun H, Stauffer J, Wallace MB. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology, Carcinoembryonic Antigen, and Amylase in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Pancreas*. 2016 Jul;45(6):870-5. doi: 10.1097/MPA.0000000000000559. PMID: 26646270.

23. Roldán J, Harrison JM, Qadan M, Bolm L, Baba T, Brugge WR, Casey BW, Krishnan K, Mino-Kenudson M, Pitman MB, Kambadakone A, Ferrone CR, Warshaw AL, Lillemoe KD, Castillo CF. "Evolving Trends in Pancreatic Cystic Tumors: A 3-Decade Single-Center Experience with 1290 Resections". *Ann Surg.* 2021 Aug 4. doi: 10.1097/SLA.0000000000005142. Epub ahead of print. PMID: 34353996.
24. Søreide K, Marchegiani G. Clinical Management of Pancreatic Premalignant Lesions. *Gastroenterology.* 2022 Feb;162(2):379-384. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.073. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678216.
25. Giannone F, Crippa S, Aleotti F, Palumbo D, Belfiori G, Partelli S, Lena MS, Capurso G, Petrone MC, De Cobelli F, Arcidiacono PG, Falconi M, IMPROVING DIAGNOSTIC ACCURACY AND APPROPRIATE INDICATIONS FOR SURGERY IN PANCREATIC CYSTIC NEOPLASMS: THE ROLE OF ENDOSCOPIC ULTRASOUND, *Gastrointestinal Endoscopy* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.05.009>.
26. Salvia R, Burelli A, Perri G, Marchegiani G. State-of-the-art surgical treatment of IPMNs. *Langenbecks Arch Surg.* 2021 Dec;406(8):2633-2642. doi: 10.1007/s00423-021-02349-9. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34738168; PMCID: PMC8803623.
27. Amico EC, Salgado CTS, Alves JR, Liguori AAL, Sousa RL. Non-inflammatory pancreatic cysts: from diagnosis to treatment (97 cases series). *Rev Col Bras Cir.* 2021 Nov 22;48:e20213009. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-6991e-20213009. PMID: 34816881.
28. Zelga P, Hernandez-Barco YG, Qadan M, Ferrone CR, Kambadakone A, Horick N, Jah A, Warshaw AL, Lillemoe KD, Balakrishnan A, Fernández-Del Castillo C. Number of Worrisome Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *J Am Coll Surg.* 2022 Jun 1;234(6):1021-1030. doi: 10.1097/XCS.000000000000176. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35703792.