

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO	4
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAL E MÉTODOS.....	12
Colheita de dados	12
Definições do estudo	13
Procedimento/técnica.....	14
Anatomia Patológica	15
Análise estatística	15
RESULTADOS	17
Lesões sólidas	18
Caracterização dos doentes.....	18
Características gerais	19
Resultados da EE-PAAF	21
Seguimento após EE-PAAF	22
Comparação entre o diagnóstico da EE-PAAF e o diagnóstico final.....	22
Falsos negativos na análise cito-histológica.....	24
Falsos positivos na análise cito-histológica.....	25
Valor diagnóstico combinado da análise cito-histológica e marcadores tumorais sanguíneos	25
A EE-PAAF por impossibilidade de punção percutânea.....	26
Procedimentos repetidos.....	26
Resultados imagiológicos	27
Análise de marcadores tumorais sanguíneos	27
Resultados imagiológicos da ecoendoscopia.....	28
Comparação do diagnóstico final com a localização e tamanho das lesões e idade dos doentes	29
Lesões quísticas	29
Caracterização dos doentes.....	29
Características gerais	30

Resultados da EE-PAAF	32
Seguimento após EE-PAAF	32
Análise do fluído quístico.....	33
Comparação entre o diagnóstico EE-PAAF e diagnóstico final.....	35
Falsos negativos na análise cito-histológica.....	36
Falsos positivos na análise cito-histológica.....	37
Valor diagnóstico combinado da análise cito-histológica e a análise bioquímica do fluído aspirado	37
Procedimentos repetidos.....	37
Resultados imagiológicos	38
Análise de marcadores tumorais sanguíneos	38
Resultados imagiológicos da ecoendoscopia.....	39
Comparação do diagnóstico final com a localização e tamanho das lesões e idade dos doentes.....	39
Valor diagnóstico de exames complementares na avaliação de lesões pancreáticas	40
Complicações	42
Dificuldades técnicas.....	42
DISCUSSÃO.....	43
AGRADECIMENTOS	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

LISTA DE ABREVIATURAS

CA 15.3 – Antígeno carbohidrato 15.3

CA 19.9 - Antígeno carbohidrato 19.9 ou antígeno de Lewis

CA 72.4 – Antígeno carbohidrato 72.4

CA125 - Antígeno carbohidrato 125

CEA – Antígeno carcinoembrionário

EE – Ecoendoscopia

EE - FNA – Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration

EE - PAAF – Punção aspirativa com agulha fina guiada por ecoendoscopia

FN – Falso negativo

FNA – Fine needle aspiration

FP – Falso positivo

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

NPV – Negative predictive value

PAAF – Punção aspirativa com agulha fina

PPN – Positive predictive value

RMN – Ressonância magnética nuclear

TC – Tomografia computadorizada

US – Ultrassonografia

VN – Verdadeiro negativo

VP – Verdadeiro positivo

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

RESUMO

Introdução: A punção aspirativa com agulha fina guiada por ecoendoscopia (EE-PAAF) em lesões pancreáticas ultrapassa algumas limitações dos métodos de punção tradicionais, sendo atualmente considerada um procedimento seguro e valioso. No entanto, não há consenso em relação à sua utilidade e impacto em lesões sólidas ressecáveis nem ao seu papel diagnóstico nas lesões quísticas.

Objetivos: Avaliação do valor diagnóstico e segurança da EE-PAAF nas lesões pancreáticas sólidas e quísticas.

Material e métodos: Estudo retrospectivo baseado na consulta dos processos referentes a doentes submetidos a EE-PAAF em lesões pancreáticas nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) entre 2000 e 2010. Classificação em lesões sólidas e quísticas, de acordo com a descrição imagiológica. O diagnóstico final foi obtido através de: análise anatomopatológica da peça operatória, cito e/ou histologia inequívoca na PAAF e seguimento clínico e/ou imagiológico. Nos cálculos de valor diagnóstico em lesões sólidas, os resultados suspeitos ou atípicos foram considerados como verdadeiros ou falsos positivos, e excluíram-se os casos com amostras insuficientes para diagnóstico. Nas lesões quísticas, todos os casos foram incluídos na análise.

Resultados: Foram analisados 117 EE-PAAF, correspondendo a 64 lesões sólidas (33 do sexo feminino; idade média $61,6 \pm 14,9$ anos) e 45 lesões quísticas (25 do sexo feminino; idade média $55,7 \pm 14,1$ anos). Nas lesões sólidas, a punção foi efetuada maioritariamente na cabeça e/ou processo uncinado (72,5% dos procedimentos), com

uma média de $1,97 \pm 0,95$ (1-4) passagens. A média do tamanho das lesões foi de $3,9 \pm 1,5$ cm. Na análise anatomo-patológica: 14,5% de amostras sem diagnóstico conclusivo (8,7% insuficientes para diagnóstico; 4,3% suspeitos para malignidade; 1,5% atípicos); 59,4% positivas para malignidade (incluindo 45,0% adenocarcinoma ductal; 14,5% tumores neuroendócrinos e 1,5% linfomas). Não foi possível obter dados de seguimento de dois doentes. A taxa de falsos negativos foi de 8,7% e a de falsos positivos foi de 3,2%. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acuidade foram de 87,8%, 85,7%, 95,6%, 66,7% e 87,3%, respetivamente. A acuidade da repetição de punções em doentes com um primeiro resultado negativo foi de 66,7%. Nas lesões quísticas, a punção foi efetuada maioritariamente na cabeça e/ou processo uncinado (66,7% dos procedimentos), com uma média de $1,0 \pm 0,6$ (1-3) passagens. A média do tamanho das lesões foi de $4,7 \pm 3,2$ cm. Na análise anatomo-patológica: 42,2% de amostras sem diagnóstico definitivo; 15,6% com potencial de malignidade (8,9% adenocarcinoma ductal; 4,4% neoplasias mucinosas e 2,2% tumor neuroendócrino). Não foi possível obter dados de seguimento em 17 doentes. A taxa de falsos negativos foi de 21,4%. Não houve falsos positivos. A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade foram de 53,8%, 100,0%, 100,0%, 71,4% e 78,6%, respetivamente. Na análise do fluido quístico, a acuidade diagnóstica da Amilase (limiar de 50000 U/L) foi de 33,3%; do CA72.4 (limiar de 40 U/mL) foi de 57,1%; do CA19.9 (limiar de 50000 U/L) foi de 81,8% e do CEA (limiar de 192 ng/mL) foi de 85,7%. A acuidade da análise citológica e/ou CEA do fluído aspirado (limiar de 192 ng/mL) foi de 78,6%. Não houve complicações *major* em nenhum procedimento.

Conclusões: A EE-PAAF é um procedimento seguro. Tem valor diagnóstico elevado em lesões pancreáticas sólidas, apesar das suas limitações na presença de alterações

inflamatórias, que pode levar a resultados falsos positivos ou negativos. A análise citohistológica em lesões quísticas apresenta uma alta taxa de resultados não diagnósticos, pelo que a análise bioquímica dos níveis de CEA do fluído aspirado pode ter um papel relevante na distinção do potencial de malignidade das lesões.

Palavras-chave: Ultrassonografia Endoscópica; Punção aspirativa por agulha fina; Pâncreas

ABSTRACT

Introduction: Pancreatic endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) overcomes the limitations of the traditional modalities for obtaining a tissue diagnosis and nowadays it is considered a safe and effective technique. However, its utility and impact in solid resectable lesions and its diagnostic value in cystic lesions are controversial.

Aim: Assess the safety and utility of EUS-FNA in establishing the diagnosis of solid and cystic pancreatic lesions.

Materials and Methods: We reviewed medical records of patients who underwent EUS-FNA for pancreatic solid and cystic lesions at Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) between 2000 and 2010. Lesions were classified as solid or cystic, according to the imaging description. Final diagnosis was based on a composite standard: histologic evidence at surgery, non-equivocal malignant cytology and/or histology on FNA and follow-up. To determine the diagnostic accuracy of EUS-FNA method in cystic pancreatic lesions, all the cases were included. In solid pancreatic lesions, suspicious and atypical results were considered as false or true positives, and specimens without adequate cellularity were excluded.

Results: 117 EUS-FNA procedures were performed in 64 solid lesions (33 women; mean age $61,6 \pm 14,9$ years) and 45 cystic lesions (25 women; mean age $55,7 \pm 14,1$ years). In solid lesions, the location of the puncture was mostly the pancreatic head and/or uncinete process (72,5%), with a mean number of passes of $1,97 \pm 0,95$ (1-4). The mean size of the lesions was $3,9 \pm 1,5$ cm. The FNA findings were: 14,5% non-conclusive diagnostic specimens (8,7% without adequate cellularity, 4,3% suspicious

for malignancy; 1,5% atypical); 59,4% positive for malignancy (45,0% ductal adenocarcinoma; 14,5% neuroendocrine tumors; 1,5% lymphomas). Two patients were lost to follow-up. There was a false negative rate of 8,7% and a false positive rate of 3,2%. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy were 87,8%, 85,7%, 95,6%, 66,7% and 87,3%, respectively. The accuracy of repeat procedures in patients with a previous negative result for malignancy was 66,7%. In cystic lesions, the location of the puncture was mostly the pancreatic head and/or uncinata process (66,7%), with a mean number of passes of $1,0 \pm 0,6$ (1-3). The mean size of the lesions was $4,7 \pm 3,2$ cm. The FNA findings were: 42,2% non-conclusive diagnostic specimens; 15,6% with potential of malignancy (8,9% ductal adenocarcinoma; 4,4% mucinous cysts; 2,2% neuroendocrine tumors). 17 patients were lost to follow-up. There was a false negative rate of 21,4%. There were no false positive cases. Sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy were 53,8%, 100,0%, 100,0%, 71,4% and 78,6%, respectively. The accuracy of cyst fluid amylase (cutoff: 50000U/L) was 33,3%, CA72.4 (cutoff: 40U/mL) was 57,1%, CA19.9 (cutoff: 50000U/L) was 81,8% and CEA (cutoff: 192ng/mL) was 85,7%. The accuracy of cytology and/or CEA levels (cutoff: 192 ng/ml) was 78,6%. There were no *major* complications.

Conclusions: Pancreatic EUS-FNA is a safe technique. It has a high diagnostic accuracy in pancreatic solid lesions. However it has some limitations when inflammatory changes are present, which can lead to false positive or negative results. In cystic lesions, cytology has a high rate of results without a classifying diagnosis. Thus, biochemical analysis of CEA levels in the aspirates may have an important role in distinguishing the malignant potential of the lesions.

Key words: Endoscopic ultrasound; Fine needle aspiration; Pancreas

INTRODUÇÃO

As lesões pancreáticas apresentam potencial de malignidade e prognóstico muito díspares, tornando-se essencial o estabelecimento de um diagnóstico exato. A capacidade de distinção de lesões por recurso exclusivo a meios imagiológicos é, muitas vezes, insatisfatória, pelo que a obtenção de material biológico pode ser fundamental na escolha da melhor estratégia de abordagem terapêutica⁽¹⁾. A complexa localização anatómica do pâncreas dificulta o seu acesso através de métodos não cirúrgicos. No entanto, as técnicas de punção guiadas por imagem apresentam valor diagnóstico semelhante às biopsias cirúrgicas, evitando os riscos, custos e tempo dispendido nessas⁽²⁾.

A punção aspirativa com agulha fina guiada por ecoendoscopia (EE-PAAF), introduzida no estudo de lesões pancreáticas em 1992⁽³⁾, ganhou popularidade por ultrapassar algumas limitações dos métodos de punção tradicionais, sendo bem sucedida mesmo quando esses falham⁽⁴⁾. Por um lado, a EE-PAAF possibilita a abordagem de lesões demasiado pequenas para serem identificadas por ultrassonografia (US) ou tomografia computadorizada (TC) como, por exemplo, os tumores neuroendócrinos ou metastáticos do pâncreas⁽⁵⁾. Por outro lado, ao utilizar US “Doppler”, permite a punção de lesões com envolvimento vascular, que não poderiam ser abordadas de uma forma segura por via percutânea⁽¹⁾. Assim, atualmente, a EE-PAAF é considerada a melhor das técnicas para lesões com dimensão entre 2 e 3 cm⁽⁶⁾.

Trata-se de um procedimento ecoendoscópico em tempo real, com visualização contínua da agulha durante a aspiração, tornando possível a obtenção de amostras à medida que são detetadas anomalias, ou mesmo em estruturas como nódulos linfáticos⁽¹⁾.

Ao atravessar apenas a parede gastrointestinal, o trajeto da agulha é encurtado e, desta forma, o risco de disseminação tumoral torna-se menos provável quando comparado com as punções percutâneas⁽⁷⁾. Acresce ainda o fato de, no caso de lesões da cabeça do pâncreas, os planos atravessados serem muitas vezes incluídos no campo cirúrgico de doentes posteriormente submetidos a ressecção⁽⁸⁾. Ao estar associada a ecoendoscopia (EE), são fornecidas informações complementares de estadiamento⁽⁹⁾. No entanto, apesar de a EE-PAAF ser considerada, por muitos, segura e valiosa no diagnóstico tecidual e no estadiamento local, está longe de ser uma modalidade consensual⁽¹⁰⁾.

A utilidade diagnóstica da EE-PAAF nas lesões quísticas é limitada pela alta viscosidade e pela necessidade de obtenção de uma quantidade mínima de fluído para certas análises, bem como o aspeto microquístico das lesões⁽¹¹⁾. Assim, não há consenso relativamente ao seu papel diagnóstico, maioritariamente devido à fraca capacidade de obtenção de material adequado para análise⁽¹¹⁾ e aos diferentes limiares de marcadores do fluído pancreático propostos por vários estudos⁽¹²⁾. Estão, contudo, estabelecidas as suas potencialidades terapêuticas, nomeadamente na drenagem de coleções líquidas pancreáticas inflamatórias⁽¹²⁾.

Nas lesões pancreáticas sólidas, a controvérsia está centrada nas indicações para realização de EE-PAAF e o seu impacto na estratégia terapêutica, nomeadamente em doentes com resultado negativo para malignidade⁽¹⁰⁾. No caso de lesões irressecáveis ou doentes não candidatos a cirurgia, a sua utilidade antes da adoção de estratégias paliativas é consensual⁽¹³⁾, enquanto nas lesões ressecáveis a sua necessidade é amplamente debatida. Considerando o baixo valor preditivo da EE-PAAF, alguns autores defendem a sua irrelevância em doentes candidatos a cirurgia, uma vez que irão ser alvo de ressecção independentemente do resultado cito-histológico⁽¹⁴⁾. Por outro

lado, outros autores realçam os riscos de submeter os doentes, geralmente idosos e com comorbilidades associadas, a intervenções cirúrgicas desnecessárias. Os mesmos defendem a obtenção de um diagnóstico tecidual que permita a exclusão de patologias menos comuns sem indicação cirúrgica ou indique uma lesão benigna, podendo o resultado negativo para malignidade ser aceitável, de acordo com o contexto clínico e o risco estimado de patologia maligna⁽¹⁵⁾. A EE-PAAF permitiria igualmente avaliar a possível invasão maligna de nódulos linfáticos visualizados em lesões aparentemente ressecáveis, fornecendo ainda informações úteis no planeamento de terapêuticas neoadjuvantes ou cirúrgicas⁽¹⁵⁾.

No que diz respeito à componente técnica, há quem advirta para o fato de a EE-PAAF exigir maior tempo do que outras técnicas de punção guiada por imagem e ser muito dependente do operador e do equipamento usado⁽¹⁶⁾. Para além disso, as amostras obtidas representam, muitas vezes, um desafio para os citopatologistas, devido às dificuldades no reconhecimento de contaminação gastrointestinal, o que não acontece nas punções percutâneas⁽¹⁷⁾.

O presente estudo tem como principal objetivo a avaliação do valor diagnóstico e segurança da EE-PAAF nas lesões pancreáticas sólidas e quísticas, tendo como base a casuística dos procedimentos realizados no Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) entre 2000 e 2010.

MATERIAL E MÉTODOS

Colheita de dados

Os doentes para estudo foram selecionados através da pesquisa por ato (punção aspirativa com agulha fina guiada por ecoendoscopia) na base de dados dos HUC, hospital terciário. Foi considerado o período de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2010. Neste intervalo estavam registados cento e cinquenta e três procedimentos. Para colheita de dados foram consultados os respetivos processos clínicos, obtidos através do Arquivo Central dos HUC.

Os parâmetros considerados para estudo foram a idade, sexo, antecedentes patológicos, antecedentes de pancreatite, antecedentes neoplásicos, achados imagiológicos em TC e/ou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) anteriores à punção (características da lesão, localização, tamanho, linfadenopatia, metástases, derrame peritoneal, dilatação do ducto pancreático, dilatação das vias biliares intra/extrahepáticas, atrofia do pâncreas restante, planos de clivagem com estruturas adjacentes, planos de clivagem com vasos e hipótese diagnóstica), informações técnicas da EE-PAAF (data, número de passagens, local de punção, características e quantidade de fluído aspirado, complicações) e achados imagiológicos associados (características da lesão, tamanho, linfadenopatia, plano de clivagem com vasos, dilatação do ducto pancreático, dilatação das vias biliares intra/extrahepáticas, hipótese diagnóstica), diagnóstico citológico e/ou histológico da amostra obtida, análise do fluído pancreático aspirado (características, Amilase, Lipase, CA19.9, CEA, CA72.4, CA125, CA15.3, microbiologia, pesquisa de Kis-ras), análise de marcadores tumorais séricos (Alfa-

fetoproteína, CA19.9, CEA, CA125, CA72.4), estratégias terapêuticas e/ou paliativas e evolução clínica e/ou imagiológica.

Definições do estudo

Foram incluídas no estudo apenas as EE-PAAF de lesões pancreáticas, procedendo-se à classificação em lesões sólidas ou quísticas (de acordo com a caracterização imagiológica) e subclassificação em lesões positivas ou negativas para malignidade (no caso de lesões sólidas) e lesões com ou sem potencial de malignidade⁽¹²⁾ (no caso de lesões quísticas).

As hipóteses diagnósticas propostas pelos exames imagiológicos e os resultados cito-histológicos das amostras obtidas por EE-PAAF foram comparadas com os diagnósticos finais estabelecidos por análise da peça cirúrgica, no caso de doentes submetidos a ressecção, ou por registos de evolução clínica e/ou imagiológica no período de seguimento considerado.

O diagnóstico final foi classificado como positivo para malignidade ou potencialmente maligno no caso de se verificar pelo menos um dos seguintes critérios: (1) lesão com evidência de malignidade anatomo-patológica na análise de peça operatória, (2) relatório de análise citológica e/ou histológica da PAAF inequívoca para malignidade, (3) progressão clínica e/ou imagiológica compatível com diagnóstico de malignidade, (4) morte por malignidade.

Na ausência de progressão da doença ou resolução de alterações clínicas e/ou imagiológicas nos doze meses seguintes à EE-PAAF, classificou-se o diagnóstico final como negativo para malignidade.

Consideraram-se verdadeiros positivos (VP) os casos classificados como malignos e com diagnóstico final de malignidade; verdadeiros negativos (VN) os casos

classificadas como benignos e com diagnóstico final negativo para malignidade. Todos os casos considerados benignos e com diagnóstico final positivo para malignidade foram descritos como falsos negativos (FN). Da mesma forma, os casos com diagnóstico inicial de malignidade e diagnóstico final benigno foram considerados falsos positivos (FP).

Procedimento/técnica

Todas as EE-PAAF foram realizadas por um gastroenterologista, de acordo com o protocolo estandardizado. Os doentes foram sedados com midazolam ou propofol. Utilizaram-se ecoendoscópios lineares (permitindo a visualização do trajeto da agulha em tempo real) com “Doppler” incorporado, para identificação de estruturas vasculares. Dependendo da localização das lesões, efetuaram-se abordagens transgástricas ou transduodenais.

A EE-PAAF foi diferida por inexistência de estudos de coagulação prévios, má tolerância ou impossibilidade de realização do procedimento (por estase gástrica abundante).

Para efetuar a EE-PAAF, procedeu-se primeiramente ao posicionamento do endoscópio. De seguida, o sistema de cateter de agulha foi inserido através do “canal de trabalho” do ecoendoscópio. A agulha avançou até à lesão-alvo sob orientação ultrassonográfica em tempo real. Quando atingiu a lesão, aplicou-se sucção com uma seringa, à medida que se ia movendo a agulha na lesão, para a frente e para trás. Quando completada a aspiração, libertou-se o mecanismo de sucção mencionado e removeu-se o sistema de cateter, através do canal de trabalho.

Obteve-se um aspirado que, dependendo da quantidade de material obtido, foi separado para realização de estudo citológico, histológico e/ou bioquímico. As amostras

citológicas foram processadas como esfregaços diretos do material aspirado (em lamelas de vidro).

Usaram-se imunoensaios comerciais na medição dos valores de Amilase, Lipase e de marcadores tumorais dos aspirados enviados para análise bioquímica.

Anatomia Patológica

O relatório final de Anatomia Patológica foi classificado como não diagnóstico (no caso de amostras insuficientes para diagnóstico ou não caracterizadas) ou diagnóstico, sendo estes sub-classificados como: positivo para malignidade, suspeita de malignidade, presença de células atípicas (indeterminado para malignidade) ou negativo para malignidade. Consideraram-se como resultados não conclusivos todos os casos não diagnósticos, suspeitos ou atípicos.

No cálculo estatístico de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acuidade das lesões quísticas foram incluídos quer os casos não diagnósticos quer os casos diagnósticos. Por sua vez, na execução dos cálculos referentes a lesões sólidas, excluíram-se os casos com resultados não diagnósticos.

Análise estatística

As informações foram colhidas e organizadas numa base de dados electrónica. A análise estatística foi realizada através do *SPSS*[®] Statistics IBM[®] – Version 20.0 (EUA, 2011) para *Windows*[®].

As variáveis contínuas foram representadas em intervalos de frequência e expressas em média \pm desvio padrão, mediana e valores mínimos/máximos. As variáveis categóricas foram expressas em frequências (percentagens).

Para comparação de proporções, recorreu-se ao Teste Exacto de *Fisher* (no caso de as frequências esperadas serem inferiores a cinco) ou o Teste do *Chi-Quadrado* (se as frequências esperadas fossem superiores a cinco). A comparação de variáveis contínuas foi efetuada, quando possível, por intermédio de testes *t* de “student”. No caso de não se verificar a normalidade dos dados, avaliado através do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, foram aplicados testes não paramétricos correspondentes. Considerou-se existir significância estatística para um valor de *p* inferior a 0,05.

Os cálculos de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acuidade foram calculados com intervalo de confiança de 95,0%. A acuidade foi definida como a relação entre a soma dos verdadeiros (positivos e negativos) e o número total de lesões.

Para descrição dos resultados, cada procedimento foi analisado como um caso isolado, salvo determinadas exceções, devidamente referidas, em que a análise foi realizada considerando cada doente ou lesão (nomeadamente na caracterização dos doentes e no cálculo do valor diagnóstico de exames complementares que não a EE-PAAF).

RESULTADOS

Entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2010, estavam registadas cento e cinquenta e três EE-PAAF efetuadas no Serviço de Gastrenterologia dos HUC. Excluíram-se vinte e cinco casos referentes a EE-PAAF em estruturas não pancreáticas (nomeadamente esófago, estômago, duodeno, ânus/recto, fígado, nódulos linfáticos e nódulos abdominais) e dez casos por ausência de dados.

Assim, incluíram-se no estudo 117 EE-PAAF pancreáticas, efetuadas num total de 109 doentes, correspondendo a 45 (41,3%) lesões quísticas e 64 (58,7%) lesões sólidas.

Em média, realizaram-se 10,6 procedimentos em cada ano do período considerado (mínimo-2; máximo-23), tendo a maioria (61,5%) sido executada entre 2007 e 2010 (Gráfico 1).

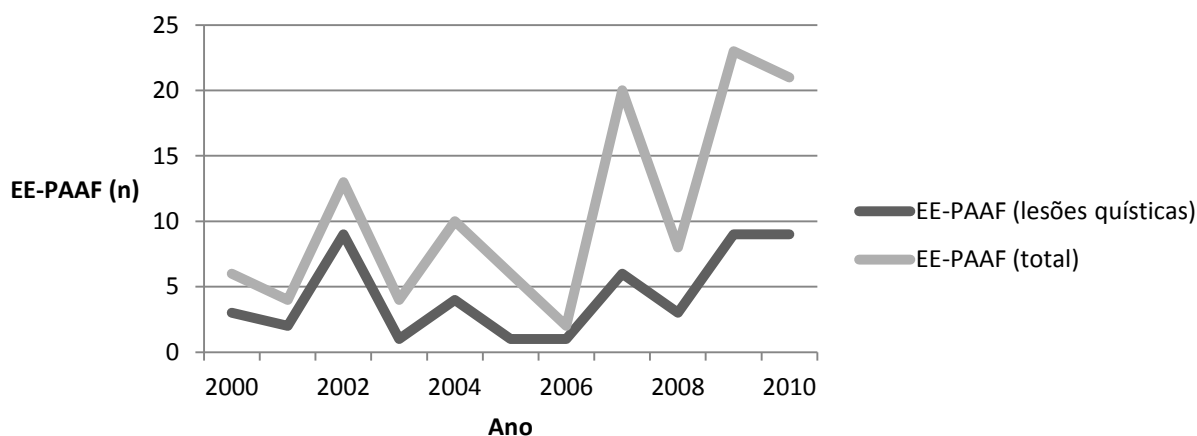


Gráfico 1- Distribuição do número (n) de punções aspirativas com agulha fina guiadas por ecoendoscopia (EE-PAAF) pancreáticas total e em lesões quísticas, de acordo com o ano em que foram realizadas.

Lesões sólidas

Caracterização dos doentes

Foram realizadas 69 EE-PAAF em 64 doentes, sendo 33 (51,6%) do sexo feminino. A idade média dos doentes foi de $61,6 \pm 14,9$ (entre 24 e 82 anos).

Foi possível efetuar a colheita de dados relativos aos antecedentes patológicos e antecedentes de pancreatite de 40 (62,5%) e 51 (79,7%) doentes, respetivamente. Os antecedentes patológicos estão representados no Gráfico 2.

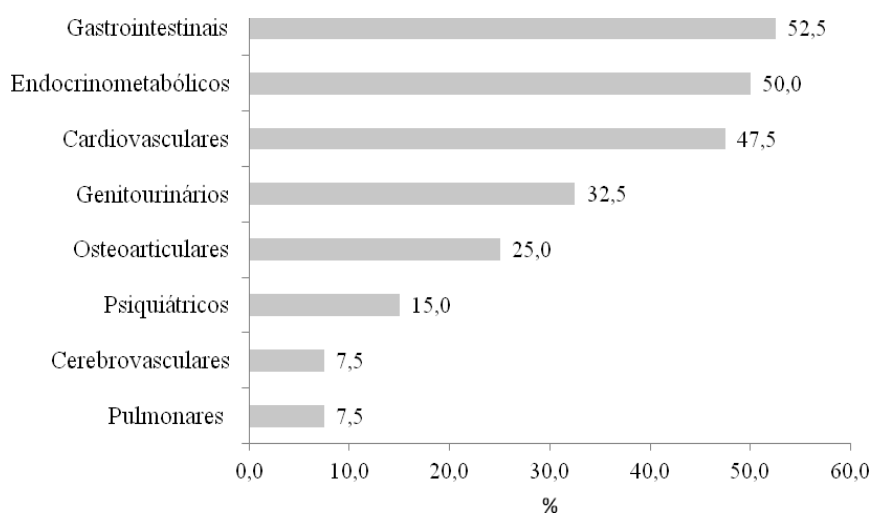


Gráfico 2 - Antecedentes patológicos (%) dos doentes com lesões pancreáticas sólidas.

Relativamente a patologia pancreática, 11,8% dos doentes apresentava pancreatite crónica e 23,5% tinham antecedentes de pancreatite aguda anterior (15,6% pancreatite aguda litiásica, 5,9% pancreatite aguda alitiásica e 2,0% pancreatite aguda idiopática). Não se verificou relação estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre o diagnóstico de malignidade e os antecedentes de pancreatite (aguda e/ou crónica).

Sete doentes (10,9%) apresentavam antecedentes neoplásicos malignos, sendo três de neoplasia gastrointestinal não pancreática, três de neoplasia dermatológica, dois de neoplasia urogenital, um de neoplasia pulmonar e um de carcinomatose peritoneal. Todos os doentes referidos tiveram um diagnóstico positivo para malignidade na EE-PAAF (adenocarcinoma ductal (n=5), tumor neuroendócrino (n=2)), que foi confirmado posteriormente, de acordo com os registos de evolução clínica (n=6) e imagiológica (n=1).

Características gerais

Na Tabela I estão sumariados alguns dados relativos aos achados imagiológicos e informações técnicas da EE-PAAF.

Tabela I - Achados imagiológicos e informações técnicas relativas às EE-PAAF em lesões pancreáticas sólidas.

	Tipo de lesão		Local de punção			Tamanho ^a (n=56) (média±desvio- padrão)	Número de passagens (média±desvio- padrão)
	Sólido homogêneo	Sólido heterogêneo	Cabeça e processo uncinado	Corpo	Cauda		
Todos os procedimentos (n=69)	22	47	50	16	3	3,9 ± 1,5 cm ^b	1,97 ± 0,95 ^c
Diagnóstico final (n=67)	15	38	37	14	2	4,1 ± 1,5 cm	2,0 ± 1,0
	5	9	11	2	1	3,5 ± 1,3 cm	1,8 ± 0,7

NOTA: Cada procedimento foi considerado como um caso isolado.

^a O tamanho calculado correspondeu, para cada caso, ao maior valor obtido em exames imagiológicos (TC, RMN ou EE).

^b Valores entre 1,10 e 8,1 cm.

^c Valores entre 1 e 4 passagens.

Resultados da EE-PAAF

Foi enviado material para estudo citológico após 66 EE-PAAF (95,7%) e para estudo histológico em 26 procedimentos (37,7%). Ambas as técnicas foram efetuadas em 23 casos (33,3%), com concordância (positivo ou negativo para malignidade) em 15 (65,2%). Os diagnósticos finais confirmaram os resultados obtidos através do estudo histológico em cinco dos casos discordantes, que tinham sido insuficientes para diagnóstico (n=3), falsos negativos (n=1) ou falsos positivos (n=1) na citologia. Nos restantes casos discordantes, o diagnóstico final correspondeu ao que havia sido obtido na análise citológica, e que tinham sido insuficientes para diagnóstico (n=1) ou falsos negativos (n=2) na histologia. Mais concretamente, os falsos negativos na histologia tiveram um diagnóstico final de adenocarcinoma ductal (n=1) e linfoma (n=1). Por sua vez, verificou-se que o falso negativo na análise citológica correspondia a um tumor neuroendócrino e o falso positivo teve um diagnóstico final de pancreatite autoimune.

Na análise dos diagnósticos finais da EE-PAAF utilizaram-se os resultados combinados da análise citológica e/ou histológica.

A frequência total de resultados não conclusivos foi de 14,5%, incluindo 8,7% insuficientes para diagnóstico, 1,5% atípicos e 4,3% suspeitos de malignidade. A média do tamanho das lesões foi estatisticamente diferente (*Mann Whitney U test*, $p=0,02$) entre os casos com resultados insuficientes para diagnóstico ($2,4 \pm 1,1$ cm) e diagnósticos ($4,1 \pm 1,5$ cm), sendo inferior no primeiro caso. O número de passagens não diferiu (*Teste t de student*, $p=0,271$) entre os dois grupos ($2,0 \pm 1,0$ nos casos diagnósticos e $1,5 \pm 0,6$ nos insuficientes para diagnóstico). Todos os casos insuficientes para diagnóstico corresponderam a lesões da cabeça ou processo uncinado.

Os resultados diagnósticos (85,5%) corresponderam maioritariamente a lesões positivas para malignidade (59,4%), incluindo adenocarcinoma ductal (45,0%), tumores neuroendócrinos (14,5%), linfoma (1,5%) e neoplasia papilar intraductal mucinosa (1,5%).

Seguimento após EE-PAAF

Para cada procedimento (n=69), de acordo com os critérios de estudo, o diagnóstico positivo ou negativo para malignidade foi confirmado por análise anatomopatológica da peça cirúrgica (n=8), diagnóstico inequívoco para malignidade na EE-PAAF (n=25), notas de evolução clínica (n=27), confirmação imagiológica posterior (n=7) ou morte por malignidade (n=1). Não foi possível a obtenção de dados de seguimento em dois casos.

Comparação entre o diagnóstico da EE-PAAF e o diagnóstico final

Na avaliação do valor diagnóstico da EE-PAAF, por comparação entre os resultados cito-histológicos obtidos e diagnósticos finais (Tabela II), excluíram-se as amostras insuficientes para diagnóstico (n=6). Através da análise da evolução clínica (n=3) e imagiológica (n=1), estabeleceu-se o diagnóstico final de adenocarcinoma ductal em quatro desses casos. Os restantes foram perdidos no seguimento.

Tabela II - Diagnósticos cito-histológicos obtidos por EE-PAAF e diagnósticos finais dos casos em estudo.

		Diagnóstico final (n=67)	
		<i>Positivo para malignidade (n=53)</i>	<i>Negativo para malignidade (n=14)</i>
Diagnóstico cito-histológico da EE-PAAF (n=69)	Insuficiente para diagnóstico (n=6)	4	0
	Positivo para malignidade (n=41)	40	1
	Negativo para malignidade (n=18)	6	12
	Suspeita de malignidade (n=3)	2	1
	Atipia (n=1)	1	0

Consideraram-se os casos atípicos (n=1) e suspeitos (n=3) na análise cito-histológica como verdadeiros positivos se o diagnóstico final fosse positivo para malignidade, e falsos positivos se o diagnóstico final fosse negativo para malignidade.

Na Tabela III estão apresentados o número de casos VP, VN, FN e FP, de acordo com os critérios enunciados para o estudo. Assim, considerando cada procedimento como um caso isolado, a sensibilidade da EE-PAAF foi de 87,8% e a especificidade de 85,7%, o valor preditivo positivo foi de 95,6% e o valor preditivo negativo foi de 66,7%. A acuidade na deteção de malignidade foi 87,3%.

Tabela III - Valor diagnóstico da análise cito-histológica obtida através da EE-PAAF em lesões pancreáticas sólidas.

Diagnóstico	Número de casos
<i>Verdadeiro Positivo para Malignidade</i> (n=43)	
Adenocarcinoma ductal	32
Tumor neuroendócrino	10
Linfoma	1
<i>Verdadeiro Negativo para Malignidade</i> (n=12)	
Negativo para malignidade	3
Pancreatite aguda	4
Pancreatite crónica	3
Pancreatite autoimune	1
Hemocromatose	1
<i>Falsos Negativos para Malignidade</i> (n=6)	
Adenocarcinoma ductal	5
Tumor neuroendócrino	1
<i>Falsos Positivos para Malignidade</i> (n=2)	
Pancreatite autoimune	1
Pancreatite crónica	1

Falsos negativos na análise cito-histológica

O resultado da análise anatomo-patológica foi negativo para malignidade em seis casos, tendo sido efetuado posteriormente diagnóstico de etiologia maligna das lesões, confirmado através das notas de evolução clínica (n=2), imagiológica (n=3) e análise da peça operatória (n=1).

Dos referidos doentes, havia antecedentes de pancreatite crónica num caso (16,7%) e pancreatite aguda em três casos (50,0%). Não houve correlação significativa

entre a presença de pancreatite crónica nos casos falsos negativos ($p > 0,05$). As lesões estavam localizadas a nível da cabeça e processo uncinado ($n=3$), corpo ($n=2$) e cauda ($n=1$). O tamanho das lesões estava apenas descrito em dois (33,3%) dos casos falsos negativos, obtendo-se uma média de $4,8 \pm 1,1$ cm.

A suspeita de malignidade estava patente em quatro dos casos falsos negativos, mais concretamente nas hipóteses diagnósticas de TC e/ou RMN ($n=2$), na elevação de marcadores tumorais (CA19.9) sanguíneos ($n=1$) ou a combinação destas modalidades ($n=1$).

Falsos positivos na análise cito-histológica

Através da análise da peça operatória ($n=2$), obteve-se um diagnóstico negativo para malignidade (pancreatite crónica e pancreatite autoimune) em casos com resultado suspeito ($n=1$) ou positivo para malignidade ($n=1$) na EE-PAAF. É de realçar, num dos casos, a não concordância entre o resultado citológico (positivo para malignidade) e o resultado histológico (negativo para malignidade). Nesse mesmo doente havia sido efetuada uma EE-PAAF previamente, com diagnóstico cito e histológico negativo para malignidade.

Para os doentes referidos, tinham sido propostas hipóteses diagnósticas por RMN ($n=1$) e EE ($n=1$) positivas para malignidade. Ambas as lesões estavam localizadas na cabeça ou processo uncinado.

Valor diagnóstico combinado da análise cito-histológica e marcadores tumorais sanguíneos

Considerando cada procedimento como um caso isolado, ao combinar os resultados cito-histológicos obtidos através da EE-PAAF com a análise bioquímica de

marcadores tumorais sanguíneos (CA19.9), obtiveram-se 49 verdadeiros positivos, 9 verdadeiros negativos, 4 falsos negativos e 5 falsos positivos. Assim, a sensibilidade foi de 92,5% e a especificidade foi de 64,3%, o valor preditivo positivo foi de 90,7% e o valor preditivo negativo foi de 69,2%, sendo a acuidade na detecção de lesões malignas de 86,6%.

A EE-PAAF por impossibilidade de punção percutânea

Sete doentes foram referenciados para a realização de EE-PAAF por impossibilidade de acesso às lesões por via percutânea.

A amostra obtida através da EE-PAAF foi insuficiente para diagnóstico num dos casos (14,3%). Nos restantes (85,7%), o resultado anatomo-patológico foi positivo (n=4) ou negativo (n=2) para malignidade, tendo o diagnóstico final sido confirmado através das notas de evolução clínica (n=3), imagiológica (n=1) e análise da peça operatória (n=2). Ao considerar apenas os resultados diagnósticos obtidos (n=6), verificou-se uma acuidade de 100,0% na deteção de malignidade.

Procedimentos repetidos

Cinco doentes com lesões sólidas foram submetidos a uma segunda punção, em média 66 dias após o primeiro procedimento. O resultado combinado da análise citológica (n=5) e histológica (n=2) no primeiro procedimento foi negativo para malignidade em três doentes e positivo para malignidade em dois.

Nos doentes com um primeiro resultado negativo para malignidade (n=3), houve indicação para uma segunda punção por suspeita clínica e laboratorial de etiologia maligna, tendo dois desses doentes elevação dos valores de marcadores tumorais sanguíneos (CEA e/ou CA19.9). O resultado da segunda punção foi positivo para

malignidade em dois casos e negativo para malignidade no restante. De acordo com os critérios do estudo, verificou-se um verdadeiro positivo por diagnóstico inequívoco na citologia, um verdadeiro negativo de acordo com as notas de evolução imagiológica e um falso positivo (pancreatite autoimune) por análise da peça cirúrgica. Assim, a acuidade diagnóstica das punções repetidas em doentes com um primeiro resultado negativo para malignidade foi de 66,7%.

Dos doentes com resultado positivo para malignidade no primeiro procedimento (n=2), a punção foi repetida com intuito de classificar histologicamente as lesões neoplásicas. Num dos casos, tal não teria sido possível por dificuldades técnicas associadas à dureza da lesão.

Resultados imagiológicos

Foram colhidos registos de TC e RMN em 46 (71,9%) e 11 (17,19%) doentes, respetivamente. Considerando cada lesão como um caso isolado, ao combinar as hipóteses diagnósticas estabelecidas por estes métodos, a sensibilidade foi de 79,3% e a especificidade de 40,0%, o valor preditivo positivo de 88,5% e o valor preditivo negativo de 25,0%, sendo a acuidade na deteção de malignidade de 73,5%.

Análise de marcadores tumorais sanguíneos

Foi possível analisar registos de análise bioquímica com determinação de valores de CA 19.9 em 39 doentes (60,9%). Considerando a elevação isolada desse marcador tumoral, obtiveram-se 25 verdadeiros positivos para malignidade, 3 verdadeiros negativos para malignidade, 8 falsos negativos para malignidade e 3 falsos positivos para malignidade. Assim, a sensibilidade foi de 75,8% e a especificidade de

50,0%, o valor preditivo positivo de 89,3% e o valor preditivo negativo de 27,3%, sendo a acuidade na deteção de malignidade de 71,8%.

Considerando cada doente como um caso isolado, ao combinar a análise de marcadores tumorais sanguíneos (CA 19.9) e as hipóteses diagnósticas propostas pelos métodos imagiológicos (TC e/ou RMN), obtiveram-se 36 verdadeiros positivos para malignidade, 2 verdadeiros negativos para malignidade, 6 falsos negativos para malignidade e 4 falsos positivos para malignidade. Desta forma, a sensibilidade foi de 85,7% e a especificidade de 33,3%, o valor preditivo positivo de 90,0% e o valor preditivo negativo de 25,0%, sendo a acuidade de 79,2%.

Resultados imagiológicos da ecoendoscopia

A EE identificou oito lesões (12,5%), caracterizando-as como lesões malignas em 5 doentes e lesões benignas em 3 doentes. Foi possível obter um diagnóstico final em todos esses casos, por análise da peça operatória (n=2), diagnóstico cito-histológico inequívoco para malignidade (n=1) e evolução clínica e/ou imagiológica (n=5).

Obtiveram-se quatro verdadeiros positivos e dois verdadeiros negativos para malignidade. Houve um falso positivo, dado que uma lesão classificada como maligna terá sido submetida a ressecção cirúrgica posterior, com diagnóstico final negativo para malignidade (pancreatite crónica). Da mesma forma, obteve-se um falso negativo, uma vez que as notas de evolução clínica e imagiológica de um caso considerado benigno revelaram metastização por carcinoma primário pancreático e subsequentes estratégias paliativas.

Comparação do diagnóstico final com a localização e tamanho das lesões e idade dos doentes

Sessenta e nove vírgula oito por cento (37/53) das lesões malignas e setenta e oito vírgula seis por cento (11/14) das lesões benignas estavam localizadas na cabeça do pâncreas ou processo uncinado ($p > 0,05$).

Não houve diferença significativa entre a média da idade dos doentes (*Mann Whitney U test*, $p=0.301$) nem o tamanho das lesões (*Mann Whitney U test*, $p=0.211$) com o diagnóstico final positivo ou negativo para malignidade.

Lesões quísticas

Caracterização dos doentes

Foram realizadas 48 EE-PAAF em 46 doentes, sendo 25 (54,3%) do sexo feminino. A idade média dos doentes foi de $55,7 \pm 14,1$ (entre 28 e 85 anos).

Foi possível efetuar a colheita de dados relativos aos antecedentes patológicos e antecedentes de pancreatite de 26 (56,5%) e 41 (89,1%) doentes, respetivamente.

Relativamente a patologia pancreática, 12,2% apresentavam pancreatite crónica e 36,6% tinham antecedentes de pancreatite aguda anterior (17,1% pancreatite aguda litiasica, 14,6% pancreatite aguda alitiásica, 4,9% pancreatite aguda idiopática). Houve relação estatisticamente significativa ($p=0,01$) entre os doentes com pancreatite aguda anterior e diagnóstico final de lesão benigna, o mesmo não se verificando para os outros antecedentes.

Os antecedentes patológicos estão representados no Gráfico 3.

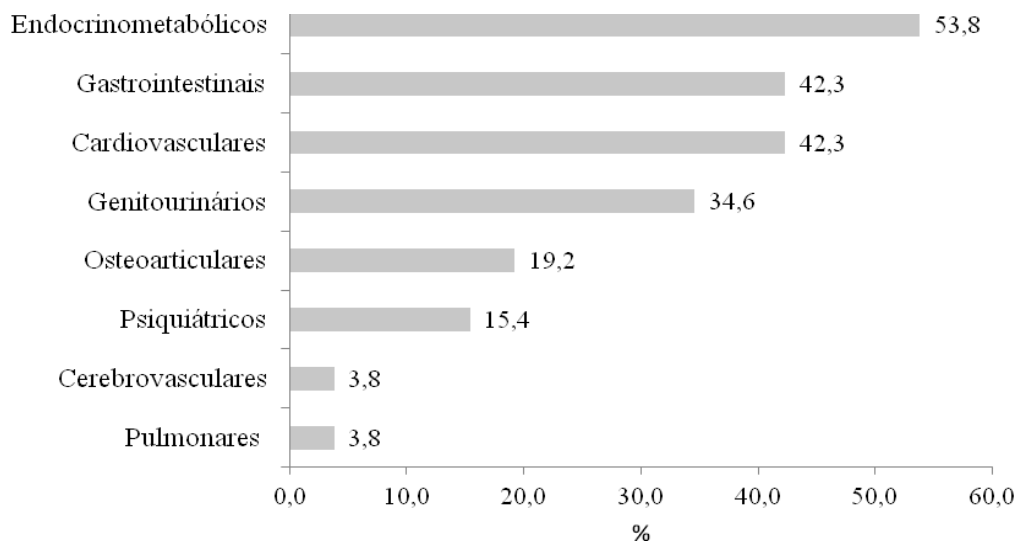


Gráfico 3 - Antecedentes patológicos (%) dos doentes com lesões pancreáticas quísticas.

Dois doentes (4,3%) apresentavam antecedentes neoplásicos, mais concretamente, neoplasia hematológica, urogenital, gastrointestinal (não pancreática) e carcinomatose peritoneal. Foi possível obter o diagnóstico final apenas num dos casos (pseudoquisto), através das notas de evolução clínica-imagiológica no período de seguimento considerado.

Características gerais

Na Tabela IV estão sumariados alguns dados relativos aos achados imagiológicos e informações técnicas da EE-PAAF.

Tabela IV - Achados imagiológicos e informações técnicas relativas às EE-PAAF em lesões pancreáticas quísticas.

	Tipo de lesão		Local de punção			Tamanho ^a (média±desvio- padrão)	Número de passagens (média±desvio- padrão)
	Quístico unilocular	Quístico oligo/multilocular	Cabeça e processo uncinado	Corpo	Cauda		
Todos os procedimentos (n=48)	20	28	32	8	8	4,7 ± 3,2 cm ^b	1,0 ± 0,6 ^c
Diagnóstico final (n=28)	8	5	6	3	4	4,5 ± 2,3 cm	1,5 ± 0,7
	6	9	11	1	3	5,5 ± 4,1 cm	1,3 ± 0,5

NOTA: cada procedimento foi considerado como um caso isolado.

^aO tamanho calculado correspondeu, para cada caso, ao maior valor obtido em exames imagiológicos (TC, RMN ou EE).

^b Valores entre 1,10 e 15,2 cm.

^c Valores entre 1 e 3 passagens.

Resultados da EE-PAAF

Foi enviado material para estudo citológico após 45 EE-PAAF (93,8%) e para estudo histológico em 4 procedimentos (8,3%). Ambas as técnicas foram efetuadas em 4 casos, havendo concordância de 100,0% entre os resultados obtidos.

Na análise dos diagnósticos finais da EE-PAAF utilizaram-se os resultados combinados da análise citológica e/ou histológica.

A frequência de amostras insuficientes para diagnóstico foi de 28,9% e de amostras não caracterizadas de 13,3%, pelo que o total de resultados não diagnósticos foi de 42,2%. A média do tamanho das lesões com resultados insuficientes para diagnóstico ou não caracterizados ($5,3 \pm 3,4$ cm) não foi estatisticamente diferente (*Mann Whitney U test*, $p=0,416$) da média do tamanho dos casos diagnósticos ($4,6 \pm 3,1$ cm). O mesmo foi verificado ao comparar o número médio de passagens entre os dois grupos (*Teste t de Student*, $p=0,720$). Dos casos não diagnósticos, 63,2% das lesões estavam localizadas na cabeça ou processo uncinado e 36,8% nas restantes porções pancreáticas ($p > 0,05$).

Os resultados com diagnóstico definido (57,8%) corresponderam maioritariamente a lesões sem potencial de malignidade (42,2%), seguindo-se degeneração quística de adenocarcinoma ductal (8,9%), neoplasias mucinosas (4,4%) e tumor neuroendócrino (2,2%).

Seguimento após EE-PAAF

Para cada procedimento (n=48), de acordo com os critérios do estudo, o diagnóstico foi confirmado por análise anatomo-patológica da peça cirúrgica (n=13), diagnóstico inequívoco para malignidade na EE-PAAF (n=5) e notas de evolução

clínica (n=3) ou imagiológica (n=7). Não foi possível a obtenção de dados de seguimento em 20 casos.

Análise do fluído quístico

O aspecto do fluído aspirado foi caracterizado como límpido em 16 punções (33,3%) e necrótico/purulento em 10 (20,8%).

A quantidade de fluído quístico obtido estava descrita em 22 procedimentos (45,8%), tendo-se obtido uma mediana de 6,5 cc (valores entre 1,0 e 40,0 cc).

Os valores de Amilase foram obtidos em 13 doentes (28,3%), 9 dos quais com diagnóstico final determinado (4 lesões sem potencial de malignidade e 5 lesões com potencial de malignidade). Ao usar um limiar de 5000 U/L⁽¹⁸⁾, obteve-se um verdadeiro positivo, dois verdadeiros negativos, quatro falsos negativos e dois falsos positivos, pelo que a sensibilidade foi de 20,0%, a especificidade de 50,0%, o valor preditivo positivo e negativo de 33,3%, sendo a acuidade de 33,3%. Todos os pseudoquistos (n=3) apresentavam valores de amilase superiores a 250 U/L⁽¹⁹⁾.

Os valores de CEA foram obtidos em 27 doentes (58,7%), 14 dos quais com diagnóstico final determinado (9 lesões sem potencial de malignidade e 5 lesões com potencial de malignidade). Ao usar um limiar de 192 ng/mL⁽²⁰⁾, obtiveram-se quatro verdadeiros positivos, oito verdadeiros negativos, um falso negativo e um falso positivo, pelo que a sensibilidade e o valor preditivo positivo foram de 80,0%, a especificidade e o valor preditivo negativo foram de 88,9%, e a acuidade de 85,7%.

Os valores de CA72.4 foram obtidos em 11 doentes (23,9%), 7 dos quais com diagnóstico final estabelecido (3 lesões sem potencial de malignidade e 4 lesões com potencial de malignidade). Ao usar um limiar de 40 U/mL⁽²¹⁾, obteve-se um verdadeiro positivo, três verdadeiros negativos e três falsos negativos. Assim, a sensibilidade foi de

25,0%, a especificidade e valor preditivo positivo foi de 100,0%, o valor preditivo negativo foi de 50,0% e a acuidade foi de 57,1%.

Os valores de CA19.9 foram obtidos em 19 doentes (41,3%), 11 dos quais com diagnóstico final estabelecido (6 lesões sem potencial de malignidade e 5 lesões com potencial de malignidade). Ao usar um limiar de 50000 U/L⁽¹⁸⁾, obtiveram-se quatro verdadeiros positivos, cinco verdadeiros negativos e dois falsos negativos, pelo que a sensibilidade foi de 66,7%, a especificidade e valor preditivo positivo foram de 100,0%, o valor preditivo negativo de 71,4% e a acuidade de 81,8%.

Os valores de CA15.3 foram obtidos em 3 doentes (6,7%), 2 dos quais com diagnóstico final estabelecido (2 lesões sem potencial de malignidade). Ao usar um limiar de 121 ng/mL⁽²⁰⁾, obteve-se um verdadeiro negativo e um falso positivo.

Os valores de CA125 foram obtidos num doente (2,2%) com diagnóstico final de lesão sem potencial de malignidade. O valor obtido foi inferior a 30 U/mL⁽²²⁾.

Os valores de Lipase foram obtidos num doente (2,2%) com diagnóstico final de lesão com potencial de malignidade. Obteve-se um valor de 116 U/dL.

A cultura microbiológica do fluído aspirado foi efetuada num doente (2,2%), com resultado positivo para “*Eschericia coli*” e “*Enterococcus faecalis*”.

A pesquisa de Kis-ras foi efetuada em dois doentes (4,4%), tendo sido inconclusiva em ambos os casos.

Comparação entre o diagnóstico EE-PAAF e diagnóstico final

Na comparação entre os diagnósticos obtidos por EE-PAAF e diagnósticos finais (Tabela V) foram incluídos os resultados não diagnósticos (n=19) e diagnósticos (n=26).

Tabela V - Diagnósticos cito-histológicos obtidos por EE-PAAF e diagnósticos finais dos casos em estudo.

		Diagnóstico final (n=28)	
		<i>Com potencial de malignidade</i> (n=13)	<i>Sem potencial de malignidade</i> (n=15)
Diagnóstico cito-histológico da EE-PAAF (n=45)	Insuficiente para diagnóstico (n=13)	2	5
	Não caracterizado (n=6)	2	1
	Positivo para malignidade (n=7)	7	0
	Negativo para malignidade (n=19)	2	9

O número de casos VP, VN, FN e FP está apresentado na Tabela VI, de acordo com os critérios enunciados para o estudo. Assim, considerando cada procedimento como um caso isolado, a sensibilidade da EE-PAAF foi de 53,8% e a especificidade de 100,0%, o valor preditivo positivo foi de 100,0% e o valor preditivo negativo de 71,4%. A acuidade no diagnóstico de lesões com potencial de malignidade foi de 78,6%.

Tabela VI - Valor diagnóstico da análise cito-histológica obtida através da EE-PAAF em lesões pancreáticas quísticas.

Diagnóstico	Número de casos
<i>Verdadeiro Positivo para potencial de malignidade (n=7)</i>	
Adenocarcinoma ductal	4
Neoplasia intraductal papilar mucinosa	1
Cistadenoma mucinoso	1
Linfoma	1
<i>Verdadeiro Negativo para potencial de malignidade (n=15)</i>	
Negativo para malignidade	9
Pseudoquisto	3
Cistadenoma seroso	2
Tuberculose pancreática	1
<i>Falsos Negativos para potencial de malignidade (n=6)</i>	
Cistadenoma mucinoso	5
Neoplasia intraductal papilar mucinosa	1
<i>Falsos Positivos para potencial de malignidade (n=0)</i>	

Falsos negativos na análise cito-histológica

Seis casos foram considerados falsos negativos. Em dois, o resultado anatomo-patológico da EE-PAAF foi negativo para malignidade, e nos restantes o resultado não foi conclusivo. Verificou-se posteriormente, por análise da peça operatória (n=6), que se tratava de cistadenoma mucinoso (n=5) e neoplasia papilar intraductal mucinosa (n=1).

As lesões estavam localizadas na cauda (n=3), no corpo (n=2) e na cabeça e/ou processo uncinado (n=1) do pâncreas. O tamanho médio foi de $3,6 \pm 1,0$ cm.

Havia registos de análise bioquímica do fluído aspirado com determinação de níveis de CEA em quatro dos casos referidos. Três desses casos (75,0%) apresentavam valores de CEA superiores a 192 ng/mL⁽²⁰⁾.

Havia registos de TC e/ou RMN em quatro dos casos falsos negativos. Em dois desses tinham sido obtidas imagens suspeitas de lesão mucinosa.

Falsos positivos na análise cito-histológica

De acordo com os critérios de estudo, nenhum caso foi considerado como falso positivo na análise cito-histológica das amostras obtidas através de EE-PAAF em lesões quísticas.

Valor diagnóstico combinado da análise cito-histológica e a análise bioquímica do fluído aspirado

Considerando cada procedimento como um caso isolado, ao combinar os resultados cito-histológicos diagnósticos e não diagnósticos com a análise bioquímica de CEA do fluído aspirado (limiar: 192 ng/mL⁽²⁰⁾), obtiveram-se 8 verdadeiros positivos, 14 verdadeiros negativos, 4 falsos negativos e 2 falsos positivos. Assim, a sensibilidade foi de 66,7% e a especificidade foi de 87,5%, o valor preditivo positivo foi de 80,0% e o valor preditivo negativo foi de 77,8%, sendo a acuidade na detecção de lesões com potencial de malignidade de 78,6%.

Procedimentos repetidos

Dois doentes com lesões quísticas foram submetidos a um segundo procedimento.

Num dos casos, o doente foi referenciado para EE-PAAF por suspeita de lesão com potencial de malignidade em TC realizada. O resultado citológico da primeira punção terá sido inconclusivo, pelo que se optou pela repetição 14 dias mais tarde. A segunda punção foi classificada como negativa para malignidade, tendo a análise da peça operatória confirmado tratar-se de cistadenoma seroso.

No outro caso, a segunda punção (53 dias após o primeiro procedimento) teve um intuito terapêutico, com drenagem de pseudoquisto.

Resultados imagiológicos

Foram colhidos registos de TC e RMN em 28 (60,9%) e 12 (26,1%) doentes, respetivamente. Considerando cada lesão como um caso isolado, de acordo com as hipóteses diagnósticas estabelecidas por estes métodos, a sensibilidade foi de 55,6% e a especificidade de 66,7%, o valor preditivo positivo foi de 62,5% e o valor preditivo negativo de 60,0%, sendo a acuidade na deteção de lesões com potencial de malignidade de 61,1%.

Análise de marcadores tumorais sanguíneos

Foi possível analisar registos de análise bioquímica sanguínea com determinação de valores de CA19.9 em 20 doentes (44,4%). Considerando cada lesão como um caso isolado, obtiveram-se 4 verdadeiros positivos, 8 verdadeiros negativos, 3 falsos negativos e 5 falsos positivos, pelo que a sensibilidade foi de 57,1%, a especificidade foi de 61,5%, o valor preditivo positivo foi de 44,4% e o valor preditivo negativo foi de 72,7%, sendo a acuidade no diagnóstico de lesões potencialmente malignas de 60,0%.

Considerando cada doente como um caso isolado, ao combinar a análise de marcadores tumorais sanguíneos (CA19.9) e os resultados obtidos através dos métodos

imagiológicos (TC e/ou RMN), obtiveram-se 7 verdadeiros positivos, 8 verdadeiros negativos, 4 falsos negativos e 7 falsos positivos. Assim, a sensibilidade foi de 63,6% e a especificidade de 53,3%, o valor preditivo positivo de 50,0% e o valor preditivo negativo de 66,6%, sendo a acuidade de 57,7%.

Resultados imagiológicos da ecoendoscopia

A EE propôs um diagnóstico em 8 lesões (17,4%), mais concretamente 3 lesões com potencial de malignidade e 5 lesões sem potencial de malignidade. Foi possível obter um diagnóstico final em 6 desses casos, por análise da peça operatória (n=4), diagnóstico inequívoco na análise citológica (n=1) e evolução clínica-imagiológica (n=1).

Todas as lesões com diagnóstico final que haviam sido diagnosticadas como pseudoquistos (n=3) comprovaram sê-lo durante o período de seguimento considerado, o mesmo acontecendo com todas as lesões mucinosas (n=2). Verificou-se, contudo, um falso negativo, já que uma lesão descrita como cistadenoma seroso terá sido submetida a ressecção cirúrgica, com diagnóstico final de cistadenoma mucinoso.

Comparação do diagnóstico final com a localização e tamanho das lesões e idade dos doentes

Quarenta e seis vírgula dois por cento (6/13) das lesões malignas e setenta e três vírgula três por cento (11/15) das lesões benignas estavam localizadas na cabeça do pâncreas ou no processo uncinado ($p > 0,05$).

Não houve diferença significativa entre a média da idade dos doentes (*Mann Whitney U Test*, $p=0,288$) e o tamanho (*Mann Whitney U Test*, $p=0,980$) das lesões dos casos com diagnóstico final positivo ou negativo para malignidade.

Valor diagnóstico de exames complementares na avaliação de lesões pancreáticas

Os parâmetros de avaliação do valor diagnóstico dos exames imagiológicos, marcadores tumorais e EE-PAAF, isolados ou combinados entre si, estão resumidos nas Tabelas VII (no caso de lesões sólidas) e VIII (no caso de lesões quísticas).

Tabela VII - Avaliação do valor diagnóstico de diferentes exames complementares em lesões pancreáticas sólidas.

	<i>Sensibilidade</i> (%)	<i>Especificidade</i> (%)	<i>VPP</i> (%)	<i>VPN</i> (%)	<i>Acuidade</i> (%)
Imagiologia (TC e/ou RMN)^a	79,3	40,0	88,5	25,0	73,5
Marcadores tumorais sanguíneos (CA 19.9)^b	75,8	50,0	89,3	27,3	71,8
Imagiologia (TC e/ou RMN) e/ou marcadores tumorais sanguíneos (CA 19.9)^c	85,7	33,3	90,0	25,0	79,2
EE – PAAF (citologia e/ou histologia)^d	87,8	85,7	95,6	66,7	87,3
EE – PAAF e/ou marcadores tumorais sanguíneos (CA19.9)^e	92,5	64,3	90,7	69,2	86,6

NOTA: na avaliação do valor diagnóstico da EE-PAAF em lesões pancreáticas sólidas excluíram-se as amostras insuficientes para diagnóstico. Os casos atípicos e suspeitos foram considerados como verdadeiros ou falsos positivos.

Legenda: VPP- Valor preditivo positivo; VPN- Valor preditivo negativo.

^a n=46; ^b n=39; ^c n=48; ^d n=67; ^e n=67.

Tabela VIII - Avaliação do valor diagnóstico de diferentes exames complementares em lesões pancreáticas quísticas.

	<i>Sensibilidade</i> (%)	<i>Especificidade</i> (%)	<i>VPP</i> (%)	<i>VPN</i> (%)	<i>Acuidade</i> (%)
Imagiologia (TC e/ou RMN) ^a	55,6	66,7	62,5	60,0	61,1
Marcadores tumorais sanguíneos (CA19.9) ^b	57,1	61,5	44,4	72,7	60,0
Imagiologia (TC e/ou RMN) e/ou marcadores tumorais sanguíneos (CA19.9) ^c	63,6	53,3	50,0	66,6	57,7
EE – PAAF (citologia e/ou histologia) ^d	53,8	100,0	100,0	71,4	78,6
EE-PAAF (análise bioquímica)					
Amilase > 50000U/L ^e	20,0	50,0	33,3	33,3	33,3
CEA > 192 ng/mL ^f	80,0	88,9	80,0	88,9	85,7
CA72.4 > 40 U/mL ^g	25,0	100,0	100,0	50,0	57,1
CA 19.9 > 50000U/L ^h	66,7	100,0	100,0	71,4	81,8
EE-PAAF (citologia e/ou CEA > 192 ng/mL) ⁱ	66,7	87,5	80,0	77,8	78,6

NOTA: na avaliação do valor diagnóstico da EE-PAAF em lesões pancreáticas quísticas foram incluídas as amostras não diagnósticas e diagnósticas.

Legenda: VPP- Valor preditivo positivo, VPN- Valor preditivo negativo.

^a n=26; ^b n=20; ^c n=26; ^d n=28; ^e n=9; ^f n=14; ^g n=11; ^h n=11; ⁱ n=28.

Complicações

Não foram registadas quaisquer complicações *major* durante ou após os procedimentos. Estão descritos quatro casos (3,4%) de dor abdominal auto-limitada após a EE-PAAF.

Dificuldades técnicas

Há registo de dificuldade técnicas na EE-PAAF, nomeadamente por dureza da lesão (n=5), por interposição de estruturas vasculares (n=2) e por dificuldades no acesso à lesão (n=3). Em um dos casos, a dureza da lesão impossibilitou a punção com biopsia, havendo necessidade de repetir o procedimento posteriormente. Em dois casos só foi possível uma passagem devido à existência de vasos perinodulares no interior da lesão.

Foi descrito um caso no qual a terceira tentativa de punção da lesão quística coincidiu com a agitação do doente, pelo que a agulha usada partiu na extremidade distal. O fragmento terá sido retirado com ansa de polipectomia, sem complicações registadas posteriormente.

Registou-se também um caso de uma lesão quística em que a tentativa de punção não foi conseguida, pelo que o procedimento terá sido interrompido. Não terá sido possível a obtenção de material na seringa, pelo que não foi enviado material para análise.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo permitem avaliar a capacidade diagnóstica da EE-PAAF em lesões pancreáticas sólidas e quísticas. Tratou-se de um estudo retrospectivo, baseado na consulta de processos referentes a doentes submetidos a esse procedimento no Serviço de Gastrenterologia dos HUC entre 2000 e 2010, perfazendo um total de 117 casos.

No que diz respeito às lesões pancreáticas sólidas, na nossa série obteve-se uma acuidade elevada (87,3%), comparável ao valor obtido noutros estudos (80-95%)^(1,4,23). A sensibilidade e o valor preditivo negativo estão dentro dos valores previamente publicados: o valor de sensibilidade situou-se entre 78-95%^(6,24,25) e o valor preditivo negativo entre 64-85,2%^(25,26).

A taxa de casos insuficientes para diagnóstico (8,7%) foi superior à descrita por outros autores (1,5-5,0%)^(1,4,6). Todas as amostras com este resultado foram obtidas em lesões da cabeça do pâncreas ou do processo uncinado, com um tamanho médio (2,4 ± 1,1 cm) inferior ao das lesões com resultados diagnósticos. Do ponto de vista técnico, são reconhecidas as dificuldades de abordagem de lesões com essa localização e com dimensões reduzidas⁽²⁷⁾. Na nossa série, não houve interpretação citopatológica imediata e o número de passagens nos casos insuficientes para diagnóstico foi idêntico ao dos casos diagnósticos. O impacto destes fatores na aquisição de amostras adequadas é um tema controverso na literatura. Enquanto alguns autores negam a influência de ambos⁽²⁸⁾, outros defendem a análise citopatológica imediata⁽²⁹⁾ ou recomendam um número de passagens de acordo com o contexto em que o procedimento é realizado⁽³⁰⁾.

A percentagem de resultados atípicos ou suspeitos para malignidade (5,8%) é comparável aos valores descritos na literatura (3,8-10,9%)^(4,25,26), sendo o balanço total de casos com diagnóstico não conclusivo (14,5%) ligeiramente superior ao de outras

séries (7,8-13,2%)^(5,23,25). Em todos os casos suspeitos ou atípicos (n=4) foi efetuada exploração cirúrgica, vindo-se a confirmar malignidade em três. A taxa de falsos negativos foi de 9,5%, não se verificando, no nosso estudo, correlação entre esses e a presença de pancreatite crônica subjacente, condição que pode aumentar significativamente as dificuldades de interpretação diagnóstica⁽³¹⁾. Estes dados enfatizam a necessidade de prosseguir a investigação de lesões com resultado indeterminado ou negativo para malignidade, no caso de se manter alta suspeita clínica⁽³²⁾. Várias modalidades promissoras, como a análise molecular do aspirado, estão a ser testadas de forma a aumentar o valor preditivo negativo da EE-PAAF⁽³³⁾.

Duas (2/63) amostras foram falsamente positivas, uma das quais sem diagnóstico cito-histológico conclusivo, pois tinha sido considerada suspeita para malignidade. Assim, a taxa de falsos positivos com (3,2%) ou sem (1,6%) inclusão do caso suspeito foi semelhante ao relatado num estudo recente⁽³⁴⁾. Este fato indica especificidade e valor preditivo positivo elevados, já descritos na literatura⁽³³⁾. Contudo, refuta o paradigma de que a análise cito-histológica de EE-PAAF de lesões pancreáticas com evidência de malignidade seja considerado de imediato um resultado verdadeiro positivo, o que se torna especialmente importante ao considerar terapêuticas neoadjuvantes. Tal como noutros estudos, é provável que, na nossa série, a ocorrência de falsos positivos reflita erros de interpretação cito-histológica no contexto de alterações inflamatórias pancreáticas⁽³⁵⁾. Num dos casos, o diagnóstico final foi pancreatite autoimune, condição que recentemente tem sido um foco de interesse por mimetizar patologia maligna pancreática do ponto de vista clínico, imagiológico e citológico⁽³⁶⁾.

Ao contrário do que foi descrito por alguns autores⁽³⁷⁾, a acuidade no diagnóstico de tumores neuroendócrinos (90,9%) foi semelhante à dos adenocarcinomas (92,3%).

A EE-PAAF permitiu o diagnóstico de 85,7% das lesões em que não tinha sido possível a realização de punção por via percutânea, verificando-se, assim, o seu sucesso nestas circunstâncias⁽⁴⁾.

Não há consenso em relação às indicações para EE-PAAF nas lesões sólidas pancreáticas, e escasseiam os estudos relativamente ao seu impacto clínico e na sobrevivência⁽¹⁰⁾. Na nossa série, 18,8% das lesões sólidas eram benignas e, das lesões malignas, 24% não eram adenocarcinomas, pelo que não beneficiariam necessariamente da intervenção cirúrgica. A realização de EE-PAAF forneceu informação que poderá ter possibilitado o planeamento de estratégias de abordagem mais adequadas e específicas.

Relativamente às lesões pancreáticas quísticas, confirmou-se, no nosso estudo, a baixa sensibilidade e alta especificidade geralmente descritas na literatura, apesar da heterogeneidade de valores reportados nas diversas publicações⁽³⁸⁾. A sensibilidade obtida (53,8%) foi superior à dos últimos estudos, que relatam valores inferiores a 50,0%^(19,20). Não houve casos falsos positivos, pelo que a especificidade (100,0%) foi equivalente à de outras séries⁽³⁹⁾.

Alguns autores destacam as dificuldades de obtenção de um diagnóstico cito-histológico por baixa celularidade do fluído aspirado⁽²⁰⁾. No nosso estudo, a taxa de amostras não diagnósticas foi de 42,2%, não se verificando, à semelhança doutros⁽¹¹⁾, diferença significativa entre o tamanho dos quistos com esse resultado e o dos quistos com diagnóstico cito-histológico conclusivo.

Verificou-se uma maior acuidade do CEA (85,7%) em relação ao CA19.9 (81,8%), CA72.4 (57,1%) ou à amilase (33,3%), tal como referido na literatura⁽¹²⁾. Em conformidade com outros estudos⁽²⁰⁾, o valor diagnóstico isolado de CEA foi superior ao obtido através da análise cito e/ou histológica das amostras (78,6%) bem como à combinação desta com os níveis de CEA (78,6%). Três dos casos falsos negativos no

exame anatomo-patológico com registos de valores de CEA (n=4) no fluído aspirado apresentavam níveis superiores a 192 ng/mL. Assim, confirmámos a importância da análise bioquímica do CEA, actualmente considerado na literatura como o melhor marcador discriminativo de lesões quísticas, ao usar o limiar supracitado^(12,20).

É controverso se a avaliação pré-operatória consegue ou não diferenciar com adequada acuidade os diferentes tipos de lesões quísticas⁽¹²⁾. Na nossa série, o impacto da EE-PAAF no estabelecimento de um diagnóstico foi limitado pela taxa de amostras com resultado cito-histológico não conclusivo e pelo número reduzido de casos com registos de análise bioquímica. Várias estratégias têm sido estudadas no sentido de aumentar a utilidade diagnóstica da EE-PAAF nas lesões pancreáticas quísticas, tais como a análise molecular⁽⁴⁰⁾ e da viscosidade do fluído aspirado⁽⁴¹⁾, realização de biopsias “trucut” da parede do quisto⁽⁴²⁾ ou utilização de novos tipo de escovagem citológica⁽⁴³⁾.

No nosso estudo, a repetição de punções revelou ser uma estratégia útil na maioria dos casos. De fato, possibilitou a análise histológica de lesões sólidas com diagnóstico maligno na EE-PAAF anterior (n=2). Para além disso, apresentou uma acuidade diagnóstica de 66,7% nas lesões sólidas com resultado anterior negativo para malignidade (n=3). Algumas publicações demonstram a utilidade da repetição deste procedimento como estratégia de abordagem dos doentes no caso de amostras insuficientes para diagnóstico, com resultado indeterminado ou quando se pensa que não sejam representativas da lesão⁽⁴⁴⁾. No que diz respeito às lesões quísticas, à semelhança de outros autores⁽⁴⁵⁾, a repetição de punção (n=1) não alterou a decisão clínica, apesar de a acuidade ter sido de 100,0%.

O nosso estudo confirma que a EE-PAAF é uma técnica segura, não tendo ocorrido nenhuma complicação clinicamente significativa. Na literatura, as

complicações a curto prazo referidas são geralmente moderadas^(1,5,23), como dor abdominal, pancreatite, infecção, perfuração e hemorragia. Em particular, o risco de pancreatite num estudo multicêntrico nos Estados Unidos da América foi de 0,28%⁽⁴⁶⁾ e de 0,85%⁽⁴⁷⁾ num estudo prospectivo, apesar de estarem descritas taxas superiores, de cerca de 2,0%⁽⁴⁸⁾. Embora raros, estão relatados casos de disseminação tumoral⁽⁴⁹⁾. Em geral, as lesões quísticas apresentam um risco superior ao das lesões sólidas⁽⁵⁰⁾, que é reduzido quando são tomadas algumas precauções, como o uso de antibioterapia profiláctica, redução do número de passagens e esvaziamento do quisto tanto quanto possível. A taxa de complicações a longo prazo varia entre 18,2 e 22,0%^(25,51).

Na interpretação dos resultados deste estudo, devem ser tidas em consideração determinadas limitações. O estudo incluiu doentes com lesões pancreáticas referenciados para realização de EE-PAAF nos HUC. Sendo este um hospital terciário, poderá ter condicionado um viés da amostra, com um número desproporcionado de casos malignos e, conseqüentemente, um aumento no VPP e diminuição do VPN. Por sua vez, esse fato dificultou a obtenção de dados, pois o seguimento de alguns doentes não foi efetuado no nosso hospital, tendo-se repercutido no número de casos sem diagnóstico final, e, daí, nos cálculos de avaliação diagnóstica. Contudo, a série era muito homogénea, devido à análise de dados ter sido efetuada separadamente para lesões sólidas e quísticas, e pelo fato de o número de endoscopistas e patologistas que realizaram os procedimentos ser muito reduzido, um fator importante no caso de o “efeito da curva de aprendizagem” ser tido em conta⁽⁵²⁾.

Ao considerar um tempo de seguimento curto, o VPN pode ter sido sobrestimado, uma vez que alguns dos doentes nesses grupos podem ter descoberto malignidade posteriormente. O fato de, em alguns casos, se ter considerado o

diagnóstico cito-histológico inequívoco ou a evolução clínica com estratégias paliativas como “gold standard” poderá ter enviesado o número de falsos positivos.

Trata-se de um estudo retrospectivo, tendo sido difícil a obtenção de informação relativamente a alguns parâmetros. Provavelmente houve erros de codificação de exames, justificando-se assim o tamanho reduzido da amostra para um período de tempo tão longo. Não foi possível estandardizar as TC e RMN anteriores à punção, dado não terem sido efetuadas no mesmo estabelecimento nem interpretadas pelos mesmos radiologistas, limitando assim a comparação do valor diagnóstico de diferentes exames complementares. O objetivo do estudo centrou-se na avaliação de lesões pancreáticas, pelo que foram excluídas análises de lesões peripancreáticas, nódulos linfáticos ou processos provenientes de estruturas vizinhas. A avaliação do valor diagnóstico da EE-PAAF em lesões pancreáticas malignas ficou, dessa forma, limitada.

Conclui-se, com base na casuística de EE-PAAF de lesões pancreáticas efetuadas nos HUC, que este é um procedimento seguro e valioso. Nas lesões sólidas tem uma acuidade elevada, apesar de não poderem ser menosprezadas as suas limitações na presença de alterações inflamatórias, que podem levar a diagnósticos falsos negativos ou falsos positivos. Assim, os resultados devem ser interpretados cautelosamente, de acordo com o contexto clínico e suspeita de malignidade, podendo eventualmente ser útil a repetição da punção. Nas lesões quísticas, apesar da sua alta especificidade, o valor diagnóstico da análise cito-histológica foi limitado pela taxa de amostras sem diagnóstico definido. A análise bioquímica isolada dos níveis de CEA do fluído aspirado apresentou um papel relevante na distinção do potencial de malignidade das lesões.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Pedro Figueiredo pela correção científica, pelas críticas e orientações nas diferentes etapas do estudo, e pela sua disponibilidade no esclarecimento de dúvidas.

Ao Doutor Tito Correia, por toda a paciência e tempo despendidos, pela sua prestabilidade e pela motivação que me concedeu ao longo da realização do trabalho.

Ao Doutor Francisco Portela, pelo entusiasmo com o estudo e pelas sugestões dadas durante a sua elaboração.

À Professora Doutora Cesaltina Pires, minha tia, pelo seu contributo na análise estatística, bem como o empenho na compreensão de temáticas que lhe são estranhas.

Ao técnico de Anatomia Patológica, senhor Carlos Alberto, e às secretárias clínicas do Serviço de Gastrenterologia dos HUC, pela ajuda no acesso aos dados e requisição de processos dos doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 1997; 45(5):387-393.
- (2) Saez A, Catala I, Brossa R, Funes A, Jaurrieta E, Ferrer JE. Intraoperative fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions: a study of 90 cases. *Acta Cytol.* 1995; 39(3):485-8.
- (3) Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc.* 1992; 38(2):172-3.
- (4) Harewood G, Wiersema M. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(6):1386-1391.
- (5) Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 2001; 134(6):459-64.
- (6) Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61(7):854-61.
- (7) Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58(5):690-5.

- (8) Brugge WR. Endoscopic ultrasonography: the current status. *Gastroenterology*. 1998; 115(6):1577-83.
- (9) Săftoiu A, Vilmann P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound*. 2009; 37(1):1-17.
- (10) Lachter J, Rosenthal Y, Kluger Y. A multidisciplinary survey on controversies in the use of EUS-guided FNA: assessing perspectives of surgeons, oncologists and gastroenterologists. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:117.
- (11) Jong K, Poley JW, van Hooft JE, Visser M, Bruno MJ, Fockens P. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy*. 2011; 43(7):585-90.
- (12) Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the Pancreas: A Diagnostic and Management Dilemma. *Pancreatology*. 2008; 8(3):236-251.
- (13) DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1999; 117(6):1464-84.
- (14) Thompson JS, Murayama KM, Edney JA, Rikkens LF. Pancreatoduodenectomy for suspected but unproven malignancy. *Am J Surg* 1994; 168(6):571-5.
- (15) Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining respectability of pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55(2):232-7.
- (16) Tio, TL. EUS-guided FNA: a few caveats. [Editorial] *Gastrointest Endosc*. 1998; 47:421–423.

- (17) Yang, GC. Ultrasound – Guided Fine Needle Aspiration of Pancreas. Endoscopic vs. Percutaneous approach. [Editorial] *Acta cytol.* 2008; 52(5):521-522.
- (18) Hammel P, Levy P, Voitor H, et al. Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 1995; 108(4):1230-5.
- (19) Van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastroint Endosc.* 2005; 62(3): 383-389.
- (20) Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004; 126(5):1516-1524.
- (21) Hammel P, Voitot H, Vilgrain V, Lévy P, Ruszniewski P, Bernades P. Diagnostic value of CA 72-4 and carcinoembryonic antigen determination in the fluid of pancreatic cystic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(4):345–8.
- (22) Rubin D, Warshaw AL, Southern JF, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA15.3 protein in the cyst contents distinguishes benign from malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Surgery.* 1994; 115(1):52-5.
- (23) Shin HJC, Lahoti S, Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases. *Cancer.* 2002; 96(3):174-80.
- (24) Ylagan LR, Edmundowicz S, Kasal K, Walsh D, Lu DW. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic carcinoma: a 3-year experience and review of the literature. *Cancer.* 2002;96(3):362-369.
- (25) Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with

- suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2663-8.
- (26) Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoun I, Vickers S, et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma: emphasis on atypical, suspicious and false-negative aspirates. *Cancer Cytopathology.* 2003;99(5):285.
- (27) Binmoeller KF, Rathod VD. Difficult pancreatic mass FNA: tips for success. *Gastrointest Endosc.* 2002. 56(4):S86-91.
- (28) Cleveland P, Gill KR, Coe SG, Woodward TA, Raimondo M, Jamil L, et al. An evaluation of risk factors for inadequate cytology in EUS-guided FNA of pancreatic tumors and lymph nodes. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(7):1194-9.
- (29) Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-Leon A, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(9):1705-10.
- (30) Erickson RA, Savage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51(2):184-90.
- (31) Varadajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62(5): 728-36.
- (32) Spier BJ, Johnson EA, Gopal DV, Frick T, Einstein MM, Byrne S, et al. Predictors of malignancy and recommended follow-up in patients with negative

endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of suspected pancreatic lesions. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(4):279-86.

- (33) Mishra, G. DNA Analysis of Cells Obtained from Endoscopic Ultrasound-Fine Needle Aspiration in Pancreatic Adenocarcinoma: Fool's Gold, Pandora's Box, or Holy Grail? [Editorial]. *Am. J. Gastroenterol* 2006; 101(11): 2501-2503.
- (34) Siddiqui, AA, Kowalski TE, Shahid H, O'Donnell S, Tolin J, Loren DE, et al. False positive EUS-guided FNA cytology for solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(3):535-40.
- (35) Gleeson FC, Kipp BR, Caudill JL, Clain JE, Clayton AC, Halling KC, et al. False positive endoscopic ultrasound fine needle aspiration cytology: incidence and risk factors. *Gut*. 2010; 59(5):586-93.
- (36) Desphande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Pitman MB, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: Diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(11):1464-71.
- (37) Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46(2):244-9.
- (38) Thosani, N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha, S, Role of EUS-FNA-Based Cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(10):2756-2766.
- (39) Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56(4):543-547.

- (40) Ke E, Patel BB, Liu T, Li XM, Haluszka O, Hoffman JP, et al. Proteomic analyses of pancreatic cyst fluids. *Pancreas*. 2009;38(2):33-42.
- (41) Linder JD, Geenen JE, Catalano MF. Cystic fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: A prospective single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 2006(5);64:697-702.
- (42) Levy MJ, Smyrk TC, Reddy RP, et al. Endoscopic ultrasound guided trucut biopsy of the cyst wall for diagnosing cystic pancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(10):974-979.
- (43) Al-Haddad M, Raimondo M, Woodward T, et al. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard FNA in evaluating cystic lesions of the pancreas: A pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65(6):894-8.
- (44) Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Wilcox CM. Value of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Apr;23(4):567-70.
- (45) Atiq M, Bhutani MS, Ross WA, Raju GS, Shah CP, Wang XL et al. Utility of Repeat EUS-FNA for Evaluation of Pancreatic Lesions With Inconclusive Cytology Results[Abstract] *Gastrointest Endosc*. 2011. Apr;73(4):336-337.
- (46) Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, Wiersema MJ, Kochman ML, Ahmad NA, et al. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc*. 2004 Sep;60(3):385-9.
- (47) Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4):622-9.

- (48) Gress F, Michael H, Gelrud D, Patel P, Gottlieb K, Singh F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6):864-7.
- (49) Chong A, Venugopal K, Segarajasingam D, Lisewski D. Tumor seeding after EUS-guided FNA of pancreatic tail neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2011 Oct;74(4):933-5.
- (50) Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B, et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy.* 2012; 44(2):190-206.
- (51) Eloubeidi MA, Tamhane A, Varadarajulu S, Wilcox CM. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):622-9.
- (52) Eloubeidi MA, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61(6):700-8.