



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CYNTHIA CORNÉLIA MAHAMUGA BUQUE

**Características Clínicas, Imagiológicas e Patológicas das  
Neoplasias Mucinosas Papilares Intraductais Submetidas a  
Resseção Cirúrgica**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL  
ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:  
Dr. JÚLIO ANDRÉ DELGADO CONSTANTINO  
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME LOPES RODRIGUES TRALHÃO  
Dr.<sup>a</sup> MARIA JOÃO OLIVEIRA SARDO DE BRITO AMARAL

abril, 2024



**Características Clínicas, Imagiológicas e Patológicas das Neoplasias Mucinosas  
Papilares Intraductais Submetidas a Resseção Cirúrgica**

Cynthia Buque<sup>1</sup>, Maria João Amaral<sup>1,2</sup>, Tiago Oliveira<sup>3</sup>, Júlio Constantino<sup>1,2</sup>, Paulo Donato<sup>3</sup>,  
José Guilherme Tralhão<sup>1,2,4</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra
2. Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS Coimbra
3. Serviço de Imagiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS Coimbra
4. Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR) area of Environment Genetics and Oncobiology (CIMAGO), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Autor correspondente:

José Guilherme Lopes Rodrigues Tralhão

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

3000-548 Coimbra, Portugal

E-mail: jglrt@hotmail.com

## ÍNDICE

<b>Resumo</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Lista de siglas e acrónimos</b> .....	<b>7</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>8</b>
<b>Material e Métodos</b> .....	<b>9</b>
<b>Desenho de estudo, participantes e recolha de dados</b> .....	<b>9</b>
<b>Análise estatística</b> .....	<b>10</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>11</b>
<b>Características clínicas e tratamento cirúrgico</b> .....	<b>11</b>
<b>Características imagiológicas</b> .....	<b>11</b>
<b>Características histopatológicas</b> .....	<b>12</b>
<b>Seguimento e sobrevivência</b> .....	<b>12</b>
<b>Fatores relacionados com a presença de adenocarcinoma</b> .....	<b>13</b>
<b>Discussão</b> .....	<b>16</b>
<b>Conclusão</b> .....	<b>18</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>20</b>
<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>21</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>24</b>
<b>Anexo I – Análise descritiva das características clínicas e de tratamento.</b> .....	<b>24</b>
<b>Anexo II – Análise descritiva das características imagiológicas.</b> .....	<b>26</b>
<b>Anexo III – Análise descritiva das características histopatológicas.</b> .....	<b>27</b>

## Resumo

**Introdução:** As neoplasias papilares mucinosas intraductais (IPMN) representam cerca de 1% dos tumores pancreáticos e são as lesões quísticas pancreáticas mais frequentemente submetidas a ressecção cirúrgica. O objetivo deste trabalho foi estudar as principais características clínicas, imagiológicas e histológicas das IPMN submetidas a ressecção cirúrgica no nosso Centro.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo incluindo doentes com diagnóstico histológico de IPMN submetidos a intervenção cirúrgica entre 2010 e 2022 no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (N=33). Foram recolhidas as características clínicas, imagiológicas e histopatológicas e divididos os doentes em dois grupos: sem adenocarcinoma (ADC) e com ADC invasor, com o objetivo de comparar os dois grupos. A análise estatística foi realizada no SPSS (nível de significância de 5%).

**Resultados:** Dos 33 doentes, 60.6% eram do sexo masculino, com uma idade mediana de 73 anos (IIQ 65-76), 42.4% foram submetidos a duodenopancreatectomia cefálica, sendo que 27.3% tiveram complicações pós-operatórias major. Dezasseis doentes (48.5%) tinham um ADC associado, dos quais 87.5% estágio  $\leq$  II. Comparando os doentes com e sem ADC: do ponto de vista clínico, a icterícia obstrutiva (56.3% versus 0%,  $p=0.012$ ) associou-se ao ADC; houve diferença significativa no CA 19.9 (mediana 355 versus 7 U/mL,  $p<0.001$ ), bilirrubina total (1.45 versus 0.60 mg/dL,  $p=0.002$ ) e gamaglutamiltranspeptidase (GGT) (56.50 versus 27.50 U/L,  $p=0.005$ ). Do ponto de vista imagiológico, a presença de componente sólido (68.8% versus 11.8%,  $p<0.001$ ), paredes espessadas com realce (31.25% versus 0%,  $p=0.008$ ) e suspeita de transformação maligna pelo Radiologista (75% versus 29.41%,  $p=0.001$ ) associaram-se à presença de ADC. Após uma mediana de seguimento de 24 meses (IIQ 11-40), houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global entre os doentes com e sem ADC (66 versus 19 meses,  $p=0.033$ ).

**Conclusões:** Este estudo é um contributo para a melhor identificação dos fatores associados a ADC em doentes com IPMN e, conseqüentemente, com um pior prognóstico. Os mesmos permitem uma melhor estratificação e orientação terapêutica destes doentes.

**Palavras-chave:** neoplasia papilar mucinosa intraductal; carcinoma do pâncreas; pâncreas; prognóstico.

## Abstract

**Introduction:** Intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) represent approximately 1% of pancreatic tumors and are the most common pancreatic cystic lesions to undergo surgical resection. The aim of this work was to study the main clinical, imaging, and histological characteristics of IPMNs submitted to surgical resection at our Center.

**Methods:** Retrospective observational study including patients with a histological diagnosis of IPMN who underwent surgical intervention between 2010 and 2022 at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (N=33). The clinical, imaging, and histopathological characteristics were collected, and the patients were divided into two groups: without adenocarcinoma (ADC) and with invasive ADC, with the aim of comparing the two groups. Statistical analysis was performed in SPSS (5% significance level).

**Results:** Of the 33 patients, 60.6% were male, with a median age of 73 years (IQR 65-76), 42.4% underwent cephalic pancreaticoduodenectomy, and 27.3% had major postoperative complications. Sixteen patients (48.5%) had an associated ADC, of which 87.5% were stage  $\leq$  II. Comparing patients with and without ADC: from a clinical point of view, obstructive jaundice (56.3% versus 0%,  $p=0.012$ ) was associated with ADC; there was a significant difference in CA 19.9 (median 355 versus 7 U/mL,  $p<0.001$ ), total bilirubin (1.45 versus 0.60 mg/dL,  $p=0.002$ ) and GGT (56.50 versus 27.50 U/L,  $p=0.005$ ). From an imaging point of view, the presence of a solid component (68.8% versus 11.8%,  $p<0.001$ ), thickened walls with enhancement (31.25% versus 0%,  $p=0.008$ ) and suspicion of malignant transformation by the Radiologist (75% versus 29.41 %,  $p=0.001$ ) were associated with the presence of ADC. After a median follow-up of 24 months (IQR 11-40), there was a statistically significant difference in overall survival between patients with and without ADC (66 versus 19 months,  $p=0.033$ ).

**Conclusions:** This study is a contribution to better identify factors associated with ADC in patients with IPMN and, consequently, with a worse prognosis. They allow for better stratification and therapeutic guidance of these patients.

**Keywords:** intraductal papillary mucinous neoplasm; pancreatic carcinoma; pancreas; prognosis.

## **Lista de siglas e acrónimos**

**ADC** – Adenocarcinoma

**AJCC** – *American Joint Committee on Cancer*

**ALT** – Alanina aminotransferase

**AST** – Aspartato aminotransferase

**AUC** – Área sob a curva

**BD-IPMN** – Neoplasia papilar mucinosa intraductal dos ductos secundários

**BL** – Biochemical leak

**BRB** – Bilirrubina

**CA 19.9** – Antígeno carboidrato 19.9 (do inglês *Carbohydrate Antigen*)

**CEA** – Antígeno carcinoembrionário (do inglês *Carcinoembryoembryonic Antigen*)

**CHUC** – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**DM** – Diabetes mellitus

**DP** – Ducto pancreático

**DPC** – Duodenopancreatectomia cefálica

**DPT** – Duodenopancreatectomia total

**ECOG** – *Eastern Cooperative Oncology Group*

**FA** – Fosfatase alcalina

**FPPO** – Fístula pancreática pós-operatória

**GGT** – Gamaglutamiltranspeptidase

**HTA** – Hipertensão arterial

**IC** – Intervalo de confiança

**IIQ** – Intervalo interquartil

**ILV** – Invasão linfovascular

**IPMN** – Neoplasia papilar mucinosa intraductal

**IPN** – Invasão perineural

**LQP** – Lesões quísticas pancreáticas

**MD-IPMN** – Neoplasia papilar mucinosa intraductal do ducto principal

**MT-IPMN** – Neoplasia papilar mucinosa intraductal do tipo misto

**OR** – Odds Ratio

**PanIN** – Neoplasia intraepitelial pancreática (do inglês *pancreatic intraepithelial neoplasia*)

**PCC** – Pancreatectomia corpo caudal

**RMN** – Ressonância magnética

**ROC** – *Receiver operator characteristic*

**SG** – Sobrevida global

**SLD** – Sobrevida livre da doença

**TC** – Tomografia computadorizada

## Introdução

As neoplasias papilares mucinosas intraductais (IPMN) representam, aproximadamente, 1% de todos os tumores pancreáticos e 25% das lesões quísticas pancreáticas (LQP)<sup>1</sup>, sendo as LQP mais frequentemente submetidas a resseção cirúrgica.<sup>2</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde, as IPMN são as LQP que crescem dentro dos ductos pancreáticos e produzem mucina<sup>1,3</sup>, sendo que a sua etiologia não é totalmente conhecida.<sup>1</sup>

Afetam igualmente ambos os sexos, com um diagnóstico geralmente realizado entre os 60-70 anos de idade, sendo que mais de 50% dos doentes são assintomáticos, diagnosticados acidentalmente em exames de imagem realizados por outros motivos.<sup>4</sup> A incidência em si é crescente e acompanhou o desenvolvimento dos mesmos.<sup>3-5</sup> Nos doentes sintomáticos, a forma mais comum de apresentação é a pancreatite aguda.<sup>4</sup>

As IPMN são lesões precursoras de carcinoma pancreático e cerca de um terço têm associado um adenocarcinoma invasor no momento da resseção cirúrgica. A maioria (cerca de 70%) localizam-se na cabeça do pâncreas. As mutações do gene *KRAS* são as mais frequentes, mais comuns no subtipo pancreatobiliar, e as do gene *GNAS* são específicas destas lesões, mais comuns no subtipo intestinal. Histologicamente, distinguem-se três tipos de IPMN, o tipo gástrico (49-63%), o tipo intestinal (18-36%) e o tipo pancreatobiliar (7-18%). Para além disso, podem ser classificados em dois níveis de displasia: baixo grau e alto grau.<sup>3</sup> Os carcinomas invasivos desenvolvidos a partir de IPMN podem ser do tipo colóide (com diferenciação intestinal, com expressão de MUC2) ou tubular, tendo o primeiro um melhor prognóstico.<sup>6</sup>

De acordo com as características imagiológicas, as IPMN são subdivididas em três grupos: IPMN do ducto principal (MD-IPMN), que correspondem a uma dilatação segmentar ou difusa do ducto pancreático (DP) >5mm, sem outra causa de obstrução; IPMN dos ductos secundários (BD-IPMN), que correspondem a quistos pancreáticos com um diâmetro >5mm que comunicam com o ducto principal; e IPMN de tipo misto (MT-IPMN), que reúnem ambas as características.<sup>1,3</sup>

Presentemente, as recomendações disponíveis para a orientação destes doentes carecem de evidência científica robusta e o seu prognóstico é ainda pouco estudado. A resseção cirúrgica é o único tratamento curativo, mas as indicações são ainda controversas.<sup>5,7</sup> Segundo as guias clínicas de *Fukuoka*, os doentes com “características preocupantes” nos exames de imagem [tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM)] devem ser avaliados por ecoendoscopia, e aqueles com “estigmas de alto risco” (icterícia obstrutiva, nódulo mural  $\geq 5$ mm que capta contraste ou DP  $\geq 10$ mm) devem ser submetidos a resseção cirúrgica.<sup>4,6</sup> As guias clínicas europeias consideram os mesmos estigmas de alto risco para



malignidade mencionados anteriormente, acrescentando a presença de componente sólido e de citologia positiva. É também recomendado que os doentes com MD-IPMN e MT-IPMN sejam submetidos a resseção cirúrgica.<sup>8</sup>

Pela possibilidade de malignização das IPMN, com um consequente mau prognóstico, é importante identificar características que podem, eventualmente, levar a uma melhor estratificação e orientação do tratamento destes doentes. Assim, o objetivo deste trabalho foi estudar as principais características clínicas, imagiológicas e histológicas das IPMN submetidas a resseção cirúrgica.

## **Material e Métodos**

### **Desenho de estudo, participantes e recolha de dados**

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo que incluiu doentes submetidos a resseção cirúrgica pancreática entre 2010 e 2022, no serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e com diagnóstico histopatológico de IPMN na peça operatória efetuado pelo serviço de Anatomia Patológica do CHUC, tendo associado, ou não, um adenocarcinoma (ADC) invasor. A decisão terapêutica foi sempre tomada em contexto de uma reunião multidisciplinar e nenhum dos doentes foi submetido a terapêutica neoadjuvante.

Os processos clínicos dos doentes foram revistos, utilizando a base de dados hospitalar, após aprovação do estudo pela Comissão de Ética do CHUC (referência: CHUC-140-20). De um total de 34 doentes com o diagnóstico histológico de IPMN na peça operatória no período de estudo, foram selecionados 33 após exclusão de um doente por ausência de informação clínica.

Foram recolhidas as seguintes características clínicas dos doentes: género, idade (em anos), antecedentes patológicos, sinais e sintomas pré-operatórios, localização do tumor, níveis séricos pré-operatórios de carcinoembrionário (CEA), antigénio carbohidrato (CA) 19.9, bilirrubina (BRB) total e direta, gamaglutamiltranspeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Aplicou-se o índice de comorbilidade de *Charlson*, que prevê a mortalidade aos 10 anos para um doente com múltiplas comorbilidades.<sup>9</sup>

Para além das características clínicas, incluíram-se como variáveis características imagiológicas, sendo que houve acesso a TC ou RMN pré-operatórias em 29 doentes. A análise das imagens foi efetuada por um Interno de Radiologia sénior. Em cada exame de imagem foram analisadas as seguintes características: local da lesão, tamanho do tumor, presença de componente sólido, presença de paredes espessadas com realce, presença de atrofia pancreática, presença de adenopatias, calibre do *Wirsung*, tipo de IPMN,

multifocalidade, presença de nódulo mural (e o seu tamanho e realce) e suspeita de transformação maligna. Dado que a maioria dos doentes tinha um TC pré-operatória disponível, deu-se prioridade à análise das características imagiológicas neste método, permitindo uma análise mais homogênea das mesmas. O Radiologista considerou que os doentes apresentavam suspeita para transformação maligna caso identificasse estigmas de alto risco (de acordo com as guias clínicas de *Fukuoka*) ou adenopatias loco-regionais.

Identificaram-se como complicações pós-operatórias as que surgiram nos primeiros 30 dias após a intervenção cirúrgica, classificadas segundo a Classificação de *Clavien-Dindo*<sup>10</sup>. A fístula pancreática pós-operatória (FPPO) foi definida de acordo com o *International Study Group of Pancreatic Surgery*<sup>11</sup>. Considerou-se a existência de *biochemical leak* (BL) quando o valor de amilase da drenagem abdominal foi superior a três vezes o limite superior da normalidade no CHUC; FPPO grau B se a drenagem se prolongou durante mais de três semanas, se houve uma mudança clinicamente relevante no tratamento da fístula, necessidade de drenagem endoscópica ou percutânea ou procedimentos angiográficos por hemorragia ou, ainda, na presença de sinais de infeção sem falência orgânica; nos casos em que foi necessária uma intervenção cirúrgica, se verificou falência orgânica ou o falecimento do doente, a fístula foi classificada como grau C.

Foram, também, recolhidos os parâmetros anatomopatológicos: classificação TNM, invasão linfovascular (ILV) e perineural (IPN), estadiamento, tamanho do tumor, grau histológico, número de gânglios ressecados e invadidos; a sobrevivência global (SG), a realização de tratamento adjuvante, a sobrevivência livre de doença (SLD) e o local de recidiva, no caso de ADC associado. A classificação TNM e o estadiamento foram definidos com base na 8ª edição da classificação de TNM de tumores malignos da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)<sup>12</sup>. O grau histológico foi dividido em G1 (tumor bem diferenciado), G2 (moderadamente diferenciado) e G3 (pouco diferenciado). A resseção R0 foi definida como macroscopicamente completa, com margens histologicamente negativas, R1 com margens cirúrgicas microscópicas invadidas (distância entre o tumor e a margem cirúrgica  $\leq 1$  mm) e R2 como margens macroscopicamente positivas. A SLD foi calculada para doentes com ADC desde a data de intervenção cirúrgica até a data da recidiva e a SG desde a data da intervenção cirúrgica até à morte ou até a data de análise dos dados.

### **Análise estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando o IBM SPSS Statistics, versão 25. Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados alcançados. As variáveis métricas foram apresentadas através da mediana no caso de não se verificar uma distribuição normal. Para a estatística relacional foram utilizados os testes do qui-quadrado de *Pearson* ou exato

de Fisher e o teste U de Mann-Whitney. As curvas *receiver operator characteristic* (ROC) foram usadas para obter valores de corte para o CA 19.9, BRB e GGT. A análise de sobrevivência foi efetuada pelo método de Kaplan-Meier e teste de log-rank. Todos os testes foram considerados estatisticamente significativos para um valor p inferior a 0,05.

## Resultados

### Características clínicas e tratamento cirúrgico

Este estudo incluiu um total de 33 doentes com IPMN, 20 (60.6%) do sexo masculino. A mediana de idade à data da cirurgia foi de 73 anos [intervalo interquartil (IIQ) 65-76]. Em relação aos antecedentes patológicos, 13 doentes (39.4%) apresentavam Diabetes mellitus (DM). A mediana do índice de comorbilidade de Charlson foi de 5 (IIQ 5-6) e 29 doentes (87.9%) tinham um Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0. Quanto aos sintomas e sinais pré-operatórios, 11 doentes (33.3%) apresentavam dor abdominal, quatro (12.1%) tiveram um episódio de pancreatite aguda e nove (27.3%) icterícia obstrutiva. As medianas do CEA, CA 19.9, BRB total e direta, GGT, FA, AST e ALT pré-operatórios estão especificadas no Anexo I.

A duodenopancreatectomia cefálica (DPC) foi a intervenção cirúrgica mais realizada [14 doentes (42.4%)], sendo que 21 doentes (63.6%) tiveram complicações pós-operatórias. Relativamente aos doentes com complicações, o Anexo I mostra de forma especificada a frequência verificada em cada grau de complicação, de acordo com a Classificação Clavien-Dindo. Foi diagnosticada uma FPPO em 10 doentes (38.5%) para um N = 26 (com exclusão dos sete doentes submetidos a pancreatectomia total) [Anexo I].

### Características imagiológicas

Tal como mencionado anteriormente, estavam disponíveis imagens pré-operatórias para consulta em 29 doentes (87.9%): TC em 13 doentes (44.8%), RMN em 10 (34.5%) e ambas em seis (20.7%). Apenas 13 doentes (39.4%) tinham sido submetidos a ecoendoscopia e apenas 8 (24.2%) a citologia, segundo os dados disponíveis. As características imagiológicas descrevem-se com detalhe no Anexo II.

A cabeça do pâncreas foi a localização tumoral mais frequente: 13 doentes (44.8%). A mediana de tamanho tumoral na imagem foi de 3.9 cm (IIQ 2.28-5.95) e 12 (41.4%) eram MD-IPMN. Evidenciava-se componente sólido em 13 tumores (44.8%), paredes espessadas com realce em 5 (17.2%), atrofia pancreática em 14 (48.3%) e adenopatias em cinco (17.2%). Cinco doentes (17.2%) tinham um *Wirsung* com pelo menos 10 mm de diâmetro e seis (20.7%) um nódulo mural, todos com realce e com tamanho mediano de 10 mm (IIQ 7.25-15.0). O Radiologista suspeitou de transformação maligna em 17 casos (58.6%).

## Características histopatológicas

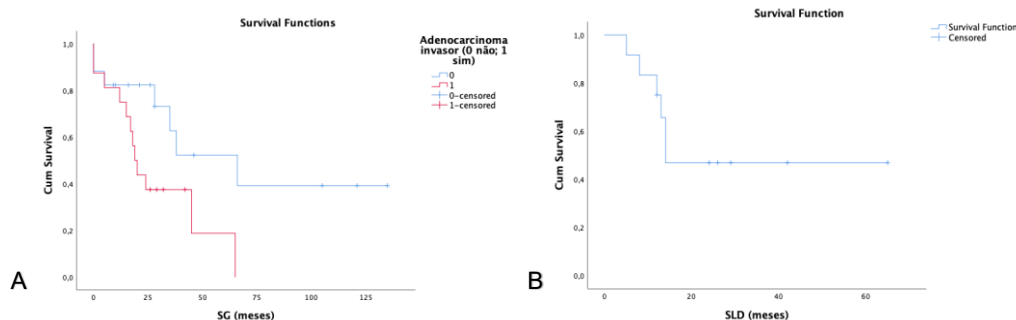
As características histopatológicas apresentam-se no Anexo III. A mediana de tamanho tumoral foi de 4 cm (IIQ 2.45-7.0). O tipo histológico mais frequente foi o gástrico em 9 doentes (27.3%), seguido do pancreatobiliar em 7 (21.2%) e do intestinal em 5 (15.2%). Quatro doentes (12.1%) tinham IPMN do tipo gástrico e pancreatobiliar e um doente (3%) do tipo intestinal e pancreatobiliar.

Dezasseis doentes (48.5%) tinham um ADC invasor associado no momento da resseção cirúrgica, 14 deles (87.5%) estágio  $\leq$  II. Existia IPN em 9 casos (56.25%) e a ILV em 13 (81.25%). Seis dos tumores (37.5%) eram moderadamente diferenciados e a resseção teve margens negativas (R0) em 8 doentes (50%). A maioria dos doentes (87.9%) tinha displasia associada: 15 (51.7%) de baixo grau, 13 (44.8%) de alto grau e um (3.4%) de alto grau focal.

## Seguimento e sobrevivência

A mediana de tempo de seguimento foi de 24 meses (IIQ 11-40). A SG mediana das IPMN sem transformação maligna (N=17) foi de 66 meses (IC 95% 24.62-107.38), com uma SG ao ano de 82.4%, aos 3 anos de 62.7% e aos 5 anos de 52.3%. A SG mediana das IPMN com ADC associado (N=16) foi de 19 meses (IC 95% 15.08-22.92), com uma SG ao ano de 75%, aos 3 anos de 37.5% e aos 5 anos de 18.8%. A diferença na SG foi significativa entre os grupos ( $p=0.033$ ).

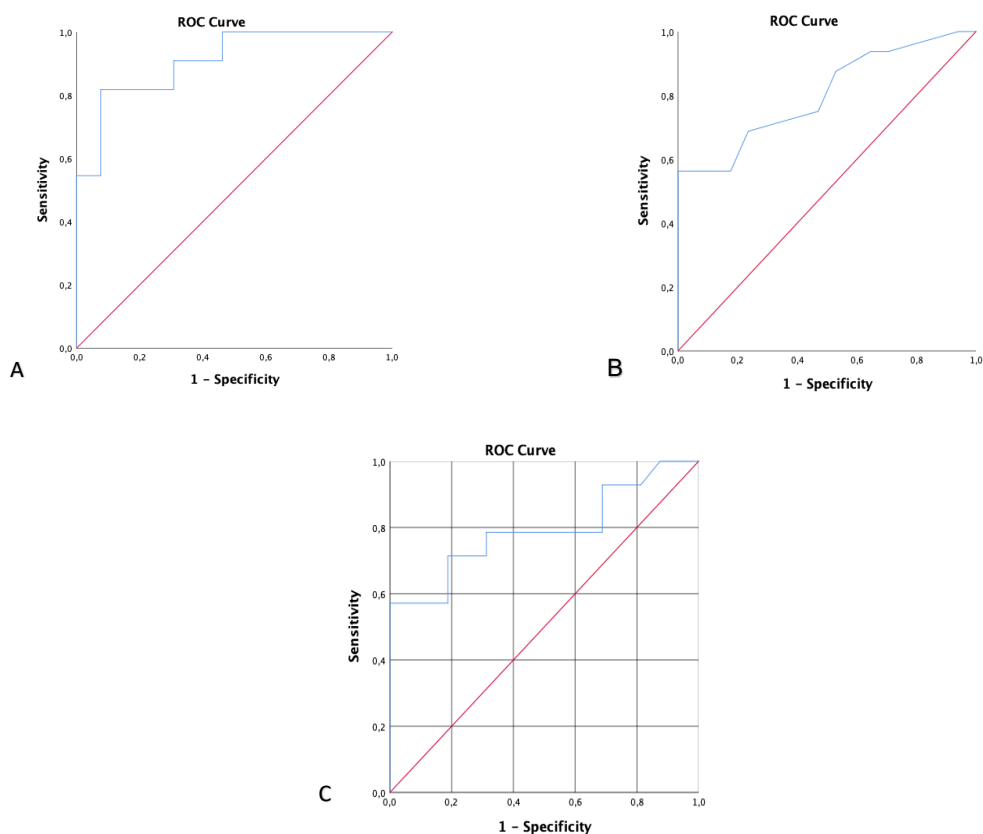
Dos doentes com ADC associado (N=16), 10 (62.5%) foram submetidos a tratamento adjuvante. Excluindo dois doentes estágio IV e dois doentes que faleceram no pós-operatório (N=12), seis doentes (50%) apresentaram recidiva à data da análise. Dois doentes apresentaram recidiva hepática, um doente recidiva hepática e pulmonar, um doente recidiva apenas pulmonar, um doente recidiva peritoneal e ganglionar abdominal, e um doente recidiva local. A SLD mediana foi de 14 meses (IC 95% *not reached*), com uma SLD ao ano de 75% e aos 5 anos de 46.9%. A figura 1 representa as curvas de SG (A) e SLD (B).



**Figura 1** – Curvas de *Kaplan-Meier* para a sobrevivência global (A) e sobrevivência livre da doença (B).

## Fatores relacionados com a presença de adenocarcinoma

A análise das curvas ROC mostrou resultados significativos para o CA 19.9, BRB total e GGT. Em relação ao CA 19.9, a análise da curva ROC obteve resultados estatisticamente significativos na previsão da presença de ADC [área sob a curva (AUC) 0.909, IC 95% 0.793-1.000,  $p=0.001$ ], com o melhor valor de corte para 21.50 (sensibilidade de 81.8%; especificidade de 84.6%) (figura 2 A). Em relação à BRB total, obteve-se uma AUC 0.801, IC 95% 0.649-0.954,  $p=0.003$ ), com o melhor valor de corte para 0.75 (sensibilidade de 68.8%; especificidade de 76.5%) (figura 2 B). Para a GGT, obteve-se uma AUC 0.792, IC 95% 0.620-0.965,  $p=0.006$ ), com o melhor valor de corte para 44 (sensibilidade de 71.4%; especificidade de 81.2%) (figura 3 C).



**Figura 2** – Curvas ROC para o CA 19.9 (A), bilirrubina total (B) e gamaglutamiltranspeptidase (C).

**Tabela 1** – Estudo da relação dos fatores clínicos estudados com a presença de ADC associado a IPMN.

Legenda: AUC: área sob a curva; BRB: bilirrubina; CA 19.9: antígeno carboidrato 19.9; CEA: antígeno carcinoembrionário; FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamiltanspeptidase; IC: intervalo de confiança; IPMN: neoplasia papilar mucinosa intraductal; IIQ: intervalo interquartil; OR: *odds ratio*.

	<b>IPMN sem transformação maligna N = 17</b>	<b>IPMN com transformação maligna N = 16</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Sexo (masculino)</b>	7 (41.2%)	6 (37.5%)	0.829	-
<b>Idade (anos)</b> Mediana (IIQ)	71 (65-74)	76 (62.75-78.75)	0.087	-
<b>CA 19.9 (U/mL)</b> Mediana (IQR) <b>≥ 21.50 AUC 0.909</b> <b>(S 81.8%, E 84.6%)</b>	7 (2.9-17.5) 1 (5.9%)	355 (30.2-4011.0) 9 (56.3%)	<b>&lt;0.001</b> <b>0.001</b>	<b>54</b> (4.21- 692.48)
<b>CEA (ng/mL)</b> Mediana (IIQ)	1.5 (IQR 1.15-2.85)	3.5 (IQR 1.5-12.0)	0.119	-
<b>BRB total (mg/dL)</b> Mediana (IIQ) <b>≥ 0.75 AUC 0.801</b> <b>(S 68.8%, E 76.5%)</b>	0.60 (0.30-0.75) 4 (23.5%)	1.45 (0.63-18) 11 (68.8%)	<b>0.002</b> <b>0.009</b>	<b>7.15</b> (1.53-33-37)
<b>GGT (U/L)</b> Mediana (IIQ) <b>≥ 44 AUC 0.792</b> <b>(S 71.4%, E 81.2%)</b>	27.50 (15.50-42.25) 3 (17.6%)	56.50 (34-276.75) 10 (62.5%)	<b>0.005</b> <b>0.004</b>	<b>10.83</b> (1.96-59.8)
<b>FA (U/L)</b> Mediana (IQR)	70 (59.50- 89.50)	104 (64-242-50)	0.068	-
<b>Dor abdominal</b>	3 (17.6%)	8 (50%)	0.049	-
<b>Pancreatite aguda</b>	3 (17.6%)	1 (6.3%)	0.603	-
<b>Icterícia obstrutiva</b>	0	9 (56.3%)	<b>0.012</b>	<b>44</b> (2.28-863.91)
<b>Colangite</b>	0	2 (12.5%)	0.212	-
<b>Diabetes mellitus</b>	8 (47.1%)	5 (50%)	0.353	-

**Tabela 2** – Estudo da relação dos fatores imagiológicos estudados com a presença de ADC associado a IPMN.

Legenda: BD-IPMN: neoplasia papilar mucinosa intraductal dos ductos secundários; IC: intervalo de confiança; IPMN: neoplasia papilar mucinosa intraductal; IIQ: intervalo interquartil; MD-IPMN: neoplasia papilar mucinosa intraductal do ducto principal; MT-IPMN: neoplasia papilar mucinosa intraductal de tipo misto; OR: *odds ratio*.

	<b>IPMN sem transformação maligna N = 17</b>	<b>IPMN com transformação maligna N = 16</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Componente sólido</b>	2 (11.8%)	11 (68.8%)	<b>&lt; 0.001</b>	<b>35.75 (4.30-297.26)</b>
<b>Paredes espessadas com realce</b>	0	5 (31.3%)	<b>0.008</b>	<b>20.06 (0.99-408.39)</b>
<b>Suspeita de transformação maligna pelo Radiologista</b>	5 (29.4%)	12 (75%)	<b>0.001</b>	<b>24.40 (2.65-262.70)</b>
<b>Tamanho Mediana (IIQ)</b>	3 (2.1-4.2)	4.5 (3.0-7.5)	0.093	-
<b>Adenopatias</b>	1 (5.9%)	4 (25%)	0.153	-
<b>Atrofia pancreática</b>	6 (35.3%)	8 (50%)	0.198	-
<b>Wirsung 5-10 mm</b>	4 (23.5%)	7 (43.8%)	0.143	-
<b>Wirsung ≥ 10mm</b>	3 (17.6%)	2 (12.5%)	1.000	-
<b>Multifocal</b>	5 (29.4%)	8 (50%)	0.103	-
<b>Nódulo mural</b>	2 (11.8%)	4 (25%)	0.364	-
<b>Nódulo mural &gt; 5 mm</b>	1 (5.9%)	4 (25%)	0.333	-
<b>Tipo</b>				
MD-IPMN	4 (23.5%)	8 (50%)	0.063	-
BD-IPMN	9 (52.9%)	2 (12.5%)		
MT-IPMN	3 (17.6%)	3 (18.8%)		

## Discussão

A compreensão sobre quais os fatores associados à presença de carcinoma invasor em doentes com IPMN e, conseqüentemente, relacionados com uma menor sobrevivência, é fundamental, já que a resseção cirúrgica é o único tratamento com potencial de cura. Enfatiza-se a complexidade desta mesma decisão cirúrgica, além da necessidade de individualização da abordagem terapêutica.

Neste estudo, o diagnóstico de IPMN foi mais frequente em doentes do sexo masculino e com uma mediana de idade de 73 anos (IIQ 65-76), em concordância com os dados epidemiológicos atuais.<sup>13-15</sup>

As guias clínicas disponíveis atualmente tentaram definir as indicações para o seguimento e tratamento dos doentes com IPMN, mas a seleção para resseção cirúrgica continua a ter indicações controversas. Assim, existe discrepância no que concerne aos fatores que são determinantes para a necessidade de cirurgia.<sup>6,16,17</sup>

Na altura do diagnóstico e durante o seguimento, os doentes são categorizados segundo características clínicas e radiológicas. Tal como mencionado previamente, segundo as guias clínicas de *Fukuoka*, os doentes com “características preocupantes” nos exames de imagem devem ser avaliados por ecoendoscopia, e aqueles com “estigmas de alto risco” (icterícia obstrutiva, nódulo mural  $\geq 5$ mm que capta contraste ou DP  $\geq 10$ mm) devem ser submetidos a resseção cirúrgica.<sup>4,6</sup> As guias clínicas europeias consideram os mesmos critérios mencionados anteriormente, acrescentando a presença de componente sólido e de citologia positiva. É também recomendado que os doentes com MD-IPMN e MT-IPMN sejam submetidos a resseção cirúrgica.<sup>8</sup> As características preocupantes incluem: quisto  $\geq 3$  cm, nódulo mural com realce  $< 5$  mm, paredes quísticas espessadas com realce, ducto pancreático principal entre 5 e 9 mm, alteração abrupta do calibre do ducto principal com atrofia pancreática distal, presença de linfadenopatias, um CA 19.9 elevado e um crescimento rápido  $> 5$  mm em dois anos.

Dado o aumento de utilização de exames imagiológicos abdominais, é detetado um maior número de IPMN, sendo a deteção incidental de doentes assintomáticos cada vez mais comum.<sup>18</sup> Na nossa amostra de doentes, a icterícia obstrutiva foi mais frequente (56.3%) do que a dor abdominal (50%) nos doentes com IPMN com ADC associado, associando-se significativamente à presença de transformação maligna ( $p=0.012$ ). Estudos aferiram que a icterícia obstrutiva é mais frequente na presença de transformação maligna.<sup>19,20</sup> É interessante notar que 50% dos IPMN com ADC tinham Diabetes mellitus ao diagnóstico (embora sem diferença estatisticamente significativa,  $p=0.353$ ), que é referido com um dos três sintomas mais descritos em doentes com IPMN malignos.<sup>20,21</sup>

A cabeça do pâncreas foi a localização tumoral mais frequente: 13 doentes (44.8%) e a DPC a intervenção cirúrgica mais realizada (42.4%). Um estudo da Coreia do Sul tentou



validar um sistema de pontuação para prever a malignidade das IPMN e foi descoberto que a localização na cabeça do pâncreas era preditiva.<sup>16,22</sup> Geralmente, a pancreatectomia apresenta uma elevada de morbimortalidade: 35% de morbidade e 3% de mortalidade para a DPC, 28% de morbidade e 2% para a pancreatectomia distal e 32% e 5% para a duodenopancreatectomia total.<sup>23,24</sup> Na nossa casuística, a taxa de complicações foi de 63.6%, sendo que 9 doentes (27.3%) tiveram complicações major. A fístula pancreática pós-operatória continua a ser uma importante causa de morbimortalidade, presente em 10 dos nossos doentes (38.5%, excluindo aqueles submetidos a pancreatectomia total).<sup>11</sup>

Foram diagnosticados com displasia de alto grau 44.8% dos doentes e com adenocarcinoma invasor 48.5% (em que 87.5% eram estágio  $\leq$  II). A maioria dos IPMN com ADC foram classificados como MD-IPMN (50%), sendo que 18.8% eram do tipo MT-IPMN e 12.5% do tipo BD-IPMN. A proporção de BD-IPMN é baixa comparada com a de alguns estudos.<sup>25,26</sup> No entanto, é recomendado que todos os doentes com MD e MT-IPMN sejam submetidos a ressecção cirúrgica, o que pode justificar a maior percentagem de doentes na nossa série. A ressecção teve margens negativas (R0) em 8 dos doentes com transformação maligna (50%) e, segundo alguns estudos, uma margem positiva não é sempre preditora de recidiva.<sup>27,28</sup>

Comparando os doentes com e sem ADC: houve diferença significativa no CA 19.9 (mediana 355 versus 7 U/mL,  $p < 0.001$ ), BRB total (1.45 versus 0.60 mg/dL,  $p = 0.002$ ) e GGT (56.50 versus 27.50 U/L,  $p = 0.005$ ) pré-operatórios. Wang et al. and Fritz et al.<sup>29,30</sup> demonstraram que a avaliação pré-operatória do CA 19.9 é uma ferramenta não invasiva útil para diferenciar IPMN com suspeita de transformação maligna e IPMN benignos, e que deve ser considerado na decisão de realização de ressecção cirúrgica. Segundo estes estudos, os doentes com níveis de CA 19.9 elevados (valor de corte de 37 U/mL) apresentam uma maior probabilidade de terem um adenocarcinoma associado. Na nossa série de doentes, obtivemos o melhor valor de corte de 21.50 para o CA 19.9 (AUC 0.909, IC 95% 0.793-1.000,  $p = 0.001$ ), com uma sensibilidade de 81.8% e especificidade de 84.6%.

Quanto aos fatores imagiológicos, a presença de componente sólido (68.8% versus 11.8%,  $p < 0.001$ ), paredes espessadas com realce (31.25% versus 0%,  $p = 0.008$ ) e suspeita de transformação maligna pelo Radiologista (75% versus 29.41%,  $p = 0.001$ ) associaram-se à presença de ADC. Os restantes parâmetros imagiológicos analisados não foram significativamente diferentes entre as IPMN com e sem transformação maligna, o que contrasta com as atuais guias clínicas, nas quais um nódulo mural  $\geq 5$ mm que capta contraste e um ducto principal  $\geq 10$ mm são indicações absolutas para ressecção cirúrgica (estigmas de alto risco). Por outro lado, a presença de paredes espessadas com realce é uma indicação relativa.

Como plasmado neste trabalho e na literatura, um Radiologista dedicado a esta área tem um papel importante na avaliação e decisão terapêutica dos doentes com IPMN. Deve avaliar os “estigmas de alto risco” e “características preocupantes” que possam identificar potencial de malignidade, além de ter a capacidade de fazer o diagnóstico diferencial com outras lesões quísticas pancreáticas.<sup>14,31</sup> É importante, também, a informação que se pode obter através da realização de ecoendoscopia e citologia, particularmente em doentes com características preocupantes. Porém, não pudemos estudar estes parâmetros pelo baixo número de doentes e falta de informação nos registos clínicos disponíveis. Como mencionado previamente, apenas 13 doentes (39.4%) na nossa amostra tinham sido submetidos a ecoendoscopia e apenas 8 (24.2%) a citologia.

Com um seguimento mediano de 24 meses, a SG mediana das IPMN sem transformação maligna foi de 66 meses com uma SG aos 5 anos de 52.3% e a SG mediana das IPMN com ADC associado foi de 19 meses com uma SG aos 5 anos de 18.8%. A diferença na SG foi significativa entre os grupos, como era de esperar ( $p=0.033$ ). O nosso tempo de seguimento foi mais curto do que no estudo anterior de Oyama et al. (2020), que atingiu até 15 anos<sup>18,32</sup>, no entanto, estes resultados são consistentes com a literatura existente.<sup>28,33</sup>

Este estudo tem algumas limitações. O seu desenho retrospectivo pode estar suscetível a vieses de seleção e, também, de informação: um controlo limitado na obtenção da amostra, na aferência de variáveis e a existência de informações incompletas. Além disso, o facto de apresentar uma amostra pequena, incluindo doentes operados durante um longo período de tempo, durante o qual as diretrizes quanto ao tratamento cirúrgico e adjuvante destes doentes evoluíram, em conjunto com as técnicas cirúrgicas e os cuidados peri-operatórios, o que influenciou o tratamento dos mesmos. Não foi possível a aferência dos parâmetros radiológicos em todos os doentes. Adicionalmente, não nos foi possível avaliar o crescimento do quisto ao longo do tempo de seguimento, pelo facto de só termos disponíveis para consulta, na maioria dos doentes, um exame de imagem pré-operatório. Por fim, este estudo não incluiu doentes diagnosticados com IPMN que não tinham sido submetidos a ressecção cirúrgica durante o período de estudo.

## **Conclusão**

Este estudo é um contributo para a melhor identificação dos fatores associados a carcinoma invasor em doentes com IPMN e que, conseqüentemente, beneficiam de uma ressecção cirúrgica, no caso de doença localizada e ressecável. Os mesmos permitem uma melhor estratificação e orientação terapêutica destes doentes no nosso Centro, tendo em

conta a existência de limitações na utilização das guias clínicas atuais na predição do risco de malignidade destas neoplasias.

Futuros trabalhos devem ter um desenho prospetivo e multicêntrico e englobar um maior número de doentes e variáveis em estudo. Seria interessante explorar a utilidade de novos marcadores na personalização da abordagem clínica para os doentes com IPMN, tendo em consideração as comorbilidades e a esperança de vida.

## **Agradecimentos**

Aos meus prezados orientadores, manifesto a minha estima e gratidão pela orientação prestada, partilha do saber e valiosas contribuições para o trabalho. Além do acompanhamento e estimulação pelo meu interesse pelo conhecimento e vida académica. Um agradecimento especial à Dra. Maria João Amaral pela paciência, disponibilidade e esforço incessantes, pelo apoio constante e pela total dedicação demonstradas ao longo da elaboração deste trabalho. Aqui lhe exprimo a minha eterna gratidão.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, porque a ele devo tudo que sou e depois ao meu pai (em memória), por sempre ser a minha maior inspiração, maior fonte de força e o meu herói para a vida toda.

À minha mãe, por ser o meu maior exemplo de altruísmo e amor incondicional, por ser a minha melhor amiga, pela confiança depositada em mim, por nunca duvidar das minhas capacidades e pelas orações sem cessar.

À minha irmã, por ser a minha melhor amiga e parceira de todas as horas, pelo permanente incentivo e por me inspirar cada dia mais a querer ser melhor pessoa. Além da paciência e amor demonstrados nos meus momentos menos bons.

A todo pessoal docente e não docente da FMUC, agradeço pelos conhecimentos disseminados, que contribuíram para o meu crescimento académico e pessoal, que me vão ajudar a ingressar nesta nova fase da minha vida.

Aos meus familiares, amigos e colegas de curso que de forma direta ou indireta, auxiliaram com a atenção, amor e força nos momentos menos fáceis, o meu agradecimento.

## Referências bibliográficas

1. Jabłońska B, Szmigiel P, Mrowiec S. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: Current diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13:1880–95.
2. Mas L, Lupinacci RM, Cros J, Bachet JB, Coulet F, Svrcek M. Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma Versus Conventional Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Comprehensive Review of Clinical-Pathological Features, Outcomes, and Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2021;22:6756.
3. Ma G, Li G, Xiao Z, Gou A, Xu Y, Song S, et al. Narrative review of intraductal papillary mucinous neoplasms: pathogenesis, diagnosis, and treatment of a true precancerous lesion. *Gland Surg.* 2021;10:2313–24.
4. Geramizadeh B, Marzban M, Shojazadeh A, Kadivar A, Maleki Z. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Cytomorphology, imaging, molecular profile, and prognosis. *Cytopathology.* 2021;32:397–406.
5. Hirono S, Yamaue H. Surgical strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surg Today.* 2020;50:50–5.
6. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology.* 2017;17:738–53.
7. van Huijgevoort NCM, del Chiaro M, Wolfgang CL, van Hooft JE, Besselink MG. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:676–89.
8. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67:789–804.
9. Klabunde CN, Legler JM, Warren JL, Baldwin LM, Schrag D. A Refined Comorbidity Measurement Algorithm for Claims-Based Studies of Breast, Prostate, Colorectal, and Lung Cancer Patients. *Ann Epidemiol.* 2007;17:584–90.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
11. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161:584–91.
12. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:845–7.

13. Jabłońska B, Gudź A, Hinborch T, Bujala B, Biskup K, Mrowiec S. Pancreatic Cystic Tumors: A Single-Center Observational Study. *Medicina (B Aires)*. 2023;59:241.
14. Ohtsuka T, Fernandez-del Castillo C, Furukawa T, Hijioka S, Jang JY, Lennon AM, et al. International evidence-based Kyoto guidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology*. 2024;24:255–70.
15. Weissman S, Thaker RK, Zeffren N, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas: Understanding the Basics and Beyond. *Cureus*. 2019;11(1).
16. Kerlakian S, Dhar VK, Abbott DE, Kooby DA, Merchant NB, Kim HJ, et al. Cyst location and presence of high grade dysplasia or invasive cancer in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a seven institution study from the central pancreas consortium. *HPB*. 2019;21:482–8.
17. Jun DY, Kwon HJ, Kim SG, Kim SH, Chun JM, Kwon YB, et al. Predictive factors for invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2011;15:237.
18. Johansson K, Kaprio T, Nieminen H, Lehtimäki TE, Lantto E, Haglund C, et al. A retrospective study of intraductal papillary neoplasia of the pancreas (IPMN) under surveillance. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2022;111(1).
19. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Observations in 145 Patients Who Underwent Resection. *Gastroenterology*. 2007;133:72–9.
20. Gallucci F, Langellotto A, De Ritis R, Uomo G. Focus on the intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(3): 123-31.
21. Bassi C, Sarr MG, Lillemoe KD, Reber HA. Natural History of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN): Current Evidence and Implications for Management. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12:645–50.
22. Shin SH, Han DJ, Park KT, Kim YH, Park JB, Kim SC. Validating a Simple Scoring System to Predict Malignancy and Invasiveness of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *World J Surg*. 2010;34:776–83.
23. Ho C, Kleeff Jörg, Friess Helmut, Büchler MarkusW. Complications of pancreatic surgery. *HPB*. 2005;7:99–108.
24. Venkat R. Predicting the Risk of Perioperative Mortality in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Archives of Surgery*. 2011;146:1277.
25. Attiyeh MA, Fernández-del Castillo C, Al Efshat M, Eaton AA, Gönen M, Batts R, 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. *Ann Surg*. 2018;267:157–63.

26. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN. *Ann Surg.* 2015;262:1108–14.
27. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: Observations in 145 Patients Who Underwent Resection. *Gastroenterology.* 2007;133:72–9.
28. Amini N, Habib JR, Blair A, Rezaee N, Kinny-Köster B, Cameron JL, et al. Invasive and Noninvasive Progression After Resection of Noninvasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Ann Surg.* 2022;276:370–7.
29. WANG W, ZHANG L, CHEN L, WEI J, SUN Q, XIE Q, et al. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015;3:43–50.
30. Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *British Journal of Surgery.* 2010;98:104–10.
31. Revoredo Rego F, Reaño Paredes G, de Vinatea de Cárdenas J, Herrera Chávez G, Kometter Barrios F, Arenas Gamio J. Intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas: Clinicopathological features and long-term survival after surgical resection. *Cirugía Española (English Edition).* 2023;101:736–45.
32. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, Hamada T, Nakai Y, et al. Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology.* 2020;158:226-237.e5.
33. Miller JR, Meyer JE, Waters JA, Al-Haddad M, DeWitt J, Sherman S, et al. Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *HPB.* 2011;13:759–66.

## Anexos

### Anexo I – Análise descritiva das características clínicas e de tratamento.

Legenda: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BL: *biochemical leak*; BRB: bilirrubina; CA 19.9: antígeno carboidrato 19.9; CEA: antígeno carcinoembrionário; DPC: duodenopancreatectomia cefálica; DPT: duodenopancreatectomia total; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamiltranspeptidase; IIQ: intervalo interquartil.

Variável	N=33
Idade Mediana (IIQ) Min-Máx	73 (65-76) 45-86
Sexo Masculino	20 (60.6%)
Diabetes Mellitus	13 (39.4%)
Dor abdominal	11 (33.3%)
Episódio de pancreatite aguda	4 (12.1%)
Icterícia obstrutiva	9 (27.3%)
Episódio de colangite	2 (6.1%)
Drenagem biliar pré-operatória	4 (12.1%)
Índice de comorbilidade de <i>Charlson</i> Mediana (IIQ)	5 (5-6)
ECOG 0 1	29 (87.9%) 4 (12.1%)
BRB pré-operatória Mediana (IIQ)	0.7 (0.50-1.45)
BRB direta pré-operatória Mediana (IIQ)	12.35 (9.60-15.65)
CEA Mediana (IIQ)	2.25 (1.23-1.73)
CA 19.9 Mediana (IIQ)	17.50 (6.48-290.90)
GGT Mediana (IIQ)	39 (21.50-55.25)
FA Mediana (IIQ)	86 (59.50-136)
AST Mediana (IIQ)	22 (17.50-37.50)
ALT Mediana (IIQ)	25 (18-53)
Tipo de cirurgia DPC PCC EsplenoPCC Pancreatectomia central DPT DPT+esplenectomia	14 (42.4%) 1 (3%) 9 (27.3%) 2 (6.1%) 1 (3%) 6 (18.2%)
Laparoscopia	4 (12.1%)
Complicações pós-operatórias	21 (63.6%)
Fístula pancreática pós-operatória Sim (N=26, excluídas pancreatectomias totais) BL B C	10 (38.5%) 5 (50%) 1 (10%) 4 (40%)



<i>Clavien-Dindo</i>		
	I	5 (23.8%)
	II	7 (33.3%)
	IIIa	0
	IIIb	3 (14.3%)
	Iva	2 (9.5%)
	IVb	0
	V	4 (19%)

**Anexo II – Análise descritiva das características imagiológicas.**

Legenda: BD: ductos secundários; MD: ducto principal; MT: tipo misto; IIQ: intervalo interquartil.

<b>Variável</b>	<b>N=29</b>
Tipo	
BD	11 (37.9%)
MD	12 (41.4%)
MT	6 (20.7%)
Local	
Cabeça / processo uncinado	13 (44.8%)
Istmo	1 (3.4%)
Corpo	2 (6.9%)
Cauda	2 (6.9%)
Multifocal	11 (37.9%)
Tamanho	
Mediana (IIQ)	3.9 cm (2.28-5.95)
Componente sólido	13 (44.8%)
Paredes espessadas com realce	5 (17.2%)
Atrofia pancreática	14 (48.3%)
Adenopatias	5 (17.2%)
Tamanho do <i>Wirsung</i>	
Mediana (IIQ)	6.5 mm (3-9)
<i>Wirsung</i> >5 mm e <10 mm	11 (37.9%)
<i>Wirsung</i> ≥ 10 mm	5 (17.2%)
Nódulo mural	6 (20.7%)
Realce	6 (100%)
Tamanho do nódulo	
Mediana (IIQ)	10 mm (7.25-15.0)
Suspeita de transformação maligna	17 (58.6%)

**Anexo III – Análise descritiva das características histopatológicas.**

Legenda: BD: ductos secundários; MD: ducto principal; MT: tipo misto; IIQ: intervalo interquartil;

PanIN: Neoplasia intraepitelial pancreática.

Variável	N=33
Tipo	
BD	8 (24.2%)
MD	9 (27.3%)
MT	5 (15.5%)
Missing	11 (33.3%)
Tamanho	
Mediana (IIQ)	4 cm (2.45-7.0)
Tamanho do Wirsung	
Mediana (IIQ)	6.5 mm (3.23-10.50)
Tipo histológico	
Gástrico	9 (27.3%)
Gástrico+pancreatobiliar	4 (12.1%)
Intestinal	5 (15.2%)
Intestinal+pancreatobiliar	1 (3%)
Pancreatobiliar	7 (21.2%)
Oncocítico	0
Missing	7 (21.2%)
PanIN	10 (30.3%)
Displasia	29 (87.9%)
Baixo	15 (51.7%)
Alto	13 (44.8%)
Alto grau focal	1 (3.4%)
Adenocarcinoma invasor	16 (48.5%)
Estádio	
IA	1 (6.3%)
IB	3 (18.8%)
IIA	3 (18.8%)
IIB	7 (43.8%)
III	0
IV	2 (12.5%)
T	
T1	2 (12.5%)
T2	5 (31.5%)
T3	9 (81.3%)
N	
N0	6 (27.5%)
N1	10 (62.5%)
Metástases	
M0	14 (87.5%)
M1	2 (12.5%)
Gânglios ressecados	
Mediana (IIQ)	13 (9-26)
Gânglios invadidos	
Mediana (IIQ)	0 (0-1)
Grau histológico	
G1	5 (31.25%)
G2	6 (37.5%)
G3	0
Missing	5 (31.25%)
Invasão perineural	9 (56.25%)
Invasão linfovascular	13 (81.25%)
Margem de ressecção	
R0	25 (75.76%)

R1	7 (21.21%)
R2	1 (3.03%)
Margem de resseção para adenocarcinoma	
R0	8 (50%)
R1	7 (43.8%)
R2	1 (6.3%)