ADRIANO FERNANDES DA SILVA

**Efetividade da punção ecoendoscópica no diagnóstico de massa
pancreática sólida**

**São Paulo
2008**

ADRIANO FERNANDES DA SILVA

**Efetividade da punção ecoendoscópica no diagnóstico de massa
pancreática sólida**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de concentração: Cirurgia do
Aparelho Digestivo.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura.

**São Paulo
2008**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Adriano Fernandes da

Efetividade da punção ecoendoscópica no diagnóstico de massa pancreática
sólida / Adriano Fernandes da Silva. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Biópsia por agulha fina 2.Endossonografia 3.Neoplasias
pancreáticas

USP/FM/SBD-229/08

“Para ser grande, sê inteiro,
Nada teu exagera ou exclui,
Põe tudo o que és no mínimo que fazes,
E assim, a lua toda brilha porque alto vive”

Fernando Pessoa

Aos meus queridos pais José Fernandes e Adonina Marlize, pelo amor, dedicação, responsabilidade na minha educação em todos os momentos de minha vida.

Aos meus queridos irmãos Anatólio, José Fernandes e Rafaela, por quem tenho tão grande amor.

À minha querida esposa Daniela Aleixo, pela dedicação, carinho, amor e principalmente pela compreensão e sobrecarga nos cuidados de nossos amados filhos durante os períodos dedicados ao estudo.

Aos meus amados filhos Rafael e Tiago, que por vezes ficaram somente na companhia da mãe enquanto precisava me ausentar viajando para concluir este estudo.

Ao amigo Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, que idealizou e foi o maior incentivador deste estudo, apoiando-me nos momentos de dificuldade, fazendo-se sempre presente.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Joaquim Gama-Rodrigues, por permitir e incentivar a realização deste estudo e pelas importantes sugestões durante a estruturação deste trabalho.

Ao Shinichi Ishioka, orientador no início deste trabalho, da minha vida científica e profissional, meu amigo. Agradeço o entusiasmo, incentivo e até os puxões de orelha quando eu pensava em desistir e que me guiaram na realização deste estudo.

Ao Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, orientador deste trabalho, agradeço o entusiasmo, incentivo e paciência que nortearam na realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo Sakai, ícone da endoscopia gastrointestinal, símbolo de honestidade e honradez, pela contribuição à minha formação científico-profissional.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Monteiro da Cunha, pelo estímulo e por permitir este estudo com os pacientes do grupo da Vias Biliares e Pâncreas, sem o qual não existiria este trabalho.

Ao Prof. Dr. Fábio Pinatel Lopasso, pela amizade, convívio e conselhos de vida.

Aos Drs. Dalton Marques Chaves, Sérgio Eiji Matuguma, sempre prestativos e que contribuíram sobremaneira para a realização deste estudo, pela prestatividade incondicional e amizade.

Ao Prof. Dr. Marcel Cerqueira César Machado, pelas importantes sugestões dadas durante a aula de qualificação.

Aos Profs. José Jukemura, André Montagnini e Alberto Queiroz Farias, pelas importantes sugestões apresentadas durante a aula de qualificação, que vieram contribuir e foram fundamentais na qualidade da estruturação final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf Filho, responsável pelo Serviço de Ecoendoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por permitir a realização deste estudo, sempre apoiando e incentivando.

Ao Dr. Koshiti Hondo, pelos inúmeros ensinamentos práticos em endoscopia, pela amizade e carinho.

Aos Médicos Assistentes do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos ensinamentos prático-científicos, tão importantes em minha formação profissional.

Aos funcionários da enfermagem do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo incansável apoio no acompanhamento e realização dos exames.

À Sra. Maria José Ferreira Rosa, pelo constante apoio, incentivo e amizade.

Aos colegas e professores do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas da Disciplina Cirúrgica de Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo estímulo e aprendizagem constantes.

Aos estagiários do Serviço de Endoscopia do HCFMUSP, pelo estímulo e auxílio na realização deste estudo.

Aos amigos e mestres do Serviço de Endoscopia do HCFSP, Drs. Edson Ide, Eunice Komo Chiba, Hélio Batista, Jeane Martins Mello, Marcos Visconti, Rogério Kuga, Fábio Hondo, Sônia Nadia Fylik, Toshiro Tomishigue, Nelson T. Miyagima, Renato Baracat, Viviane Rossi Figueiredo, pelo convívio, apoio e amizade.

Aos pacientes, muitas vezes portadores de doenças incuráveis, pelo depósito de sua confiança e credibilidade em minha capacidade profissional.

RESUMO

SILVA, AF. **Efetividade da punção ecoendoscópica no diagnóstico de massa pancreática sólida.** São Paulo, 2008. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Este estudo envolve a avaliação retrospectiva, estudo de Coorte, de 138 pacientes que realizaram Ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina (EE-PAAF) no período de maio de 2004 a julho de 2007. Os dados foram coletados por meio de consulta aos prontuários, constantes do arquivo médico do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O critério de inclusão foi a presença de massa pancreática sólida à tomografia computadorizada e o critério de exclusão foi a presença de tumor pancreático não sólido. O objetivo da pesquisa foi verificar o índice de positividade da ecoendoscopia com punção por agulha fina (EE-PAAF) em massa pancreática sólida, baseada na técnica empregada no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), utilizando as variáveis: característica da massa (tamanho, localização, presença de linfonodo peripancreático, presença de linfonodo em tronco celíaco); número de punções para obtenção de microfragmento e citológico; e experiência do profissional executante. O aparelho utilizado foi um ecoendoscópio da marca Olympus, modelo OLYMPUS EUS (EYS) EXERA EU-C60, com transdutor setorial eletrônico e agulhas de 22 gauges da marca Wilson-Cook. Casuística: 138 pacientes realizaram EE-PAAF de massa pancreática sólida no período entre maio de 2004 e julho de 2007. Resultado: 76 (55,4%) deles são do sexo masculino e 61 (44,5%), do sexo feminino. A idade variou de 16 a 87 anos, com média de 59,9 anos. As lesões foram cefálicas em 94 (68,1%) dos casos. Massas maiores que 4 cm tiveram percentual de positividade maior, chegando a 40%, mas as lesões menores que 2 cm obtiveram um percentual de 43% de inconclusivo. A obtenção de microfragmentos foi conseguida em 100% dos casos positivos e apenas 73,1%, quando negativo ($p = 0,004$). Não houve diferença estatística em relação à experiência do endoscopista. Apenas 80 pacientes tiveram anotado o número de punções e notou-se que existe um melhor desempenho quanto maior for o número delas. O diagnóstico anatomopatológico definitivo de neoplasia pancreática ocorreu em apenas 41 (29,7%) indivíduos. Conclusão: Em relação às características da massa: quanto maior a massa, maior a positividade do método; a localização não correlacionou com maior positividade; há tendência de positividade quando presentes os linfonodos peripancreáticos; em relação ao número de punções: quanto maior o número delas, maior a positividade do método. Em relação à experiência do profissional: não houve diferença no índice de positividade da punção da massa pancreática sólida.

Palavras-chave: Massa pancreática sólida. Ecoendoscopia. Punção.

ABSTRACT

SILVA, AF. Effectiveness of the echoendoscopic puncture in the diagnosis of solid pancreatic mass. São Paulo, 2008. University of São Paulo Medical School.

This study involves a retrospective evaluation, Cohort study , of 138 patients who were submitted to Echoendoscopy through aspiration puncture with thin needle (EE – PAAF) (EE – APTN) between May 2004 and June 2007. The data were collected through the medical charts present in the medical files of Hospital das Clínicas (Clinical Hospital) of the University of São Paulo, having as inclusion criterion the presence of solid pancreatic mass in computerized tomography and as exclusion criterion the presence of non solid pancreatic tumor. This study aims to verify the positivity rate of the echoendoscopy with puncture with thin needle (EEPTN) or (EE-PAF) in solid pancreatic mass based on the technique used in the Gastro intestinal Endoscopy Unit of Hospital das Clínicas of the Medicine College of the University of São Paulo (HCFMUSP) using the following variables: mass characteristics (size, location, presence of peripancreatic lymph node, presence of lymph node in celiac trunk); number of punctures to obtain microfragment for cytology, and experience of the professional in charge. The equipment used was an echoendoscopy device model Olympus EUS (EYES) Exera EU – C60, with electronic sectorial transducer and 22 gauges Wilson-Cook needles . Methods: 138 patients were submitted to EE – APTN of solid pancreatic mass between may 2004 and july 2007. Results: 76 (55,4%) male patients and 61 (44.5%) female patients. Age ranged from 16 to 87 years and means 59,9 years. The lesions were cephalic in 94 (68,1%). Mass larger than 4 cm had a higher percentage of positivity reaching 40%, but lesions smaller than 2 cm had a percentage of 43% of inconclusive. Microfragments were obtained in 100% of the positive cases and only 73,1% when negative ($p = 0,004$). There was no statistic difference regarding the experience of the endoscopy professional. Only 80 patients had the number of punctures written down and it was noticed that there is better performance as the number of punctures is increased. The definitive histopathological diagnosis of pancreatic neoplasia occurred in only 41(29,7%) patients. Conclusion: Regarding mass characteristics: the larger the mass, the larger the positivity of the method; the location didn't correlate with bigger positivity; when the lymph nodes are present, there is a tendency to positivity; concerning the number of punctures: the higher number of punctures, higher positivity of the method. As to the experience of the encoscopy professional: there was no difference in the rate of positivity of the puncture of the solid pancreatic mass.

Keywords : solid pancreatic mass , Echoendoscopy, Puncture

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Foto do aparelho utilizado.....	23
Figura 3.2 – (a) <i>Kit</i> de agulha descartável (Boston Scientific) utilizado; (b) agulha projetada por meio do aparelho.....	23
Figura 3.3 – Massa em região cefálica do pâncreas sendo medida (a) e com agulha em seu interior (b).....	24
Figura 3.4 - Adenocarcinoma visto em aumento 100x corado pela técnica de Papanicolaou.....	25
Figura 5.1 - Avaliação da ressecabilidade da lesão.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 4.1 – Percentual de diagnóstico em função do sexo.....	32
Gráfico 4.2 – Percentual de diagnóstico em função da idade.....	33
Gráfico 4.3 – Percentual da localização da massa pancreática sólida.....	34
Gráfico 4.4 – Percentual dos diagnósticos em função do tamanho da massa.....	36
Gráfico 4.5 – Percentual de linfonodos peripancreáticos em função do diagnóstico.....	39
Gráfico 4.6 – Percentual de linfonodos tronco-celíacos em função do diagnóstico.....	40
Gráfico 4.7 – Percentual de microfragmentos em função do diagnóstico.....	42
Gráfico 4.8 – Percentual de citológicos em função do diagnóstico.....	43
Gráfico 4.9 – Percentual de microfragmentos e citológicos obtidos pela ecoendoscopia na punção de massa pancreática.....	44
Gráfico 4.10 – Percentual de resultados do exame.....	45
Gráfico 4.11 – Distribuição de frequência e percentual do diagnóstico em função do número de punções.....	46
Gráfico 4.12 – Percentual de diagnóstico em função do médico.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função.....	31
Tabela 4.2 – Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função da idade e do sexo.....	33
Tabela 4.3 – Distribuição de frequência e percentual (%) em função da localização da massa pancreática.....	34
Tabela 4.4 – Percentual dos diagnósticos (%) em função do tamanho da massa.....	35
Tabela 4.5 – Estatística descritiva do tamanho da massa pancreática sólida em função da sua localização.....	36
Tabela 4.6 – Comparações de pares de grupos (G1: Cabeça, G2: cauda, G3: Colo, G3: Corpo e G5: Uncinado), usando o teste de Mann_Whitney para amostras independentes e os respectivos valor p.....	37
Tabela 4.7 – Distribuição de frequência e percentual (%) do local da MPS em função do resultado do exame.....	38
Tabela 4.8 – Distribuição de frequência e percentual (%) de linfonodos peripancreáticos em função do diagnóstico.....	39
Tabela 4.9 – Distribuição de frequência e percentual (%) de linfonodos tronco-celíacos em função do diagnóstico.....	40
Tabela 4.10 - Distribuição de frequência e percentual (%) de microfragmentos em função do diagnóstico.....	41
Tabela 4.11 - Distribuição de frequência e percentual (%) dos citológicos em função do diagnóstico.....	43
Tabela 4.12 – Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função do número de punções.....	45
Tabela 4.13 - Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função do médico.....	47

LISTA DE SIGLAS

CPER –	Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada
EE –	Ecoendoscopia
EE-PAAF –	Ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina
HCFMUSP –	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MPS –	Massa pancreática sólida
RM –	Ressonância magnética
TC –	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	19
3 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1 EQUIPAMENTO.....	22
3.2 TÉCNICA DO EXAME.....	23
3.3 EXAME ANATOMOPATOLÓGICO.....	25
3.4 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS.....	28
3.4.1 Análise exploratória dos dados.....	28
3.4.2 Inferência estatística.....	28
4 RESULTADOS.....	30
5 DISCUSSÃO.....	48
6 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	56
ANEXO.....	63

1 INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma representa 90% das neoplasias pancreáticas. No Brasil, corresponde a 2% de todos os tipos de cânceres e é responsável por 4% do total de mortes por essa doença (INCA, 2007). A frequência dessa neoplasia varia com a idade, sendo de 10 casos/100.000 entre 40 e 50 anos e 116 casos/100.000 entre 80 e 85 anos. Nos Estados Unidos, são diagnosticados aproximadamente 37.000 casos novos por ano, representando a quinta causa de óbito por neoplasia na população masculina (JEMAL et al., 2007). A incidência mundial é estimada em 200.000 casos novos/ano.

Habitualmente, os pacientes apresentam icterícia obstrutiva, perda de peso, desconforto abdominal ou dor no momento do diagnóstico, representando, na maioria das vezes, estágio avançado e prognóstico reservado. Estima-se que apenas 3,5% deles sobreviverão cinco anos após o diagnóstico (INCA, 2007) e isso se deve à rápida evolução da doença com envolvimento de órgãos adjacentes, e ao aparecimento precoce de metástases que impedem a ressecção cirúrgica, única chance real de cura.

Essa condição justifica a busca por métodos diagnósticos complementares, como a ecoendoscopia, que possam diagnosticar essa doença em uma fase inicial.

Alguns fatores de risco para neoplasia pancreática incluem o tabagismo (1,5x) (WILCOX; ZIELINSKI, 2007); *Diabetes mellitus* (2,1x) (GIOVANNUCCI; MICHAUD, 2007); negros (8,8x), algumas síndromes hereditárias, como Peutz-jegher (36%), câncer ovariano hereditário (5%), pancreatite hereditária (40%) (DEL CHIARO et al., 2007).

A ecoendoscopia, iniciada com DiMagno et al. (1980), nos USA, Hisanaga et al. (1980), no Japão, e Strohm et al. (1980), na Alemanha, é uma técnica mista, que alia as vantagens da endoscopia àquelas da ultra-sonografia transabdominal, por meio de um endoscópio com transdutor em sua extremidade distal, permitindo a avaliação dos órgãos abdominais ao alcance do endoscópico e em contato com a parede intestinal. A partir da década de 1990, com Vilmann et al. (1992), houve o desenvolvimento da capacidade da ecoendoscopia de realizar biópsias por punção, mesmo de lesões muito pequenas diagnosticadas pela tomografia ou ressonância magnética, permitindo ainda estadiar localmente essas lesões.

O aparecimento dessa nova modalidade diagnóstica obrigou o aperfeiçoamento tecnológico acrescentado à possibilidade de detectar fluxo sanguíneo através do doppler, similar ao ultra-som trans-abdominal convencional, diminuindo o risco de sangramento. Há ainda a busca constante de melhores materiais, como agulhas, e da técnica de punção por vácuo (aspirativa) ou por capilaridade.

A indicação de ecoendoscopia com aspiração por agulha fina inclui biópsias de lesões, mucosa e submucosa cuja endoscopia convencional não pode levar a um diagnóstico. Esse procedimento é mais comumente utilizado em estruturas peri-intestinais como linfonodos e massas pancreáticas, hepáticas, glândula adrenal e ducto biliar. Portanto, é um método eficiente para avaliar massas sólidas no parênquima pancreático, uma vez que não apresenta interposição gasosa ou de gordura abdominal. O interesse vem aumentando tanto que STORCH (2007) comparou duas modalidades técnicas para a obtenção de biópsias: a primeira utiliza aspiração através de vácuo (10ml) e a segunda utiliza a capilaridade, ou seja, apenas atravessa-se a lesão com a agulha (sem criar vácuo) e faz-se o movimento de vai-e-vem. Embora não tenha mostrado diferença estatística entre os métodos, isso representa a busca de outras técnicas que venham facilitar a obtenção de biópsias.

Vários autores, entre eles Gress et al. (2001), Eloubeidi et al. (2003) e Maluf F. (1998), relatam que a ecoendoscopia apresenta sensibilidade entre 80% e 90% e especificidade próxima de 100% na detecção de lesões sólidas pancreáticas. Jhala et al. (2007) acreditam que o diagnóstico de malignidade obtido através da EE-PAAF deveria ser usado inicialmente para que o paciente pudesse decidir sobre qual terapêutica seguir. Em caso de exame indeterminado ou inconclusivo, a interpretação ficaria para uma futura avaliação citológica. Agarwal et al. (2004) afirmam que a ausência de lesão pancreática focal à ecoendoscopia sempre exclui tumor pancreático. O mesmo também é proposto por Jason et al. (2005) para os quais o valor preditivo negativo significa a ausência de lesão pancreática à EE.

Algumas complicações podem ocorrer, sendo a pancreatite e o sangramento as mais freqüentes, embora com incidência entre 1% e 4%, e a contaminação do trajeto da punção por neoplasia, que teve seu primeiro caso descrito por Paquin et al. (2004).

Agarwal (2008) apresenta estudo retrospectivo em 65 pacientes com câncer pancreático que realizaram ecoendoscopia entre dezembro de 2000 e dezembro de 2001, antes de realizar o procedimento cirúrgico, e mostra a importância em se diagnosticar lesões pequenas. Em doze pacientes que tinham lesão menor que 20 mm, foi possível a ressecção em dez (83%), enquanto que, em 27 com lesão maior que 30mm, a ressecção foi possível em apenas 2 (7%).

Muitos são os estudos comparando o método diagnóstico de massa pancreática. Wiersma (2001) comparou a EE com a tomografia computadorizada (TC) e observou uma maior sensibilidade e especificidade para a primeira, detectando 96% das massas pancreáticas (23% não observadas à TC). DeWitt et al. (2004) avaliaram com maior sensibilidade e especificidade a presença de linfonodos regionais. Já Soriano et al. (2004) apresentaram vantagem da TC em diagnosticar metástase a distância. Melhor seria utilizar esses métodos como exames complementares no estadiamento do câncer pancreático.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) também é utilizada como método diagnóstico de lesões biliopancreáticas, permitindo a obtenção de escovado citológico para análise anatomopatológico (LEE, 2006). Entretanto, por se tratar de exame invasivo, com incidência não desprezível de complicações (33,3%), e por apresentar baixa sensibilidade e acurácia (33,3% e 46,7%, respectivamente), esse método vem sendo utilizado apenas em pacientes sem possibilidade de tratamento cirúrgico, seja curativo ou paliativo (terapêutica alternativa) (WAKATSUKI et al., 2005). Ornellas et al. (2006) também observaram baixa sensibilidade da CPER com escovado mesmo quando se fazia dilatação anterior à coleta do material.

Ao comparar a EE com a ressonância magnética (RM), Muller et al. (1994) observaram uma sensibilidade de 94% para EE *versus* 84% para RM em lesões menores de 3 cm e especificidade próxima a 100% para ambos os métodos. A EE apresenta vantagem por permitir a realização de punção diagnóstica.

A princípio, o primeiro exame empregado na investigação de massa pancreática seria a tomografia helicoidal ou a ressonância magnética, a seguir, seria realizada a EE para avaliar a ressecabilidade da lesão. Esse algoritmo foi proposto por Chaya, Nealon e Bhutani (2006) para diagnóstico e estadiamento do câncer pancreático.

Levy (2005), assim como Wiersema (2005), salientam que a ecoendoscopia (EE) é um método com alta sensibilidade e especificidade em identificar massas pancreáticas e que apresenta maior custo-benefício quando comparado aos demais métodos descritos acima.

Com o intuito de avaliar o impacto dessa metodologia no diagnóstico de massa pancreática sólida e o cotejamento dos resultados nesta Instituição (você poderia citar o nome da instituição, uma vez que isso não foi mencionado nesta introdução), foi proposto à realização do presente estudo.

2 OBJETIVOS

O objetivo da pesquisa foi verificar o índice de positividade da ecoendoscopia com punção por agulha fina (EE-PAAF) em massa pancreática sólida, baseada na técnica empregada no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), utilizando as variáveis:

- característica da massa (tamanho, localização, presença de linfonodo peripancreático, presença de linfonodo em tronco celíaco);
- número de punções para obtenção de microfragmento e citológico; e
- experiência do profissional executante.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo envolve a avaliação retrospectiva, estudo de Coorte, de 138 pacientes que realizaram Ecoendoscopia com punção aspirativa por agulha fina (EE-PAAF), tendo como critério de inclusão a presença de massa pancreática sólida à tomografia computadorizada.

As variáveis de interesse desta pesquisa foram:

- característica da massa (tamanho, localização, presença de linfonodo peripancreático, presença de linfonodo em tronco celíaco);
- número de punções para obtenção de microfragmento e citológico; e
- experiência do profissional executante.

O critério de exclusão empregado foi a presença de tumor pancreático não sólido.

Os dados da pesquisa foram coletados por meio de consulta aos prontuários, no período de maio de 2004 a julho de 2007, constantes do arquivo médico do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

O material obtido por punção aspirativa foi encaminhado ao Serviço de Citologia da Disciplina de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para estudo citológico e histológico.

Todos os exames ecoendoscópicos foram executados por equipe composta de quatro endoscopistas, com experiência no método, pertencentes ao Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HC-FMUSP: Dr. Fauze Maluf Filho, Dr. Everson Luiz de Almeida Artifon, Dr. Dalton Marques Chaves e Dr. Sérgio Eiji Matuguma.

3.1 Equipamento

No procedimento de EE-PAAF foi utilizado um aparelho ecoendoscópio da marca Olympus, modelo OLYMPUS EUS (EYS) EXERA EU-C60, com transdutor setorial eletrônico que permite a permuta de frequência entre 5, 7 e 12 MHz. Esse aparelho é acoplado a uma processadora da marca OLYMPUS EXERA CLV-160 (Figura 3.1). As agulhas utilizadas para as punções eram da marca Wilson-Cook 22 *gauges* (Figura 3.2 a, b).

Figura 3.1. Foto do aparelho utilizado.

Fonte: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

(a)

(b)

Figura 3.2 – (a) *Kit* de agulha descartável (Wilson-Cook) utilizado; (b) agulha projetada por meio do aparelho.

Fonte: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2 Técnica do exame

Anamnese direcionada quanto à presença de co-morbidades e a utilização de medicamentos.

Administração endovenosa de antibióticos uma hora antes do procedimento em pacientes com risco de endocardite.

Os exames foram realizados com aplicação tópica de orofaringe com cloridrato de lidocaína a 10% e sedação endovenosa com a administração de Fentanil, Midazolan e Propofol em doses individualizadas e supervisionadas por um médico-anestesiologista. Uso de antiespasmódico do tipo brometo de n-butilscopolamina em casos selecionados.

Ecoendoscópio introduzido de maneira suave e sob visão direta até a câmara gástrica, onde se realiza a aspiração do conteúdo líquido e progride-se para a segunda porção duodenal dando início à inspeção da glândula pancreática. Inicialmente, a porção cefálica e o processo uncinado e, a seguir, com o recuo do aparelho à cavidade gástrica, avalia-se o corpo e a cauda.

Identificadas as massas pancreáticas sólidas, elas eram caracterizadas quanto ao tamanho, à localização, e à presença de linfonodos peripancreáticos e em tronco celíaco.

Após a localização e descrição da massa pancreática, utilizando-se agulhas descartáveis de 22 gauges, as punções eram praticadas e o número delas anotado. Nesse momento, as lâminas e os frascos de formol a 10% são preparados. A punção acontece em tempo real, sendo monitorada atentamente pela ultrasonografia, evitando assim vasos ou mudanças na direção da lesão. Realizam-se movimentos firmes de vai-e-vem sem a saída da agulha do interior da massa (15 vezes aproximadamente), quando então ela é recolhida com o material (Figura 3.3).

Figura 3.3 – Massa em região cefálica do pâncreas sendo medida (a) e com agulha em seu interior (b)

Fonte: Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3.3 Exame anatomopatológico

Após cada coleta de material, uma pequena gota é depositada em uma lâmina para se realizar o preparo do esfregaço. São aproximadamente oito lâminas por exame. A seguir, o material é armazenado em frascos contendo álcool absoluto (material para citologia) e os fragmentos coletados no interior da agulha são armazenados em formol a 10% (material histológico). Esse material é encaminhado ao setor de anatomia patológica para ser processado e analisado.

Nas lâminas, foi empregada a técnica de coloração conhecida como *Papanicolaou* (Figura 3.4), e os fragmentos foram emblocados com o uso da técnica conhecida como CELL-BLOCK.

Figura 3.4 - Adenocarcinoma visto em aumento 100x corado pela técnica de Papanicolaou

- Técnica de Papanicolaou:

Seguindo os princípios técnicos de Masson, as passagens pelo álcool podem ser feitas diretamente pelo álcool absoluto, para a hidratação e desidratação dos esfregaços. Assim, eliminam-se as passagens desnecessárias pelos álcoois de graduação mais baixa, o que torna a coloração mais rápida.

- Soluções:

Hematoxilina de Harris

Orange G

Orange G 0,5g

Ácido fosfotúngstico 0,01g

Álcool absoluto	100 ml
Eosina-azur (EA 50)	
Light green	0,1g
Bismark brown ou vesuvina	0,5g
Eosina Y	0,5g
Ácido fosfotúngstico	0,2g
Álcool 95°C	100 ml
Carbonato de lítio em solução saturada 1 gota.	

- *Seqüência da coloração:*

hidratar em água corrente;
 hematoxilina;
 lavar em água corrente;
 diferenciar em álcool ácido;
 lavar em água corrente;
 lavar 2 vezes em álcool absoluto;
orange G durante 1 a 2 minutos;
 lavar 2 vezes em álcool 95°C;
 EA 50 durante 1 a 2 minutos;
 lavar em álcool a 95°C; e
 lavar 2 vezes em álcool absoluto, diafanizar e montar.

- *Resultados:* Núcleos em azul; citoplasma de células superficiais em róseo (células eosinófilas); citoplasma de células intermediárias, parabasais e basais em azul esverdeado (células cianófilas).

- *Esfregaços de biópsias por aspiração:* É um processo empregado correntemente em hematologia na punção da medula óssea, dos gânglios linfáticos e do baço. Seu uso é preconizado desde 1930 para o diagnóstico de células cancerosas, constituindo um método correntemente empregado para o diagnóstico citológico de tumores em vários centros oncológicos nos Estados Unidos, Suécia e França.

O líquido aspirado é colocado em duas lâminas nas quais se fazem os esfregaços como no caso do sangue. Ao contrário do sangue, que é corado depois

da secagem ao ar, em anatomia patológica prefere-se fixar o material em álcool a 95°C ou em álcool absoluto e seguir a coloração pelo azul de toluidina ou a de Papanicolaou.

- *Resultados*: Os mesmos da citologia esfoliativa ou cortes histológicos.

- *Aplicações para anatomia patológica*: é particularmente indicado para os órgãos não apropriados para a citologia esfoliativa como o pâncreas.

- *Técnica de CELL-BLOCK*

É utilizada para o preparo de todos os líquidos e materiais pastosos. Além da vantagem de se aproveitar todo o sedimento da amostra, o CELL-BLOCK permite que se obtenha um esboço da arquitetura dos tecidos como se fosse uma microbiópsia, facilitando o diagnóstico em situações de tumores pouco diferenciados.

O método de preparo do CELL-BLOCK depende da perfeita fixação do sedimento centrifugado. O tempo de fixação é de 1 hora no líquido de Duboscq-Brasil. Depois de fixado, o material é colocado em uma boneca de gaze e emblocado em parafina. A seguir, processa-se como na rotina normal de pequena biópsias.

O CELL-BLOCK segue a rotina de histologia, preparando-se cortes corados pelo hematoxilina-eosina (HE), e outras colorações de interesse (MICHALANY, 1998).

O exame anatomopatológico seguiu a rotina normal do Serviço de Patologia do Departamento de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Obtiveram-se cinco resultados do Serviço de Anatomia Patológica:

1. *positivo* – incluiu todas as formas de neoplasias sólidas;
2. *suspeito* – presença de padrão celular ou arquitetural sugestivo de neoplasia;
3. *indeterminado* – presença de material representativo, mas que não se enquadrou em nenhuma classificação de neoplasia;
4. *negativo* – material suficiente e sem sinais de malignidade na amostra;
5. *inconclusivo* – material pouco representativo ou insuficiente para qualquer análise diagnóstica.

A pesquisa foi aprovada e protocolada sob o número 1.020/2004 pela Comissão de Ética do Departamento de Gastroenterologia e pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.4 Procedimentos estatísticos

3.4.1 Análise exploratória dos dados

Com o objetivo de organizar e descrever as informações oriundas da pesquisa foram elaborados gráficos e tabelas em função do diagnóstico e dos cruzamentos com as variáveis estudadas.

Além dos gráficos e tabelas, foram calculadas as principais estatísticas de medidas de posição e de dispersão para a variável tamanho do tumor e a distribuição de frequência e percentuais das variáveis qualitativas.

3.4.2 Inferência estatística

O teste do qui-quadrado foi utilizado para verificar se existia associação entre: diagnóstico e sexo, diagnóstico e tamanho da massa pancreática, diagnóstico e localização, diagnóstico e presença de linfonodos peripancreáticos, diagnóstico e presença de linfonodos tronco-celíacos, diagnóstico e número de punções. Na impossibilidade de usar esse teste, por insuficiência no tamanho da amostra ou violação das hipóteses básicas do teste (valor esperado menor que cinco e outros) foi utilizado, em algumas situações, o teste exato de Fisher para testar se existia diferença entre proporções em dois grupos avaliados. Foi o caso de diagnóstico (positivo, negativo) e microfragmentos (presença, ausência) além de diagnóstico (positivo, negativo) e citológicos (presença, ausência). O teste de aderência do qui-quadrado foi utilizado para verificar se existia diferença entre as proporções de casos de massa pancreática sólida e a localização.

Foram utilizados os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis, para testar se existia diferença entre as medianas para mais de dois grupos independentes: localização e tamanho da massa pancreática sólida.

O teste de Mann Whitney foi utilizado para avaliar a diferença entre as medianas de dois grupos independentes: (cabeça, cauda, colo, corpo e uncinado) comparados dois a dois. Esses procedimentos são adequados quando se trabalha

com dados que violam a suposição de normalidade ou dados em que as variâncias são diferentes. Nesse caso, a análise de variância clássica (ANOVA), que compara as médias com base no comportamento das variâncias, é inadequada.

Para verificar se existia diferença entre os parâmetros de dois grupos avaliados ou associação entre duas variáveis, foi considerado o nível de significância $\alpha = 5\%$, isto é, a diferença entre as medianas de dois grupos ou a associação entre duas variáveis foi considerada estatisticamente significativa, quando o valor p do teste foi inferior a 5%.

4 RESULTADOS

Dos pacientes com massa pancreática sólida que realizaram EE-PAAF no período entre maio de 2004 e julho de 2007, 76 (55,47%) eram do sexo masculino e 61 (44,53%), do sexo feminino (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 - Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função do sexo

Diagnóstico	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Inconclusivo	25 (41,0)	19 (25,0)	44 (32,1)
Indeterminado	7 (11,5)	4 (5,3)	11 (8,0)
Negativo	12 (19,7)	13 (17,1)	25 (18,3)
Positivo	11 (18,0)	30 (39,5)	41 (29,9)
Suspeito	6 (9,8)	10 (13,2)	16 (11,7)
Total	61 (100,0)	76 (100,0)	137 (100,0)

Valor $p = 0,041$.

O teste do qui-quadrado com valor $p = 0,041$ mostra a existência de associação entre diagnóstico e sexo. Observa-se na Tabela 4.1, que o percentual de diagnóstico positivo no sexo masculino (39,5%) é superior quando comparado com o feminino (18,0%). A associação entre diagnóstico e sexo pode ser visualizada no Gráfico 4.1.

Gráfico 4.1 – Percentual de diagnóstico em função do sexo.

A idade variou de 16 a 87 anos, com média de 59,9 anos e mediana de 51,5. A Tabela 4.2 e o Gráfico 4.2, que poderão ser observados a seguir, apresentam o diagnóstico em relação à idade.

Na Tabela 4.2, não foi possível aplicar o teste do qui-quadrado, para verificar a associação entre diagnóstico e faixa etária, em função da baixa frequência de pacientes com idade até 45 anos.

Tabela 4.2 - Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função da idade

Diagnóstico	I: Idade do paciente (anos completos)*			Total
	$I \leq 45$	$45 < I \leq 60$	$60 < I \leq 87$	
Inconclusivo	10 (50,0)	14 (26,4)	20 (31,3)	44 (32,1)
Indeterminado	0 (0,0)	3 (5,7)	8 (12,5)	11 (8,0)
Negativo	5 (25,0)	10 (18,9)	10 (15,6)	25 (18,3)
Positivo	3 (15,0)	21 (39,6)	17 (26,6)	41 (29,9)
Suspeito	2 (10,0)	5 (9,4)	9 (14,1)	16 (11,7)
Total	20 (100,0)	53 (100,0)	64 (100,0)	137 (100,0)

* Não foi informado a idade de um paciente.

**Tamanho da amostra insuficiente para fazer o teste do qui-quadrado.

Gráfico 4.2 – Percentual de diagnóstico em função da idade.

A Tabela 4.3 e o Gráfico 4.3 apresentam a localização da massa pancreática, sendo observado um percentual maior na cabeça pancreática, com 68,1% dos casos. O teste de aderência do qui-quadrado mostra a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as localizações das massas pancreáticas com valor $p < 0,001$.

Tabela 4.3 – Distribuição de frequência e percentual (%) em função da localização da massa pancreática

Localização da massa pancreática	Frequência	%
Cabeça	94	68,1
Cauda	6	4,3
Colo	8	5,8
Corpo	26	18,8
Uncinado	4	2,9
Total	138	100,0

Valor $p < 0,001$

Gráfico 4.3 – Percentual da localização da massa pancreática sólida.

Observa-se na Tabela 4.4 que o percentual de diagnósticos inconclusivos (43,2%) tende a ser maior para os tumores de massa pancreática sólida menor (até

2 cm). Essa mesma tendência é verificada para os resultados negativos (32,4%). Por outro lado, existe uma tendência de aumento do percentual de positividade à medida que a massa pancreática aumenta. Para massas entre 4 cm e 6 cm o percentual de positividade chegou a 40,0%. Esses resultados estão ilustrados no Gráfico 4.4.

O teste do qui-quadrado foi aplicado considerando todas as informações da Tabela 4.4. O valor $p = 0,019$ mostrou que existe associação entre diagnóstico e tamanho da massa. No entanto, o tamanho da amostra insuficiente para o número de indeterminados violou hipóteses básicas da aplicação do teste (mais de 20% das células com valor esperado menor que 5). Assim, o teste do qui-quadrado foi aplicado novamente sem levar em consideração a linha referente ao diagnóstico indeterminado e obteve-se novo valor $p = 0,012$, confirmando a associação entre diagnóstico e tamanho da massa pancreática sólida.

Tabela 4.4 – Percentual dos diagnósticos (%) em função do tamanho da massa*

Diagnóstico	T: Tamanho da massa (cm)*			Total
	$T \leq 2$	$2 < T \leq 4$	$4 < T \leq 6$	
Inconclusivo	16 (43,2)	17 (26,2)	10 (33,3)	43 (32,6)
Indeterminado	1 (2,7)	6 (9,2)	3 (10,0)	10 (7,6)
Negativo	12 (32,4)	10 (15,4)	3 (10,0)	25 (18,9)
Positivo	7 (18,9)	19 (29,2)	12 (40,0)	38 (28,8)
Suspeito	1 (2,7)	13 (20,0)	2 (6,7)	16 (12,1)
Total	37 (100,0)	65 (100,0)	30 (100,0)	132 (100,0)

Valor $p = 0,012$

* Não foram medidos os tamanhos de seis tumores.

Gráfico 4.4 – Percentual dos diagnósticos em função do tamanho da massa.

A Tabela 4.5 apresenta a estatística descritiva do tamanho da massa pancreática sólida, conforme a sua localização. O valor $p = 0,006$, do teste de Kruskal Wallis, indica a existência de diferenças significativas entre os tamanhos das massas pancreáticas em função das localizações.

Tabela 4.5 – Estatística descritiva do tamanho da massa pancreática sólida em função da sua localização

Localização	n	média	D.P.	Mediana	Min.	Max.
Cabeça	91	3,5	1,2	3,5	0,7	6,0
Cauda	6	1,8	1,0	1,4	0,7	3,5
Colo	8	2,3	1,4	2,0	0,7	5,0
Corpo	23	2,8	1,8	2,5	0,4	6,0
Uncinado	4	2,7	1,7	2,1	1,2	5,0
Total*	132	3,2	1,4	3,4	0,4	6,0

Valor $p = 0,006$

*Não foi medido o tamanho do tumor em seis pacientes.

O teste de Kruskal-Wallis, ao nível de significância $\alpha = 5\%$, foi aplicado para verificar se existia diferença entre as medianas dos tamanhos das massas pancreáticas dos cinco grupos (G1: cabeça, G2: cauda, G3: colo, G4: corpo e G5: uncinado). O valor $p = 0,006$ indicou diferenças significativas entre pelo menos um par de medianas. Por outro lado, os pequenos tamanhos, nas amostras para mais de um grupo, não permitiram concluir para quais pares as diferenças eram significativas. Dessa forma, foi feita a opção de testar pares de medianas usando o teste de Mann-Whitney com $\alpha = 5\%$. Os resultados são apresentados na Tabela 4.6.

Tabela 4.6 - Comparações de pares de grupos (G1: Cabeça, G2: cauda, G3: Colo, G3: Corpo e G5: Uncinado), usando o teste de Mann_Whitney para amostras independentes e os respectivos valor p

Comparação das medianas	Valor p
Grupos (1 e 2)	0,0188*
Grupos (1 e 3)	0,0719**
Grupos (1 e 4)	0,3117
Grupos (1 e 5)	0,4747
Grupos (2 e 3)	0,5613
Grupos (2 e 4)	0,1963
Grupos (2 e 5)	0,3938
Grupos (3 e 4)	0,5127
Grupos (3 e 5)	0,7989
Grupos (4 e 5)	0,9185

* Diferença significativa

** Tendência da diferença ser significativa

Pode-se observar na Tabela 4.6 que apenas os grupos 1 (cabeça) e 2 (cauda) apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os pares das medianas, sendo que o tamanho da massa pancreática é maior quando localizado na cabeça, quando comparado com as localizadas na cauda. Para os grupos 1 (cabeça) e 3 (cauda), o valor $p = 0,0719$ indica uma tendência de diferença significativa.

As duas variáveis de interesse local da massa pancreática sólida (MPS) e o resultado do exame apresentam cinco categorias de resposta cada uma (Tabela 4.7). A baixa frequência das categorias cauda, colo e uncinado inviabilizam e tornariam provavelmente inválida a aplicação do teste do qui-quadrado. Não considerando as três categorias com baixa frequência, encontrou-se valor $p = 0,233$, não sendo possível concluir que existe associação entre diagnóstico e local da MPS.

Tabela 4.7 – Distribuição de frequência e percentual (%) do local da MPS em função do resultado do exame

Diagnóstico	Localização da massa pancreática					Total
	Cabeça	Cauda	Colo	Corpo	Uncinado	
Inconclusivo	33 (35,1)	1 (16,7)	2 (25,0)	7 (26,9)	1 (25,0)	44 (31,9)
Indeterminado	8 (8,5)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	11 (8,0)
Negativo	16 (17,0)	2 (33,3)	3 (37,5)	3 (11,5)	2 (50,0)	26 (18,8)
Positivo	24 (25,5)	1 (16,7)	3 (37,5)	12 (46,2)	1 (25,0)	41 (29,7)
Suspeito	13 (13,8)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	16 (11,6)
Total	94 (100,0)	6 (100,0)	8 (100,0)	26 (100,0)	4 (100,0)	138 (100,0)

Valor $p = 0,233$

A Tabela 4.8 mostra a distribuição de frequência e percentual de linfonodos peripancreáticos em função do diagnóstico. O teste do qui-quadrado empregado, com valor $p = 0,118$, não detectou associação entre as variáveis linfonodos peripancreáticos e diagnóstico (Tabela 4.8). É importante lembrar que o valor p entre 5% e 10% mostra uma tendência de associação entre as variáveis e que o valor $p = 0,118$ está próximo disso. Pode-se notar no Gráfico 4.5 que o percentual de linfonodos peripancreáticos é ligeiramente superior para o diagnóstico positivo (43,9%) e suspeito (56,3%), e inferior para o diagnóstico negativo (19,2%), mas o teste não detectou significância estatística ao nível de significância $\alpha = 5\%$.

Tabela 4.8 – Distribuição de frequência e percentual (%) de linfonodos peripancreáticos em função do diagnóstico

Diagnóstico	Linfonodos peripancreáticos		Total
	Não	Sim	
Inconclusivo	28 (63,6)	16 (36,4)	44 (100,0)
Indeterminado	8 (72,7)	3 (27,3)	11 (100,0)
Negativo	21 (80,8)	5 (19,2)	26 (100,0)
Positivo	23 (56,1)	18 (43,9)	41 (100,0)
Suspeito	7 (43,8)	9 (56,3)	16 (100,0)
Total	87 (63,0)	51 (37,0)	138 (100,0)

Valor p = 0,118

Gráfico 4.5 – Percentual de linfonodos peripancreáticos em função do diagnóstico.

A Tabela 4.9 e o Gráfico 4.6 apresentam a distribuição de frequência e percentual de linfonodos tronco-celíacos em função do diagnóstico.

Tabela 4.9 - Distribuição de frequência e percentual (%) de linfonodos tronco-celíacos em função do diagnóstico

Diagnóstico	Linfonodos tronco-celíacos		Total
	Não	Sim	
Inconclusivo	36 (81,8)	8 (18,2)	44 (100,0)
Indeterminado	9 (81,8)	2 (18,2)	11 (100,0)
Negativo	23 (88,5)	3 (11,5)	26 (100,0)
Positivo	29 (70,7)	12 (29,3)	41 (100,0)
Suspeito	14 (87,5)	2 (12,5)	16 (100,0)
Total	111 (80,4)	27 (19,6)	138 (100,0)

Valor p = 0,394

Gráfico 4.6 – Percentual de linfonodos tronco-celíacos em função do diagnóstico.

O teste do qui-quadrado com valor $p = 0,394$ não detectou associação entre linfonodos tronco-celíacos e diagnóstico (Tabela 4.9), embora se possa observar na Figura 4.6 que o percentual de linfonodos tronco-celíacos é ligeiramente superior para os diagnósticos positivos (29,3%) e suspeitos (56,3%), e inferior para os diagnósticos negativos (11,5%).

A Tabela 4.10 e o Gráfico 4.7 apresentam a distribuição de frequência e percentual de microfragmentos em função do diagnóstico.

Tabela 4.10 - Distribuição de frequência e percentual (%) de microfragmentos em função do diagnóstico

Diagnóstico	Microfragmentos		Total
	Não	Sim	
Inconclusivo	5 (11,3)	39 (88,6)	44 (100,0)
Indeterminado	1 (9,1)	10 (90,9)	11 (100,0)
Negativo	7 (26,9)	19 (73,1)	26 (100,0)
Positivo	0 (0,0)	41 (100,0)	41 (100,0)
Suspeito	0 (0,0)	16 (100,0)	16 (100,0)
Total	13 (9,4)	125 (90,6)	138 (100,0)

Valor $p = 0,0008$

Gráfico 4.7 – Percentual de microfragmentos em função do diagnóstico

A baixa frequência de “Não” microfragmentos, na coluna 2 (Tabela 4.10), torna inválida a aplicação do teste do qui-quadrado. Assim sendo, optou-se pela aplicação do Teste Exato de Fisher. Quando comparados o diagnóstico (negativo, positivo) e os microfragmentos (não, sim), usando o Teste Exato de Fisher, encontra-se o valor $p = 0,0008$, o que confirma que o percentual de microfragmentos, entre os resultados com diagnóstico positivo (100%), é estatisticamente superior ao encontrado nos resultados de diagnóstico negativo (73,1%) (Gráfico 4.7). No total, os microfragmentos estavam presentes em 90,6% das massas pancreáticas sólidas.

A Tabela 4.11 e o Gráfico 4.8 apresentam a distribuição de frequência e percentual do citológico em função do diagnóstico.

Tabela 4.11 - Distribuição de freqüência e percentual (%) dos citológicos em função do diagnóstico

Diagnóstico	Citológicos		Total
	Não	Sim	
Inconclusivo	3 (6,8)	41 (93,2)	44 (100,0)
Indeterminado	0 (0,0)	11 (100,0)	11 (100,0)
Negativo	2 (7,7)	24 (92,3)	26 (100,0)
Positivo	0 (0,0)	41 (100,0)	41 (100,0)
Suspeito	0 (0,0)	16 (100,0)	16 (100,0)
Total	5 (3,6)	133 (96,4)	138 (100,0)

Valor p = 0,1470

Gráfico 4.8 – Percentual de citológicos em função do diagnóstico.

A baixa frequência de “Não” citológicos, na coluna 2 (Tabela 4.11), torna inválida a aplicação do teste do qui-quadrado. Quando se compara o diagnóstico (negativo, positivo) e citológicos (não, sim), usando o Teste Exato de Fisher, encontra-se o valor $p = 0,1470$, indicando que o percentual de citológicos entre os resultados com diagnóstico positivo (100,0%) não é estatisticamente superior ao encontrado nos resultados de diagnóstico negativo (92,3%) (Gráfico 4.8). No total, os citológicos estavam presentes em 96,4% das massas pancreáticas sólidas.

No Gráfico 4.9, encontramos a ilustração do percentual de microfragmentos e citológicos obtidos pela ecoendoscopia na punção de massa pancreática.

Gráfico 4.9 – Percentual de microfragmentos e citológicos obtidos pela ecoendoscopia na punção de massa pancreática

O diagnóstico anatomopatológico definitivo de neoplasia pancreática ocorreu em apenas quarenta e um pacientes (29,71%), observado no Gráfico 4.10, sendo o adenocarcinoma responsável por 86,37%, seguido do tumor endócrino (13,57%).

Gráfico 4.10 – Percentual de resultados do exame

A Tabela 4.12 e o Gráfico 4.11 mostram a distribuição de frequência e percentual do diagnóstico em função do número de punções.

Tabela 4.12 – Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função do número de punções

Diagnóstico	Número de punções				Total
	1	2	3	4	
Inconclusivo	2 (25,0)	10 (29,4)	7 (31,8)	2 (12,5)	21 (26,3)
Indeterminado	1 (12,5)	3 (8,8)	0 (0,0)	3 (18,8)	7 (8,8)
Negativo	3 (37,5)	7 (20,6)	5 (22,7)	2 (12,5)	17 (21,3)
Positivo	2 (25,0)	8 (23,5)	8 (36,4)	6 (37,5)	24 (30,0)
Suspeito	0 (0,0)	6 (17,7)	2 (9,1)	3 (18,8)	11 (13,8)
Total	8 (100,0)	34 (100,0)	22 (100,0)	16 (100,0)	80 (100,0)

Valor p: Tamanho da amostra insuficiente

Nota: Não foram anotadas os números de 58 punções.

Gráfico 4.11 – Distribuição de frequência e percentual do diagnóstico em função do número de punções

O tamanho da amostra é insuficiente para verificar se existe associação entre número de punções e diagnóstico (Tabela 4.12). No entanto pode-se observar no Gráfico 4.11 que existe uma tendência de crescimento de detecção de diagnóstico positivo à medida que aumenta-se o número de punções.

Na Tabela 4.13 e o Gráfico 4.12 observam-se a distribuição e percentual do diagnóstico em função do médico executante da Ecopunção.

Tabela 4.13 – Distribuição de frequência e percentual (%) do diagnóstico em função do médico*

Diagnóstico	Médico				Total
	A	B	C	D	
Inconclusivo	11 (32,4)	17 (33,3)	7 (25,9)	8 (44,4)	43 (33,0)
Indeterminado	3 (8,8)	2 (3,9)	3 (11,1)	2 (11,1)	10 (7,7)
Negativo	6 (17,7)	10 (19,6)	5 (18,5)	3 (16,7)	24 (18,5)
Positivo	11 (32,4)	16 (31,4)	7 (25,9)	3 (16,7)	37 (28,5)
Suspeito	3 (8,8)	6 (11,8)	5 (18,5)	2 (11,1)	16 (12,3)
Total*	34 (100,0)	51 (100,0)	27 (100,0)	18 (100,0)	130 (100,0)

Valor p: tamanho da amostra insuficiente

* Não foi identificado oito médicos.

Gráfico 4.12 – Percentual de diagnóstico em função do médico.

5 DISCUSSÃO

Em nossa Instituição, preconizamos, como primeiro exame empregado na investigação de massa pancreática sólida, a tomografia helicoidal ou a ressonância magnética, à semelhança do algoritmo proposto por Chaya (2006), seguido da realização da EE para avaliar a ressecabilidade da lesão (Figura 5.1).

Figura 5.1 - Avaliação da ressecabilidade da lesão

Fonte: CHAYA, C.; NEALON, W. H.; BHUTANI, M. S. EUS or percutaneous CT/US-guided FNA for suspected pancreatic cancer: when tissue is the issue. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 63, n. 7, 2006

TC=tomografia computadorizada; RM=ressonância magnética; EE-ecoendoscopia; EE-PAAF= ecoendoscopia com aspiração por agulha fina; CPER=colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.

A ecoendoscopia inicial foi capaz de detectar 96% dos casos de massa pancreática (23% deles não vistos à tomografia) e pôde realizar punção, levando a um diagnóstico citológico de malignidade em mais de 95% dos casos. Apresentou sensibilidade de 93% e especificidade de 100% em pacientes com massa

pancreática suspeita de tumor, com punção guiada por tomografia ou escovado citológico na colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, ambos os resultados foram negativos (GRESS et al., 2001; WIERSEMA, 2001).

A neoplasia pancreática é mais freqüente no sexo masculino, e neste estudo não foi diferente, inclusive houve uma maior positividade das punções nesse caso. De fato, isso não ocorre em outros estudos nos quais a positividade entre os sexos é similar. O provável responsável é o grande número de punções inconclusivas no sexo feminino.

A idade avançada do paciente realmente apresentou maior positividade das punções e isso é condizente com outros estudos.

Neste estudo, houve uma tendência de diagnóstico inconclusivo e negativo quando as lesões eram menores de 20 mm, o que de fato preocupa, pois, em se tratando do tamanho da massa, um estudo recente de Agarwal et al. (2008) mostrou aumento da ressecabilidade das massas pancreáticas sólidas iguais ou menores que 20 mm em 83% (10 em 12) dos casos, enquanto que para massas iguais ou maiores que 30 mm, foram apenas 7% (2 em 27).

No Brasil, Ardengh et al. (2007) apresentou um estudo com 180 pacientes com lesões menores de 3 cm com sensibilidade de 82,4% e especificidade de 98,4%. Hunt e Faigel (2002), em revisão de quatro estudos, com 164 pacientes, apresentaram sensibilidade de 91% e especificidade de 100%. Isso é muito superior ao encontrado neste estudo, em que aproximadamente 45% dessas lesões foram inconclusivas à punção.

A localização preferencial foi na porção cefálica, também apresentando correspondência com a literatura, o que não favoreceu a positividade, embora em uma amostra maior, isso pudesse se apresentar como fator de melhora da positividade. A localização apresenta interesse principalmente quando há dificuldade técnica. Pensando nisso, Levy e Wiersema (2005) apresentaram estudo utilizando agulhas de diferentes diâmetros (19 e 22 gauges) e, para surpresa de todos, a agulha convencional (22 gauges) apresentou melhor resultado justamente pela menor dificuldade de manuseio.

Neste estudo, não foi possível a caracterização dos linfonodos, mas apenas dizer a sua presença ou não. Na literatura, é freqüente a descrição característica e mais: realizam-se também a punção deles, obtendo positividade em média de 90% e sensibilidade de 100% (BINMOELLER et al., 1998; ERICKSON; SAYAGE-RABIE;

AVOTS-AVOTINS, 1997; BHUTANI; HAWES; HOFFMAN, 1997; CHANG et al., 1997).

A simples presença desses linfonodos em posição peripancreática significou aumento na positividade da punção, o que indiretamente sugere estágio mais avançado, entretanto, 16 pacientes (36,4%) obtiveram diagnóstico inconclusivo.

A presença de gânglios no tronco celíaco também sugere doença avançada e mesmo assim não representou aumento da positividade das punções da massa pancreática sólida o que reforça novamente a importância da realização de punções desses gânglios e a descrição de suas características (BINMOELLER et al., 1998; ERICKSON; SAYAGE-RABIE; AVOTS-AVOTINS, 1997). Neste ínterim, o baixo índice de positividade global da amostra, o pequeno número de pacientes com menção de gânglios no tronco celíaco e a ausência de punções dos mesmos contribuíram para o grande número de pacientes com diagnóstico de inconclusivo.

Quanto à obtenção de biópsias, fica claro que essa influência na positividade, ou seja, quando se consegue fragmento, a positividade aumenta. Ho (2007) verificou a eficácia da EE-PAAF em estudo retrospectivo, dividindo dez anos de experiência com o método em precoce (1996-2000) e tardio (2001-2005). Como resultado, ocorreu aumento do diagnóstico preciso de 40% para 95%, isso devido ao aumento da acurácia do diagnóstico citológico e, principalmente, devido ao aumento da obtenção de biópsias (microfragmentos). Isso também é observado na literatura, tanto que Levy e Wiersema (2005) compararam dois tipos de agulhas diferentes, sendo um Trucut (19 gauge) e outro, a agulha convencional (22 gauge), e, como citado anteriormente, mostrou-se um melhor resultado quando se utilizou a agulha convencional, pois seu manejo é mais fácil principalmente em posição duodenal. Embora, na instituição do estudo, seja adotado, como descrito em método, a agulha de 22 gauge, isso não foi suficiente para refletir em maiores índice de positividade. Talvez se deveria utilizar as duas agulhas como em estudo conduzido por Wittmann et al. (2006) no qual essa associação de agulhas obteve maior sensibilidade e especificidade.

A coleta de material para realização de lâminas é importante, mas neste estudo, apresentou baixo rendimento, talvez explicado pelo uso da técnica de Papanicolau e CELL-BLOCK na anatomia patológica, pois, no Brasil, Maluf Filho et al. (2007) apresentaram sensibilidade de 95% e especificidade de 100% utilizando a técnica de coloração de ágar.

STORCH (2007) comparou duas modalidades técnicas para a obtenção de biópsias: a primeira, como descrita neste estudo, no método, e que utiliza aspiração através de vácuo (10ml), e a segunda, que se utiliza da capilaridade, ou seja, apenas atravessa a lesão com a agulha (sem criar vácuo) e faz-se o movimento de vai-e-vem. Não houve qualquer diferença estatística, sugerindo, portanto, que deve ficar a critério do operador do exame determinar qual a técnica a ser empregada.

Neste estudo, foi adotado o mesmo tipo de classificação anatomopatológica utilizado na literatura em que os achados são agrupados em categorias, não classificando, por exemplo, os tipos específicos de tumores e permitindo a comparação entre os achados em diversos serviços diferentes (BARDALES et al., 2007).

De acordo com Eloubeidi et al. (2003), em algumas situações, os patologistas agrupam os resultados indeterminados e inconclusivos por entenderem que nessas duas situações o método não definiu a patologia em questão. Aliás, esses mesmos autores preconizam a realização de um novo exame de EE-PAAF quando os resultados obtidos são indeterminados ou negativos, mas com alta suspeita clínica de câncer, e apresentaram um estudo em que 24 pacientes (4,6%), de um total de 517, repetiram a EE-PAAF por apresentarem diagnóstico insatisfatório e obteve-se acurácia de 84% na confirmação diagnóstica (ELOUBEIDI et al., 2008). Se essa situação de indeterminado ou negativo com forte suspeita clínica de neoplasia persiste, apesar dos métodos de imagens empregados como EE-PAAF, tomografia, ressonância magnética, Eloubeidi et al. (2007) recomendam a exploração cirúrgica.

Algumas falhas podem estar acontecendo para o baixo desempenho do serviço: baixo número de punções, preparo inadequado do material, técnica ultrapassada empregada na coloração do material, ausência do patologista durante o procedimento e a experiência do médico endoscopista.

O número de punções realizadas no serviço talvez seja o maior responsável pelo baixo desempenho da positividade. Leblanc, Ciaccia e Al-Assi (2004) preconizam um mínimo de sete punções da lesão e de cinco punções quando há presença de gânglios, isso se o serviço não contar com um patologista durante o procedimento. Erickson, Sayage-Rabie e Beissner (2000) já chamavam a atenção para esse fato quando pesquisaram pela primeira vez a influência do número de punções realizadas.

O fato de esses materiais serem coletados e preparados por outro médico endoscopista ou por um estagiário contribui de forma negativa para uma boa confecção de lâmina e conseqüentemente compromete drasticamente a qualidade do exame anatomopatológico.

O preparo do material com a utilização da técnica de coloração de ágar, apresentada por Maluf Filho et al. (2007), representou sensibilidade 95% mesmo na ausência do patologista. Já Eloubeidi et al. (2003) referem como sendo obrigatória a presença do patologista durante o procedimento e é ele quem determina o momento de parar a coleta, ou seja, o patologista determina se o material está adequado. Em estudo publicado em 2003, esses autores conseguiram índice de sensibilidade de 98% e o número de punções variou de 1 a 11.

A experiência do médico também foi avaliada, mas, por atender as diretrizes básicas estabelecidas pela Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE, 2001), ainda que não seja obrigatório o seu emprego no Brasil, acredita-se que esse não seja um fator preponderante para o baixo índice de positividade em relação à literatura.

Outros fatores apontados por Eloubeidi et al. (2007), como co-existência de pancreatite, dificuldade técnica de punção, necrose tumoral, variação interpatologista, são passíveis de falha no diagnóstico, entretanto não justifica o baixo rendimento neste estudo.

As falhas observadas, tais como o baixo número de punções, a dificuldade no preparo das lâminas, uma técnica de coloração talvez ultrapassada e uma natural dificuldade de interpretação anatomopatológica nesta situação de preparo inadequado, indicam a direção a ser seguida para a melhora do serviço prestado, uma vez que esse exame é de suma importância no diagnóstico e na terapêutica da doença, e ainda hoje representa alto custo para o baixo rendimento observado em relação ao demonstrado na literatura.

6 CONCLUSÃO

No Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os resultados da Ecoendoscopia com punção de massa pancreática sólida com a técnica descrita permite concluir que:

1. Em relação às características da massa:
 - quanto maior a massa maior a positividade do método;
 - quanto à localização, não foi possível correlacionar maior positividade para um determinado local;
 - quando presentes os linfonodos peripancreáticos, há tendência de positividade;
 - não há relação de positividade com relação à presença de linfonodo em tronco celíaco.
2. Em relação ao N de punções:
 - quanto maior o número de punções, maior a positividade do método.
3. Em relação à experiência do profissional:
 - Não há diferença na experiência entre os profissionais quanto ao índice de positividade da punção da massa pancreática sólida.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AGARWAL, B.; ABU-HAMDA, E.; MOLKE, K. L.; CORREA, A. M.; HO, L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. **Am J Gastroenterol**, v. 99, n. 5, p. 844–850, 2004.

AGARWAL B., CORREA A. M , HO L. Pancreatic carcinoma based on tumor size. *Pancreas*, Jan; 36(1): e15-20, 2008.

ARDENGH, J. C.; LOPES, C. V.; LIMA, L. F. P. de; OLIVEIRA, J. R. de; VENCO, F.; SANTO, G. C.; MÓDENA, J. L. P. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. **World J Gastroenterol**, v. 13, n. 22, p. 3112-3116, 14 jun. 2007.

ASGE-AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. Guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 54, n. 6, p. 811, 2001.

BARDALES, R. H.; STELOW, E. B.; MALLERY, S.; LAI, R.; STANLEY, M. W. Review of endoscopic ultrasound-guided fine-needle diagnostic. **Cytopathology**, v. 34, n. 2, p. 140-175, 2007.

BHUTANI, M. S.; HAWES, R. H.; HOFFMAN, B. J. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. **Gastrointest Endosc**, v. 45, n. 6, p. 474–479, 1997.

BINMOELLER, K. F.; THUL, R.; RATHOD, V. et al. Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. **Gastrointest Endosc**, v. 47, p. 121, 1998.

CHANG, K. J.; NGUYEN, P.; ERICKSON, R. A.; DURBIN, T.E.; KATZ, K.D. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. **Gastrointest Endosc**, v. 5, p. 87-93, 1997.

CHAYA, C.; NEALON, W. H.; BHUTANI, M. S. EUS or percutaneous CT/US-guided FNA for suspected pancreatic cancer: when tissue is the issue. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 63, n. 7, 2006.

DEL CHIARO, M.; ZERBI, A.; FALCONI, M.; BERTACCA, L.; POLESE, M.; SARTORI, N.; BOGGI, U.; CASARI, G.; LONGONI, B. M.; SALVIA R; CALIGO, M. A.; DI CARLO, V; PEDERZOLI, P.; PRESCIUTTINI, S.; MOSCA, F. Câncer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Pancreatology**, v.7, p. 459-469, 2007.

DEWITT, J.; DEVEREAUX, B.; CHRISWELL, M. et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. **Ann Intern Méd**, v. 141, n. 10, p. 753-763, p. 2004.

DiMAGNO, E. P.; BUXTON, J. L.; REGAN, P. T.; HATTERY, R. R; WILSON, D. A.; SUAREZ, J. R.; GREEN, P. S. Ultrasonic endoscope. **Lancet**, v. 1, n. 8169, p. 629-631, 1980.

DRAK ALSIBAI, K.; DENIS, B.; BOTTLAENDER, J.; KLEINCLAUS, I.; STRAUB, P.; FABRE, M. Impact of cytopathologist expert on diagnosis and treatment of pancreatic lesions in current clinical practice: a series of 106 endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirations. **Cytopathology**, v. 17, p. 18–26, 2006.

ELOUBEIDI, M. A.; CHEN, V. K.; ELTOUM, I. A.; JHALA, D.; CHHIENG, D. C.; 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**, v. 12, n. 98, p. 2663-2668, 2003.

ELOUBEIDI M. A., VARADARAJULU S., DESAI S., SHIRLEY R., HESLIN M. J., MEHRA M., ARNOLETTI J. P., ELTOUM I., WILCOX C. M., VICKERS S. M. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine guided fine needle

aspiration in suspected pancreatic cancer. *J Gastrointest* 2007 Jul;11(7): 813-9.
Surg. preoperative endoscopic ultrasound.

ELOUBEIDI M. A., VARADARAJULU S., DESAI S., WILCOX C. M. Value of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008. Apr. 23(4): 567-70.

ERICKSON, R. A.; SAYAGE-RABIE, L.; BEISSNER, R. S. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. **Gastrointest Endosc**, v. 51, n. 2, p. 184–190, 2000.

GIOVANNUCCI, F; MICHAUD, D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. **Gastroenterology**., v. 5, p. 2208-2225, 2007.

GRESS, F.; GOTTLIEB, K.; SHERMAN, S.; LEHMAN, G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. **Ann. Intern. Med.**, v. 6, n. 134, p. 459-464, 2001.

HISANAGA, K; HISANAGA, A.; NAGATA, K.; ICHIE, Y.; High speed rotating scanner for transgastric sonography. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 135, p.627-629, 1980.

HO J. M., DARCY S. J., EYSSELEIN V. E., VENEGAS R., FRENCH S. W., STABILE B.E. Evolution of fine needle aspiration cytology in the accurate diagnosis of pancreatic neoplasms. *Am Surg*. 2007 Oct; 73(10): 941-4.

HUNT, G. C.; FAIGEL, D. O. Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: A review. **Gastrointest Endosc**, v. 55, p. 232, 2002.

INCA. **Incidência de câncer no Brasil**: estimativa 2008. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>>. Acesso em: 5 jan. 2008.

JASON, B.; KLAPMAN, M. D.; KENNETH, J.; CHANG, M. D.; JOHN, G.; LEE, M. D.; PHUONG NGUYEN, M. D. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. **Am J Gastroenterol**, v. 100, p. 2658–2661, 2005.

JHALA N. C., ELTOUM I. A., ELOUBEIDI M. A., MEARA R., CHHIENG D. C., CROWE D. R., JHALA D. Providing on-site diagnosis of malignancy on endoscopic-ultrasound-guided Ann Diagn Pathol. Jun;11(3):176-81, 2007

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; MURRAY, T.; XU, J.; THUN, M. J. Cancer statistics. **CA Cancer J Clin**, v. 57, p. 43-66, 2007.

LEBLANC, J. K.; CIACCIA, D.; AL-ASSI, M. T. et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. **Gastrointest Endosc**, v. 59, n. 4, p. 475–481, 2004.

LEE, J. G. Brush cytology and the diagnosis of pancreaticobiliary malignancy during ERCP. **Gastrointest Endosc**. v. 1, n. 63, p. 78-80, 2006.

LEVY, M. J.; WIERSEMA, M. J. Pancreatic neoplasms. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, v. 15, n. 1, p. 117–142, 2005.

LEVY, M. J.; WIERSEMA, M. J. EUS–guided Trucut biopsy. **Gastrointest Endosc**,; v. 62, p. 417±426, 2005.

MALUF, F. F.; SAKAI, P.; ISHIOKA, S. Estado atual da ecoendoscopia. **G.E.D.**, v. 17, p. 22-26, 1998.

MALUF FILHO, F.; KUMAR, A.; GERHARD, R.; KUBRUSLY, M. L.; SAKAI, P.; HONDO, F. Y.; MATUGUMA, S.; ARTIFON, E. L. A.; CUNHA, J. E. M.; MACHADO, M. C. C.; ISHIOKA, S.; FORERO, E. Kras mutation analysis of fine needle aspirate under EUS guidance facilitates risk stratification of pancreatic mass. **Journal of Clinical Gastroenterology**, press, 2007.

MICHALANY, J. **Técnica histological em anatomia patológica**. São Paulo: Michalany, 1998. 295p.

MULLER, M. F.; MEYENBERGER, C.; BERTSCHINGER, P. et al. Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. **Radiology**, v. 190, p. 745, 1994.

ORNELLAS, L. C.; SANTOS, G. D. A. C.; NAKAO, F. S.; FERRARI, A. P. Comparison between endoscopic brush cytology performed before and after biliary stricture dilation for cancer detection. **Arq Gastroenterol**. v.1, n.43, p. 20-3, 2006.

PAQUIN, S. C.; CHUA, T. S.; TESSIER, G.; GARIEPY, G.; RAYMOND, G.; BOURDAGES, R. A first report of tumor seeding by EUS-FNA. **Gastrointest Endosc.**, v. 56, p. 235, 2004.

SORIANO, A.; CASTELLS, A.; AYUSO, C. et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. **Am J Gastroenterol**, v. 99, p. 492-501, 2004.

STORCH I. M., SUSSMAN D. A., JORDA M., RIBEIRO A. Evaluation of fine needle aspiration vs. fine needle capillary sampling on specimen quality and diagnostic accuracy in endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Acta Cytol.* 2007. Nov-Dec; 51(6): 837-42.

STROHM, W. D.; PHILLIP, J.; HAGENMULLER, F.; CLASSEN, M. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope. **Endoscopy**, v. 12, p. 241-244, 1980.

VILMANN, P.; JACOBSEN, G. K.; HENRIKSEN, F. W.; HANCKE, S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. **Gastrointest Endosc.**, v. 38, p.172-173, 1992.

WAKATSUKI, T.; IRISAWA, A.; BHUTANI, M. S.; HIKICHI, T.; SHIBUKAWA, G.; TAKAGI, T.; YAMAMOTO, G.; TAKAHASHI, Y.; YAMADA, Y.; WATANABE, K.; OBARA, K.; SUZUKI, T.; SATO, Y. Comparative study of diagnostic value of cytologic sampling by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration and that by endoscopic retrograde pancreatography for the management of pancreatic mass without biliary stricture. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 11, p. 1707-1711, 2005.

WIERSEMA, M. J. Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma. **Pancreatology**, v. 1, n. 6, p. 625–632, 2001.

WILCOX, H. B.; ZIELINSKI, J. M. Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity. **Am J Epidemiol.**, v.15, p.479-89, 2007.

WITTMANN, J.; KOCJAN, G.; SGOUROS, S..N.; DEHERAGODA, M.; PEREIRA, S. P. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: A prospective study. **Cytopathology**, v. 17, p. 27–33, 2006.

RG	Nome	Sexo	Idade	Tamanho da massa (cm)	Localização da massa	Positividade
13704942k	M.A.C.	F	59	3	CABEÇA	inconclusivo
13730159B	Z.G.	F	77	2,1	CABEÇA	inconclusivo
1069051104	A.G.F.S.	F	38	5	CABEÇA	inconclusivo
13767493H	A.C.C.	M	55		CABEÇA	inconclusivo
13761358E	A.E.S.	M	66	6	CABEÇA	inconclusivo
13683228C	L.L.S.	F	53	2,5	CAUDA	inconclusivo
13761648G	P.D.	M	70	2	COLO	inconclusivo
55384919J	A.C.	M	73	4	CABEÇA	inconclusivo
13660196D	G.M.S.	M	50	5	COLO	inconclusivo
13662022A	J.A.P.	M	68	5	CABECA	inconclusivo
2958914	L.B.M.	M	60	1,5	UNCINADO	inconclusivo
13685266E	M.C.C.F.	F	55	1,1	CABEÇA	inconclusivo
13672380K	S.M.B.	M	72	6	CORPO	inconclusivo
1069051104	A.G.F.S.	F	38	2,9	CABEÇA	inconclusivo
1069051104	A.G.F.S.	F	37	5,1	CABEÇA	inconclusivo
13622431G	A.C.B.A.	F	19	0,7	CORPO	inconclusivo
13755434H	D.F.S.	M	61	3,9	CABEÇA	inconclusivo
13755812K	I.S.C.	F	72	2,4	CABEÇA	inconclusivo
4070756I	I.G.V.	F	43	1	CABEÇA	inconclusivo
13760539G	J.M.V.D.	M	50	5	CORPO	inconclusivo
2417444D	J.G.O.	M	67	2	CABEÇA	inconclusivo
55342005J	L.B.A.	F	79	1,8	CABEÇA	inconclusivo
13755304J	N.A.A.	F	60	2,5	CORPO	inconclusivo
3064249A	Y.B.F.	F	59	3,8	CABEÇA	inconclusivo
3330218F	A.C.G.	F	68	4,5	CABECA	inconclusivo
1998268	D.J.	M	58	3,6	CABEÇA	inconclusivo
1974920	I.S.	F	44	2,5	CABEÇA	inconclusivo
13728969J	R.A.S.	F	31	2	CABEÇA	inconclusivo
3265211J	A.A.S.	M	81	1,2	CABEÇA	inconclusivo
1069086852	J.B.P.	F	57	1,6	CORPO	inconclusivo
55342005J	L.B.A.	F	79	1,8	CABEÇA	inconclusivo
1069000385	M.A.A.	F	53	6	CABEÇA	inconclusivo
5331770J	P.R.V.R.	F	16	2	CABEÇA	inconclusivo
3179189J	V.H.F.	F	71	1,5	CABEÇA	inconclusivo
13755434H	D.F.S.	M	62	3,5	CABEÇA	inconclusivo
7032304J	A.B.S.	M	52	3	CABEÇA	inconclusivo
7032304J	A.B.S.	M	52	1,3	CABEÇA	inconclusivo
1069027190	P.S.	M	65	2,1	CORPO	inconclusivo
13684857J	R.F.V.	F	45	3,5	CABECA	inconclusivo
13753559C	L.G.S.	F	87	4,5	CABEÇA	inconclusivo
13760408J	M.J.F.	F	70	2,6	CABEÇA	inconclusivo
13647591C	N.O.K.	M	76	1,8	CABEÇA	inconclusivo
3228339A	O.D.	F	71	0,4	CORPO	inconclusivo
13653226A	A.G.S.	M	38	4	CABEÇA	inconclusivo
13712233A	J.B.S.	M	56	5,5	CABECA	indeterminado
13517358H	M.E.L.A.	F	69	2,5	CORPO	indeterminado
2336068J	M.G.C.	F	81		CABEÇA	indeterminado
137320221B	I.B.R.	F	64	3,5	CORPO	indeterminado

13679422J	M.S.S.	F	56	4,8	CABEÇA	indeterminado
13727556D	M.C.C.	F	80	4	CABEÇA	indeterminado
1079046222	M.C.C.G.	F	64	3,4	CABEÇA	indeterminado
13756447H	S.E.G.	M	50	5	CABEÇA	indeterminado
13770160F	M.J.O.	M	78	2,9	CABEÇA	indeterminado
13748374B	M.A.C.S.	F	73	1,2	CAUDA	indeterminado
13716690E	B.C.	M	66	3	CABEÇA	indeterminado
13756447H	A.F.G.	F	55	1	CORPO	negativo
9073219	C.C.S.	M	63	2	CABEÇA	negativo
13755028A	N.S.M.	M	67	5	UNCINADO	negativo
13760346D	G.L.A.	F	70	1,6	CORPO	negativo
1079057980	J.B.N.	M	42	3,2	CABEÇA	negativo
13540795K	J.C.L.	M	68	3,2	CABEÇA	negativo
13723500A	J.C.S.	M	51	1,2	CAUDA	negativo
3265211J	A.A.S.	M	81	1,2	UNCINADO	negativo
13719851D	L.L.S.	M	46	2,5	COLO	negativo
137777458I	S.F.A.	F	53	0,8	CORPO	negativo
3303828D	J.C.J.	M	55	4	CABEÇA	negativo
77069827E	A.A.P.	M	45	1	CABEÇA	negativo
1069016029	M.B.B.	F	59		CABEÇA	negativo
13675244H	A.D.S.	M	66	4,5	CABEÇA	negativo
13721418D	H.G.C.	F	79	2	COLO	negativo
13689930E	H.M.J.	F	73	0,8	COLO	negativo
3242907	J.I.O.	M	68	4,5	CABEÇA	negativo
13654690I	M.R.R.	F	29	2,3	CABEÇA	negativo
13654690I	M.R.R.	F	29	1,6	CABEÇA	negativo
13780226B	N.A.P.O.	F	54	4	CABEÇA	negativo
5233142E	R.N.D.	F	65	4	CABEÇA	negativo
13707844I	C.R.M.	M	45	3	CABEÇA	negativo
1998268	D.J.	M	58	3,8	CABEÇA	negativo
13663507J	M.J.B.S.	F	57	3,3	CABEÇA	negativo
1960904	A.R.F.M.	M		0,7	CAUDA	negativo
13696063E	C.A.R.S.	F	47	0,7	CABEÇA	negativo
13712233A	J.B.S.	M	56	3,6	CABEÇA	positivo
13722250C	J.B.G.O.	M	68	0,7	COLO	positivo
13620114J	O.F.	M	73	3,5	CABEÇA	positivo
13682929A	A.P.O.	M	46	3,2	CABEÇA	positivo
13682036D	E.O.	M	55	6	CORPO	positivo
13684059G	F.N.O.	F	66	5	CABEÇA	positivo
13662022A	J.A.P.	M	68	3,8	CABEÇA	positivo
13694700H	J.C.C.	M	59	3,6	CABEÇA	positivo
13716121A	J.F.S.	F	38	2,5	CORPO	positivo
13716121A	J.F.S.	F	38	3	CABEÇA	positivo
5078972F	L.P.M.	M	75	5	CABEÇA	positivo
13692290K	M.A.M.	F	55	4,9	CABEÇA	positivo
13712526K	M.B.M.	F	80	4	CABEÇA	positivo
13672380K	S.M.B.	M	72	3,8	CABEÇA	positivo
1998268	D.J.	M	58	4,9	CABEÇA	positivo
1973192	D.S.C.	F	52	4,9	CABEÇA	positivo
13633037F	L.N.	M	57	3,2	CABEÇA	positivo
13697056K	A.M.F.	M	53	1,7	CORPO	positivo
13713268D	B.C.K.	F	58	3,7	CORPO	positivo

13756691B	A.O.	M	54	5	CABEÇA	positivo
55454394D	C.N.	M	65	5,5	CABEÇA	positivo
9011153	M.T.P.W.	F	49	2	CABEÇA	positivo
13761648G	P.D.	M	70	2	COLO	positivo
13776861B	A.A.S.	M	60	4,2	CABEÇA	positivo
5279730I	D.T.	M	70	3	UNCINADO	positivo
3174535E	E.R.F.	M	31	1,2	CORPO	positivo
13778658G	M.M.O.	M	59	4,3	CORPO	positivo
13752412I	P.H.M.	M	53	3,4	CABEÇA	positivo
13760539G	J.M.V.D.	M	50	4	CORPO	positivo
3146508H	C.A.P.	M	64	1,5	CAUDA	positivo
2691249H	C.A.L.B.	F	58	3,3	CABEÇA	positivo
13758358I	J.C.	M	62		CORPO	positivo
13787942C	J.G.	M	54	3,2	CABEÇA	positivo
13793518C	J.L.S.	M	62	4	CORPO	positivo
13768874C	N.F.C.M.	F	65	4,5	CABEÇA	positivo
13775108B	C.Y.A.	M	52		CORPO	positivo
13747232C	C.V.S.	M	65	3,4	CABEÇA	positivo
13791536I	J.F.S.	M	52	5,3	CABEÇA	positivo
2506499J	H.B.	M	55	0,6	CORPO	positivo
1200690771	M.G.H.	F	83	3	COLO	positivo
1079047523	N.O.	M	62		CORPO	positivo
44102700K	E.K.	M	65	5	CABEÇA	suspeito
13786829K	H.A.Z.S.	F	71	1,3	CABEÇA	suspeito
13787749D	S.C.S.	F	54	4	CABEÇA	suspeito
13758072J	D.B.C.	F	70	3,5	CAUDA	suspeito
5040973H	M.M.	M	66	3,5	CABEÇA	suspeito
55384919J	A.C.	M	73	3,8	CABEÇA	suspeito
13713128I	B.O.	M	65	3,6	CABEÇA	suspeito
13692736A	A.C.S.	M	37	3,5	CABEÇA	suspeito
13660196D	G.M.S.	M	50	5,1	CORPO	suspeito
13692290K	M.A.M.	F	55	2,9	CABEÇA	suspeito
13717539B	M.S.	M	73	4	CABEÇA	suspeito
13707844I	C.R.M.	M	45	3,9	CABEÇA	suspeito
13706909F	C.L.F.	M	52	3,8	CORPO	suspeito
13717671E	L.M.C.S.	F	73	4	CABEÇA	suspeito
13688063A	A.E.S.	F	59	3,5	CABEÇA	suspeito
5204107C	L.F.	M	61	3	CABEÇA	suspeito

RG	Microfragmento	Citológico	Positividade cirúrgica	Linf peripancreáticos
13704942k	S	S		S
13730159B	S	S		N
1069051104	S	S		S
13767493H	S	S	POSITIVO	N
13761358E	S	S		S
13683228C	S	S		N
13761648G	S	S		N
55384919J	S	S		S
13660196D	S	S		N
13662022A	N	N		S
2958914	S	S		N
13685266E	S	S		N
13672380K	S	S		S
1069051104	S	S		S
1069051104	S	S		S
13622431G	S	S		N
13755434H	S	S		N
13755812K	S	S		S
4070756I	S	S		N
13760539G	S	S		N
2417444D	S	S		N
55342005J	S	S		S
13755304J	S	S		N
3064249A	S	S		S
3330218F	S	S		S
1998268	S	S		S
1974920	S	S		S
13728969J	S	S		N
3265211J	N	S		N
1069086852	S	S		N
55342005J	S	S		S
1069000385	S	S		N
5331770J	S	S		N
3179189J	S	S		N
13755434H	S	S		S
7032304J	N	N	NEGATIVO	N
7032304J	S	S		N
1069027190	S	S		N
13684857J	N	S	NEGATIVO	N
13753559C	S	S		N
13760408J	S	S	POSITIVO	N
13647591C	S	S		N
3228339A	S	S		N
13653226A	N	N		N
13712233A	S	S		S
13517358H	S	S		N
2336068J	S	S		N
137320221B	S	S		N
13679422J	S	S		N

13727556D	S	S	S
1079046222	S	S	N
13756447H	S	S	N
13770160F	N	S	N
13748374B	S	S	POSITIVO
13716690E	S	S	S
13756447H	N	N	N
9073219	S	S	N
13755028A	S	S	N
13760346D	S	S	N
1079057980	S	S	N
13540795K	S	S	N
13723500A	S	S	POSITIVO
3265211J	N	S	N
13719851D	S	S	S
137777458I	S	S	N
3303828D	S	S	S
77069827E	S	S	POSITIVO
1069016029	S	S	N
13675244H	N	N	N
13721418D	N	S	N
13689930E	S	S	N
3242907	S	S	S
13654690I	N	S	N
13654690I	S	S	N
13780226B	N	S	N
5233142E	S	S	S
13707844I	S	S	N
1998268	S	S	S
13663507J	S	S	POSITIVO
1960904	S	S	POSITIVO
13696063E	N	S	N
13712233A	S	S	N
13722250C	S	S	N
13620114J	S	S	POSITIVO
13682929A	S	S	S
13682036D	S	S	S
13684059G	S	S	S
13662022A	S	S	S
13694700H	S	S	POSITIVO
13716121A	S	S	POSITIVO
13716121A	S	S	S
5078972F	S	S	S
13692290K	S	S	S
13712526K	S	S	N
13672380K	S	S	S
1998268	S	S	S
1973192	S	S	S
13633037F	S	S	POSITIVO
13697056K	S	S	POSITIVO
13713268D	S	S	S
13756691B	S	S	S

55454394D	S	S	N
9011153	S	S	N
13761648G	S	S	N
13776861B	S	S	S
5279730I	S	S	N
3174535E	S	S	POSITIVO
13778658G	S	S	S
13752412I	S	S	POSITIVO
13760539G	S	S	N
3146508H	S	S	N
2691249H	S	S	N
13758358I	S	S	N
13787942C	S	S	N
13793518C	S	S	N
13768874C	S	S	N
13775108B	S	S	N
13747232C	S	S	S
13791536I	S	S	N
2506499J	S	S	N
1200690771	S	S	N
1079047523	S	S	S
44102700K	S	S	N
13786829K	S	S	N
13787749D	S	S	S
13758072J	S	S	S
5040973H	S	S	N
55384919J	S	S	S
13713128I	S	S	POSITIVO
13692736A	S	S	N
13660196D	S	S	N
13692290K	S	S	N
13717539B	S	S	S
13707844I	S	S	S
13706909F	S	S	S
13717671E	S	S	S
13688063A	S	S	N
5204107C	S	S	S

RG	Linf tronco celíaco	Ecoendoscopista	N punções
13704942k	N	C	4
13730159B	N	C	2
1069051104	N	C	
13767493H	N	C	
13761358E	S	C	
13683228C	N	C	
13761648G	N	C	
55384919J	S	B	2
13660196D	N	B	2
13662022A	S	B	1
2958914	N	B	2
13685266E	N	B	2
13672380K	S	B	3
1069051104	N	B	
1069051104	N	B	
13622431G	N	B	
13755434H	N	B	
13755812K	N	B	
4070756I	N	B	
13760539G	N	B	
2417444D	N	B	
55342005J	N	B	
13755304J	N	B	3
3064249A	S	B	
3330218F	N	A	2
1998268	S	A	3
1974920	S	A	1
13728969J	N	A	4
3265211J	N	A	
1069086852	N	A	
55342005J	N	A	
1069000385	N	A	2
5331770J	N	A	
3179189J	N	A	3
13755434H	S	A	3
7032304J	N	D	3
7032304J	N	D	2
1069027190	N	D	2
13684857J	N	D	3
13753559C	N	D	
13760408J	N	D	
13647591C	N	D	
3228339A	N	D	
13653226A	N		2
13712233A	S	C	2
13517358H	N	C	
2336068J	N	C	
137320221B	N	B	4
13679422J	S	B	1

13727556D	N	A	4
1079046222	N	A	2
13756447H	N	A	
13770160F	N	D	
13748374B	N	D	4
13716690E	N		2
13756447H	N	C	
9073219	N	C	
13755028A	N	C	
13760346D	N	B	
1079057980	N	B	
13540795K	N	B	3
13723500A	N	B	
3265211J	N	A	
13719851D	N	A	3
137777458I	N	A	1
3303828D	S	A	4
77069827E	N	D	
1069016029	N	D	
13675244H	N	C	2
13721418D	N	C	1
13689930E	N	B	2
3242907	S	B	3
13654690I	N	B	4
13654690I	N	B	1
13780226B	N	B	3
5233142E	S	B	2
13707844I	N	A	2
1998268	N	A	2
13663507J	N	D	2
1960904	N		3
13696063E	N		2
13712233A	N	C	4
13722250C	N	C	3
13620114J	N	C	2
13682929A	N	B	4
13682036D	S	B	3
13684059G	S	B	1
13662022A	S	B	2
13694700H	S	B	2
13716121A	N	B	3
13716121A	N	B	2
5078972F	S	B	1
13692290K	S	B	2
13712526K	N	B	4
13672380K	S	B	2
1998268	N	A	2
1973192	S	D	2
13633037F	N	D	3
13697056K	N		3
13713268D	N		4
13756691B	N	C	

55454394D	N	C	
9011153	N	C	
13761648G	N	C	
13776861B	S	B	
5279730I	S	B	
3174535E	N	B	
13778658G	S	B	
13752412I	N	B	
13760539G	N	A	4
3146508H	N	A	
2691249H	N	A	
13758358I	N	A	
13787942C	N	A	3
13793518C	N	A	3
13768874C	N	A	5
13775108B	N	A	
13747232C	S	A	
13791536I	N	A	3
2506499J	N	D	
1200690771	N		
1079047523	N		
44102700K	N	C	
13786829K	N	C	
13787749D	N	C	
13758072J	N	B	
5040973H	N	B	
55384919J	N	C	2
13713128I	N	C	2
13692736A	N	B	2
13660196D	S	B	4
13692290K	N	B	4
13717539B	N	B	2
13707844I	S	A	3
13706909F	N	A	4
13717671E	N	A	2
13688063A	N	D	2
5204107C	N	D	3