

Lesões císticas pancreáticas

Março de 2019



A Resource Sensitive Solution

Equipe de revisão da WGO

Juan Malagelada (Coordenador, Espanha), **Nalini Guda** (Co-Coordenador, EUA), Khean-Lee Goh (Malásia), Thilo Hackert (Alemanha), Peter Layer (Alemanha), Xavier Molero (Espanha), Stephen Pandol (EUA), Masao Tanaka (Japão), Muhammed Umar (Paquistão), **Anton LeMair** (Países Baixos)

Conteúdo

Conteúdo	2
Lista de tabelas.....	2
Lista de figuras	3
1 Cascatas e pontos chave de diagnóstico e tratamento	4
1.1 Pontos chave e declarações principais da prática	4
1.2 Cascatas da WGO para as lesões císticas pancreáticas	4
2 Introdução	5
2.1 Alcance e objetivos	5
2.2 Definições.....	5
3 Lesões císticas pancreáticas	5
3.1 Classificação das lesões císticas pancreáticas	7
3.2 Neoplasia intraepitelial pancreática (NIPan).....	8
3.3 Diagnóstico diferencial dos cistos pancreáticos	8
4 Apresentação clínica	9
5 Avaliação das lesões císticas	10
5.1 Introdução.....	100
5.2 Opções para a abordagem diagnóstica	11
5.2.1 Exames laboratoriais	11
5.2.2 Exames imagiológicos	11
5.2.3 Biopsias—análises de líquido do cisto	12
6 Avaliação, tratamento, acompanhamento	133
6.1 Fatores de risco de malignização	133
6.1.1 Indicações para avaliação com especialista.....	144
6.2 Vigilância.....	155
6.3 Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)	166
7 Apêndice	177
7.1 Abreviaturas	177
7.2 Relatórios de conflitos de interesses dos autores.....	188
7.3 Diretrizes publicadas	188
7.3.1 Diretrizes internacionais.....	18
7.3.2 Diretrizes regionais e outras.....	19
7.4 Referências.....	200

Lista de tabelas

Tabela 1 Características clínicas das lesões císticas pancreáticas.....	6
Tabela 2 Classificação histológica revisada da OMS das neoplasias císticas pancreáticas	8
Tabela 3 Tipos de cistos e possíveis apresentações clínicas	9
Tabela 4 Indicações para USE.....	122
Tabela 5 Análise do líquido cístico	133
Tabela 6 Diferenciação dos cistos pancreáticos em relação com o grau de risco de malignidade	144
Tabela 7 Estigmas de alto risco e características preocupantes segundo a Associação Internacional de Pancreatologia (IAP).....	144
Tabela 8 Abreviaturas utilizadas nesta diretriz da WGO	177

Lista de figuras

Fig. 1	Algoritmo de vigilância em neoplasias mucinosas papilares intraductais assintomáticas do ducto secundário (NIPM)	166
Fig. 2	Estratégia proposta para avaliação e tratamento de cisto pancreático	177

1 Cascatas e pontos-chave de diagnóstico e tratamento

1.1 Pontos-chave e principais aspectos da aplicação prática

- Uma história detalhada e exame físico cuidadoso do paciente são fundamentais.
- Na aspiração inicial do líquido cístico: realizar testes de antígeno carcinoembrionário (CEA), amilase e citologia.
- Os cistos devem ser avaliados para determinar o risco de malignização ou complicações.
- Em pacientes com cistos **sintomáticos**, cistos maiores que 3 cm, com componentes sólidos ou com dilatação ductal:
 - Realizar ultrassonografia endoscópica (USE) com ou sem aspiração com agulha fina (AAF)* e considerar avaliação cirúrgica.

Em pacientes com cistos com características de **baixo risco**:

- Continuar a vigilância não invasiva no mínimo durante 5 anos, com base em algumas das diretrizes, embora o risco a longo prazo para o desenvolvimento de malignidade não seja muito claro.
- Considerar idade e comorbidades do paciente e continuar a vigilância segundo o caso até haver melhor evidência para a interrupção definitiva da vigilância e estratificação do risco.
- É preciso considerar as preferências do paciente e sua consciência do risco. Em pacientes com cistos **indeterminados**:
 - Vigilância com análise do líquido cístico e/ou características das imagens.
- Testes moleculares não são feitos rotineiramente pelo seu custo e porque os dados recebidos são limitados, mas são prometedores para o futuro.
- Antes de iniciar qualquer estratégia de vigilância, é necessária uma conversa exaustiva como o paciente sobre os possíveis dilemas respeito do diagnóstico e do tratamento, bem como sobre a carga econômica e emocional dos exames.

* A AAF não pode ser realizada se a lesão estiver no corpo pancreático ou na cauda se houver qualquer preocupação com malignidade, devido ao risco de disseminação ao longo do trajeto da AAF que não pode ser abordada pela cirurgia subsequente. Em pacientes com lesões no corpo ou na cauda, o estômago não é removido, enquanto naqueles com lesões na cabeça pancreática, o duodeno é removido na cirurgia.

1.2 Cascatas da WGO para as lesões císticas pancreáticas

Cascatas da WGO: conjunto hierárquico de opções diagnósticas, terapêuticas e de manejo para lidar com risco e patologia, classificadas segundo os recursos disponíveis.

As diretrizes e cascatas da WGO visam destacar as opções de manejo apropriadas sensíveis ao contexto e aos recursos disponíveis em cada área geográfica, independentemente de ser considerada “em desenvolvimento”, “semidesenvolvida” ou “desenvolvida”. As cascatas da WGO oferecem opções que não dependem necessariamente apenas da disponibilidade de recursos; podem, por exemplo, incluir também os fatores de custo e benefício, preferências do paciente bem como a disponibilidade de equipamentos, habilidades e experiência.

A maioria dos cistos incidentais assintomáticos são diagnosticados em países com recursos disponíveis quando a imagem está sendo realizada para avaliar sintomas não necessariamente relacionados à doença pancreática. Para a região asiática do Pacífico, por exemplo, dois artigos recentes da Coreia e do Japão, ambos os países ricos, relatam taxas de incidência de cistos assintomáticos de 2,2% e 3,5% [1,2]. Em países de baixos recursos, a maioria dos diagnósticos é estabelecida no momento da cirurgia ou da autópsia.

Por conseguinte, os autores desta diretriz optaram por não utilizar o padrão convencional em “cascata”, mas sim por fazer recomendações com base na evidência atual. Entendemos que todos os recursos não estão disponíveis em todos os lugares, e uma decisão consciente deve ser tomada em conversa com o paciente sobre o risco de malignidade, recursos disponíveis e custo.

2 Introdução

2.1 Alcance e objetivos

Esta diretriz visa fornecer aos médicos de todo o mundo uma abordagem sensata e atualizada para o manejo das lesões císticas pancreáticas. Uma vez que os recursos diagnósticos e terapêuticos pertinentes não estão uniformemente disponíveis em diferentes áreas do mundo, estas orientações devem ser utilizadas conforme adequado, considerando os recursos locais e as preferências dos pacientes.

2.2 Definições

“Lesões císticas pancreáticas” é uma designação convencional de uma lesão bem definida no pâncreas com conteúdo líquido. A maioria das lesões pequenas são detectadas incidentalmente quando o rastreamento é realizado para avaliação de indicações ou sintomas não relacionados com o pâncreas. A etiologia dos cistos pancreáticos é variável; podem ser inflamatórios ou pós-traumáticos, ou podem não ter etiologia conhecida. Apesar da maioria das lesões pequenas serem benignas, algumas lesões podem levar à malignidade e, portanto, à necessidade de mais estudos, vigilância e decisões terapêuticas. Por isso, é preciso obter uma boa anamnese do paciente e avaliar a natureza da lesão através de pesquisas adequadas, se necessário, a fim de avaliar o risco de malignização. Uma vez que as lesões potencialmente malignas não podem ser distinguidas de forma fiável das lesões benignas, com base apenas nas características clínicas e morfológicas, pode ser necessária uma avaliação e/ou vigilância adicionais.

As *lesões císticas pré-malignas* do pâncreas incluem neoplasias císticas mucinosas (NCM) e neoplasias mucinosas papilares intraductais (NMPI). Como indicado acima, algumas lesões císticas pancreáticas podem evoluir para adenocarcinoma do pâncreas [3].

Como o *adenocarcinoma ductal pancreático* (ADP) e os *tumores pseudopapilares* raramente se apresentam como lesões císticas, eles não são abrangidos pela presente diretriz.

Os *pseudocistos pancreáticos* (que não têm epitélio) ocorrem geralmente em pacientes com história de pancreatite ou traumatismo. Os pseudocistos são benignos e muitas vezes regredem espontaneamente sem necessidade de intervenção, a menos que sejam sintomáticos; eles também não são objeto desta diretriz. No entanto, é importante garantir que a lesão seja de fato um pseudocisto e não um verdadeiro cisto pancreático. Embora o tratamento de lesões benignas ou obviamente malignas seja menos ambíguo, o melhor tratamento para lesões de risco indeterminado ou de risco médio é pouco claro, e estas diretrizes esperam fornecer orientação sobre a terapia e manejo adequados.

3 Lesões císticas pancreáticas

Os cistos pancreáticos são frequentemente assintomáticos; são muitas vezes benignos, mas alguns têm potencial maligno.

As *lesões císticas pancreáticas* podem ser classificadas como:

- *Cistos benignos* – p.ex., cistos simples, pseudocistos e neoplasias císticas serosas (NCS)
- *Cistos com potencial maligno*, p.ex., neoplasias císticas pancreáticas (NCP) como neoplasias císticas mucinosas (NCM) e neoplasias mucinosas papilares intraductais (NMPI)
- *Cistos malignos* - cistos neoplásicos, como adenocarcinomas pancreáticos com degeneração cística e tumores pancreáticos neuroendócrinos císticos

As *neoplasias císticas pancreáticas* podem ter potencial maligno, incluindo NCM e NMPI. Alternativamente, elas podem não ter potencial maligno; estas incluem neoplasias císticas

serosas (NCS). As lesões císticas benignas podem ser tratadas de forma conservadora, enquanto aquelas com potencial maligno significativo precisam de intervenção cirúrgica [4].

Tabela 1 Características clínicas das lesões císticas pancreáticas

Tipo de cisto pancreático, características clínicas	Idade habitual de apresentação inicial	Localização habitual no pâncreas	Taxa de malignidade*
Neoplasia cística mucinosa — Produz mucina — Mais comum em mulheres (> 95% mulheres). — Não comunicada/ocasionalmente com o ducto — O estroma do tipo ovárico é diagnóstico	40–60 anos	Corpo e cauda	10–17%
Cistoadenoma seroso — Predomina em mulheres (aprox. 75% mulheres) — Benigno, crescimento lento — Raramente comunicado com o ducto — A variante microcística pode ter aspecto alveolar e cicatriz central; na imagem, a variante macrocística é semelhante às lesões mucinosas — Múltiplo na síndrome de von Hippel-Lindau	50–70 anos	Qualquer lugar (50% corpo/cauda)	< 1%
Tumor sólido pseudopapilar — Pouco frequente — Predomina em mulheres (> 80%) — Comportamento mais benigno — Raramente comunicado com o ducto — Características morfológicas: lesão grande, sólida e cística mista	20–40 anos	Qualquer lugar	8–20%
Neoplasia neuroendócrina cística — A maioria não são funcionais — Menos propensas à metástase — Pode estar associada com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) — Os tumores neuroendócrinos (TNE) tendem a ser maiores se forem císticos e menores se forem sólidos			6–31%
Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)†	60–70 anos	Principalmente cabeça	

Tipo de cisto pancreático, características clínicas	Idade habitual de apresentação inicial	Localização habitual no pâncreas	Taxa de malignidade*
—Normalmente se apresenta em comunicação com os ductos			
— Tipo ducto secundário (DS): dilatação de um ou vários ductos secundários ≥ 10 mm, comunicação com o ducto pancreático principal; diâmetro do ducto pancreático principal < 5 mm. Aprox. 55% em mulheres (se o DS estiver dilatado, mas o diâmetro < 10 mm, definido como “DS dilatado”)	12–47%		
— Tipo ducto principal (DP): diâmetro da dilatação do ducto > 10 mm muito sugestivo de malignidade, e de 5–9 mm raramente sugestivo de malignidade; o paciente pode apresentar pancreatite secundária à obstrução mucinosa do ducto pancreático principal	38–68%		
— Tipo misto: ducto secundário com o ducto principal dilatado > 5 mm	38–65%		
Outras lesões císticas			
Cisto de retenção —Raramente comunicado com o ducto		Principalmente na cabeça	0%
Pseudocisto —Frequentemente comunicado com o ducto —Mais frequente nos homens ($< 25\%$ mulheres).	40–60 anos	Qualquer lugar (65% corpo/cauda)	0%

* Definido como carcinoma *in situ* e doença invasiva.

† As NMPI-DP e tipos mistos são mais comuns entre os homens, particularmente na Ásia. Até 40% das NMPI-DS (a maioria dos cistos pancreáticos encontrados incidentalmente) são multifocais.

A tabela é baseada principalmente em dados de países ocidentais, que tem impacto nos dados de prevalência “mundial” [5–9].

3.1 Classificação das lesões císticas pancreáticas

A tabela 2 apresenta a classificação histológica dos cistos pancreáticos da Organização Mundial da Saúde (OMS), que também inclui neoplasias sólidas pseudopapilares.

Origem das lesões: relevante para o tratamento das lesões precursoras:

- Progressão de uma neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)
- Progressão de uma neoplasia cística mucinosa (NCM)

Tabela 2 Classificação histológica revisada da OMS das neoplasias císticas pancreáticas

Classe	Grupo	Subgrupos	Tipo
Neoplasia cística serosa (NCS)	1 Cistoadenoma seroso	a adenoma microcístico seroso	Benigno
		b adenoma oligocístico seroso	
	2 Cistoadenocarcinoma seroso		Maligno
Neoplasia cística mucinosa (NCM)	1 Cistoadenoma mucinoso		Benigno
		2 Neoplasia cística mucinosa	
	3 Cistoadenocarcinoma mucinoso	a Não invasivo	Maligno
		b Invasivo	
Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)	1 Neoplasia mucinosa papilar intraductal	a Baixo grau	Borderline
		b Alto grau*	Carcinoma <i>in situ</i>
	2 Carcinoma papilar intraductal mucinoso	a Não invasivo	Maligno
		b Invasivo	
Tumor pseudopapilar sólido	1 Tumor pseudopapilar sólido		Borderline
	2 Carcinoma pseudopapilar sólido		Maligno

* Foi recomendada uma classificação de dois níveis, comparando o baixo grau com o alto grau, para substituir a antiga classificação de três níveis para neoplasia pancreática intraepitelial (NIPan), NMPI e NCM. As antigas categorias NIPan-2 e displasia de grau intermediário NMPI/NCM devem agora ser classificadas como de baixo grau. O termo “alto grau” deve ser reservado somente para o extremo superior do espectro, isto é, a displasia mais avançada. A displasia de alto grau é por vezes referida como “carcinoma *in situ*” [3]. Fontes: [3,10–13].

3.2 Neoplasia intraepitelial pancreática (NIPan)

Muitos concordam que a principal diferença entre a NMPI e a NIPan é o tamanho: as lesões NIPan são microscópicas planas ou papilares que surgem nos pequenos ductos pancreáticos intralobulares; geralmente inferiores a 5 mm de tamanho, formam muito raramente estruturas císticas, e são geralmente indetectáveis em imagens transversais ou em USE. Maire e col. [14] tentaram correlacionar os achados da USE com a histopatologia em uma população selecionada. Quando a lesão é maior que 10 mm, NMPI é o termo preferido, enquanto abaixo de 10 mm o termo “dilatado” é o adequado. As dúvidas têm sido expressas quanto à caracterização histológica das lesões entre 0,5 e 1 cm. Marcadores moleculares, genéticos ou epigenéticos podem ser úteis para diferenciar entre NIPan e NMPI [3,14].

3.3 Diagnóstico diferencial dos cistos pancreáticos

A lista a seguir destaca aparências potencialmente confusas, particularmente comuns, que precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial:

- Pancreatite crônica contra neoplasias mucinosas papilares intraductais
- Pseudocistos pós-pancreatite, contra neoplasias serosas, contra neoplasias císticas mucinosas

- Neoplasias císticas serosas, contra neoplasias mucinosas papilares intraductais de um ducto secundário, contra cistoadenoma de células acinares
- Variantes sólidas de neoplasia cística serosa (NCS), contra um tumor neuroendócrino, contra tumores pseudopapilares sólidos
- Formas císticas de qualquer tumor sólido
- Lesões císticas pancreáticas ou peripancreáticas raras (por exemplo, cistos epiteliais)

4 Apresentação clínica

A maioria dos cistos pancreáticos são *assintomáticos* e são descobertos incidentalmente na imagem de diagnóstico realizada por um sintoma ou razão não relacionada. Em uma minoria de casos, a apresentação inicial pode ser devida a um cisto sintomático manifestando-se como pancreatite aguda, sangramento, icterícia ou massa palpável. Em áreas do mundo nas quais a tecnologia avançada para diagnóstico por imagem não está disponível ou é aplicada com critérios mais restritos, as lesões císticas pancreáticas podem ser descobertas em fase mais tardia, mas isso geralmente implica um tamanho maior ou progressão para neoplasia.

Em pacientes com *cisto sintomático*, a dor é a manifestação mais comum. A dor pode alertar o médico para uma maior probabilidade de malignidade, exceto nos pseudocistos pós-pancreatite, e o risco de malignidade pode estar relacionado com a duração dos sintomas [15,16]. Outros sintomas incluem icterícia, náuseas e vômitos secundários à compressão do estômago, ou obstrução da saída gástrica provocada pela compressão extrínseca do lúmen duodenal.

Pacientes com NCM também podem apresentar dor, tumor abdominal ou perda de peso que pode estar presente há anos antes do diagnóstico [17]. No entanto, a maioria das NCM é descoberta em imagens transversais em pacientes na verdade assintomáticos.

Entrevista paciente: história e antecedentes

- Motivos de consulta
- Parâmetros demográficos
- História familiar e pessoal, incluindo doenças pancreáticas (por exemplo, câncer pancreático, pancreatite, diabetes)
- Consumo de álcool, tabagismo, drogas, medicamentos.
- Índice de massa corporal

Apresentações clínicas potenciais relacionadas a tipos específicos de cisto: deve-se notar que a maioria dos pacientes com cistos pancreáticos são assintomáticos.

Tabela 3 Tipos de cistos e possíveis apresentações clínicas

Tipo de cisto	Apresentações clínicas	
Neoplasia cística serosa (NCS)	Sintomas	- A maioria dos pacientes costuma ser assintomática - Cistos grandes podem estar associados com desconforto abdominal
	Sinais	Cistos grandes: massa palpável.
	Outras características	Cistos grandes: obstrução do ducto biliar, obstrução da saída gástrica
Neoplasia cística mucinosa (NCM)	Sintomas	- A maioria dos pacientes é assintomática - Dor abdominal, dor nas costas
	Sinais	Pode haver uma massa palpável

Tipo de cisto	Apresentações clínicas	
	Outras características	- Pancreatite recorrente, obstrução da saída gástrica - Icterícia e perda de peso são mais frequentes com as lesões malignas
Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)	Sintomas e sinais	- Maiormente assintomático - Alguns pacientes têm sintomas sugestivos de pancreatite crônica, que resultam de obstrução intermitente do ducto pancreático com tampões de muco - As manifestações como dor de costas, icterícia, perda de peso, anorexia, esteatorreia e diabetes pressagiam malignidade
	Outras características	Alguns pacientes têm uma longa história de pancreatite aguda recorrente
Tumor pseudopapilar sólido (TSP)	Sintomas	- Pode apresentar dor abdominal, náuseas, vômitos e perda de peso. - Outros sintomas incluem obstrução da saída gástrica ou obstrução intestinal, anemia, icterícia e pancreatite
	Sinais	Massa palpável (característica de apresentação mais comum em crianças)
Tumores neuroendócrinos (TNE)		- Podem raramente se manifestar como lesões císticas - A maioria é assintomática, mas podem apresentar sintomas ou sinais secundários à produção de hormônios

5 Valoração das lesões císticas

5.1 Introdução

O número crescente de pacientes em todo o mundo com cistos descobertos incidentalmente exige aperfeiçoar as recomendações referentes aos exames imagiológicos necessários [6,8].

A abordagem dos cistos pancreáticos continua a ser problemática, devido à falta de boa informação sobre a história natural da entidade, poucos estudos publicados com dados de acompanhamento a longo prazo e possível viés, uma vez que a maioria dos relatórios são de centros especializados no tratamento de distúrbios pancreatobiliares.

- Em geral, pacientes com lesões menores (<2 cm) são menos propensos a apresentarem sintomas, e a lesão é frequentemente descoberta incidentalmente.
- Geralmente, lesões císticas menores são menos propensas a apresentar características radiográficas sugestivas de malignidade (por exemplo, componentes sólidos ou dilatação ductal) do que cistos maiores (> 3 cm).
- A prevalência de cistos pancreáticos aumenta com a idade, em parte devido ao aumento da vigilância radiográfica geralmente realizada em pacientes idosos com comorbidades mais frequentes (como história pessoal de neoplasias malignas). Na maioria dos casos, as lesões císticas são detectadas incidentalmente quando uma tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são realizadas por outras razões.
- Em 95% dos casos, o espectro de neoplasias císticas inclui neoplasia papilar mucinosa intraductal (NMPI), neoplasia cística mucinosa (NCM), neoplasia cística serosa e neoplasia sólida pseudopapilar pancreática (NSPP).

- O risco de malignidade varia de 0% para mais de 60%. Os procedimentos diagnósticos, portanto, visam distinguir entre lesões císticas neoplásicas e císticas não neoplásicas, e entre lesões serosas e mucinosas, porque têm diferentes potenciais de malignização.
- Um diagnóstico preciso é indispensável para que a vigilância ou a estratégia terapêutica possam ser adaptadas em conformidade. Isso pode ser fornecido por uma análise dos dados de imagem junto com medições bioquímicas de líquido cístico e características clínicas.
- A ressecção pancreática deve ser evitada em pacientes nos quais existe baixa probabilidade de malignidade ou malignização [6,18,19].

As tecnologias em evolução, tais como análise molecular (marcadores moleculares, testes genéticos) com resultados de teste de primeira linha (citologia, imagiologia e química de fluidos) podem ser mais precisas na determinação do potencial maligno dos cistos pancreáticos do que os métodos de diagnóstico atuais [20]. Até à data, porém, nem todas as técnicas disponíveis estão rotineiramente incluídas na prática clínica.

5.2 Opções para a abordagem diagnóstica

Pacientes com lesões císticas pancreáticas devem ser avaliados com especial atenção a:

- Riscos potenciais para o paciente se mal diagnosticado
- Riscos potenciais para o paciente derivados de procedimentos invasivos e cirurgia
- Custos acumulados incorridos
- Impacto desconhecido na qualidade de vida do paciente: testes frequentes, incerteza de diagnóstico, risco de malignização e impacto financeiro

Convencionalmente, pequenas lesões (<2 cm) com características não complicadas requerem avaliação diagnóstica relativamente limitada e podem ser controladas com observação e acompanhamento. Na outra extremidade do espectro, lesões grandes com componente sólido significativo ou características de dilatação ductal podem ser consideradas para cirurgia rápida, a fim de evitar procedimentos complicados e caros.

O grupo intermediário de lesões são aquelas nas quais uma avaliação cuidadosa e aprofundada pode ser mais apropriada, uma vez que a cirurgia envolve riscos significativos de morbidade e mortalidade

5.2.1 Exames laboratoriais

Não existem testes sorológicos específicos disponíveis para avaliar lesões císticas pancreáticas; CA-19-9 sérico pode ser elevado em lesões císticas malignas, enquanto os níveis elevados de amilase e lipase são observados em cistos sintomáticos com pancreatite concomitante. Veja também as tabelas 4 e 5.

5.2.2 Exames imagiológicos

Exames imagiológicos são realizados para obter uma melhor caracterização dos cistos. Os métodos utilizados dependem, portanto, do método de imagem inicial que detectou a lesão em questão.

Se os recursos são limitados, a melhor escolha para avaliar os cistos pancreáticos é a TC.

Protocolo para a TC do pâncreas:

- A TC é útil para confirmar e caracterizar as lesões císticas que foram inicialmente identificadas no ultrassom.
- Os exames de TC devem ser utilizados criteriosamente, levando em conta a exposição à radiação envolvida, especialmente se for necessária uma imagem múltipla/repetida.

Protocolo para colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM):

- A CPRM é útil para estabelecer a relação entre as lesões císticas e os ductos biliar e pancreático.

- A RM tem a vantagem de não envolver exposição à radiação, e o ducto pancreático pode ser visualizado melhor. É útil para identificar NMPI de ductos secundários.
- As desvantagens da RM são: ela é provavelmente mais cara, não está universalmente disponível e não pode ser realizada em pacientes portadores de implantes metálicos no corpo. A TC é uma opção razoável para vigilância se a RM não estiver disponível, for cara ou contraindicada.

A *ultrassonografia endoscópica (USE)* ou (*ecografia endoscópica*) é altamente precisa e:

- Oferece a opção de aspiração com agulha fina (AAF).
- Evita a exposição à radiação durante a vigilância do paciente. No entanto, é um procedimento invasivo.
- É útil especialmente se a morfologia do cisto mudar ou se o paciente desenvolver sintomas, para poder assim repetir a AAF.

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE):

- Raramente indicada.
- As amostras de tecidos têm baixo rendimento diagnóstico (ao contrário da USE).
- Não há nenhum benefício estabelecido da pancreatoscopia para NMPI.

Tabela 4 Indicações para USE

Exame	Utilidade clínica	Resultado positivo	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Índice de probabilidade
Ultrassonografia endoscópica	Avaliação/AAF	Tamanho/nódulo mural	75	83	–
Exame do líquido cístico	Seroso/mucinoso	Mucina	78–97	100	–
CEA do líquido cístico	Seroso/mucinoso	< 5 ng/mL	100	86	–
		> 192 ng/mL	73	84	4,56
Citologia	Risco de malignidade	Células malignas	Baixa	96	–
		Atipia	72–83	85–88	4,8–6,92

CEA, antígeno carcinoembrionário; USE, ultrassonografia endoscópica; AAF, aspiração com agulha fina. Adaptado de Stark e col. 2016 [5].

5.2.3 Biopsias—análise do líquido cístico

AAF guiada por USE

A aspiração por agulha fina pode ser realizada com orientação da USE para avaliação citológica e drenagem de líquido cístico, a fim de distinguir entre lesões serosas e mucinosas. Quando disponível, a AAF guiada por USE é o método preferido, ao contrário da aspiração percutânea com orientação por TC ou ultrassom.

- O nível de antígeno carcinoembrionário no líquido cístico pode ser examinado.
- É possível a identificação citológica das lesões com alto risco de malignidade.
- Existem atualmente dados limitados sobre a avaliação de marcadores moleculares para o líquido cístico.

Citologia, esfregaços

Análise do líquido cístico. Quando o fluido é aspirado, os seguintes testes são recomendados na sequência descrita, dependendo do volume do aspirado:

- Citologia: células ricas em glicogênio (NCS) ou células contendo mucina (NCM e NMPI), mas a sensibilidade é baixa

- Marcadores tumorais: nível de CEA, um marcador tumoral preciso para o diagnóstico de NCP mucinoso (a precisão e o nível de corte variam entre os laboratórios).
- Marcadores moleculares diagnósticos: *KRAS*, *GNAS*, *VHL*, *CTNNB1*.
- Marcadores moleculares prognósticos: *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN*.
- Mucinas: a avaliação da mucina do cisto é complementar aos níveis de CEA e à citologia do cisto [21,22].
- Viscosidade: o “sinal do barbante” [22,23] é uma medição indireta, de baixo custo, mas subjetiva da viscosidade, calculada pela colocação de uma amostra do líquido aspirado entre os dedos polegar e indicador e pela medição do comprimento do estiramento antes da ruptura. Leung e col. notaram uma média de 0 mm nos sinais do barbante em cistos benignos e 3,5 mm em cistos mucinosos, e o risco de cistos mucinosos aumentou 116% a cada aumento de 1 mm. Investigação de confirmação ainda é necessária.
- Amilase (ou lipase).

Tabela 5 Análise do líquido cístico

Teste	Características	Diagnósticos
Sinal do barbante ≥ 1 cm ≥ 1 s	Especificidade 95%, VPP 94%	Mucinoso
Citologia	Sensibilidade 63%	Mucinoso versus maligno
Citologia da parede do cisto	Aumento de 29% do rendimento diagnóstico	Mucinoso versus maligno
CEA > 192 ng/mL	Sensibilidade 75%, especificidade 84%	Mucinoso
CEA < 5 ng/mL	Sensibilidade 50%, especificidade 85%	Cistoadenoma seroso, pseudocisto, TNE
Amilase < 250 U/l	Sensibilidade 44%, especificidade 98%	Exclui o pseudocisto

CEA, antígeno carcinoembrionário; TNE, tumor neuroendócrino; VPP, valor preditivo positivo. Baseado em estudos publicados espalhados; os números estão sujeitos a possíveis alterações decorrentes de futuros dados [24–28].

6 Avaliação, tratamento, acompanhamento

6.1 Fatores de risco de malignização

Avaliar as seguintes características de risco ajuda a decidir entre as opções de observação e a cirurgia. Os pacientes com no mínimo dois destes fatores de risco têm cerca de 15% de probabilidade de desenvolver neoplasia pancreática:

- Tamanho da lesão maior que 3 cm: triplo aumento no risco de malignidade.
- Presença de nódulos murais: o risco de malignidade se multiplica por oito.
- A dilatação do ducto pancreático principal parece estar associada a um risco de malignização, embora os dados sejam apoiados por estudos retrospectivos [29,30].

Outros fatores também podem ser preditivos de um maior risco de malignidade [31–38]:

- Histórico familiar de câncer de pâncreas (aumenta o risco de NMPI)
- Mutações que predisõem ao câncer de pâncreas (particularmente BRCA2)
- Níveis sanguíneos anormais de CA-19-9
- Pancreatite aguda inexplicável, especialmente em pacientes maiores de 50 anos
- Diabetes mellitus de início recente
- Sobrepeso

- Baixos níveis séricos de amilase e lipase pancreáticas
- Calcificação grosseira

Além disso, malignidade pode se desenvolver no pâncreas remanescente após ressecção pancreática parcial devida a uma lesão neoplásica prévia, visto que as alterações pré-malignas podem ser multifocais. De acordo com Lafemina e col. [39], o risco de apresentar câncer invasivo em outras partes do pâncreas em pacientes com NMPI é de 2,8%.

Os riscos da cirurgia podem ser importantes, com risco de mortalidade de 2% e risco de morbidade de até 40%; estes riscos devem ser ponderados em relação aos riscos de malignidade avaliados em relação às características listadas acima. A idade e comorbidades do paciente devem ser sempre levados em conta, uma vez que se trata de modificadores de risco cruciais.

Tabela 6 Diferenciação dos cistos pancreáticos em relação com o grau de risco de malignidade

Risco de malignidade: características presentes	Risco baixo	Risco alto
O paciente é sintomático	Não	Sim
Tamanho do ducto pancreático principal	< 5 mm	≥ 10 mm; característica preocupante se 5–9 mm
Linfadenectomia	Não	Sim
Alteração do calibre do ducto pancreático principal	Nenhum	Abrupto
Presença de um nódulo mural	Não	Sim
Há reforço de um componente sólido	Não	Sim
Paredes espessadas	Não	Sim
Tamanho do cisto	< 3 cm; evidência mais forte se < 2 cm	≥ 3 cm

6.1.1 Indicações para avaliação com especialista

Cistos pancreáticos podem ser frequentemente detectados incidentalmente em exames imagiológicos de corte transversal solicitados como parte da avaliação de sintomas não específicos abdominais ou não gastrointestinais. Nesta fase inicial de descoberta, um médico de clínica geral, internista ou cirurgião pode assumir a responsabilidade principal para avaliar a condição.

Cistos sem complicações que são pequenos (<2 cm) e não têm qualquer estigma maligno óbvio pode não exigir uma consulta com especialista, uma vez que a observação a intervalos previamente detalhados é considerada apropriada.

Tabela 7 Estigmas de alto risco e características preocupantes segundo a Associação Internacional de Pancreatologia (IAP) [8,40]. Ver também a Fig. 1 e a Tabela 6.

Estigmas com alto risco de malignidade

- Ictericia obstrutiva em paciente com lesão cística na cabeça do pâncreas
- Reforço do nódulo mural ≥ 5 mm
- Tamanho do ducto pancreático principal ≥ 10 mm

Características clínicas preocupantes

- Pancreatite

Características das imagens preocupantes

- Cisto ≥ 3 cm
- Reforço do nódulo mural < 5 mm
- Paredes do cisto espessadas/reforçadas
- Tamanho do ducto principal 5–9 mm
- Nódulo mural sem reforço
- Alteração abrupta do calibre do ducto pancreático com atrofia pancreática distal
- Linfadenopatia
- Aumento do nível sérico de CA-19-9
- Velocidade de crescimento do cisto ≥ 5 mm em 2 anos

6.2 Vigilância

Avaliação, tratamento e acompanhamento podem ser feitos com observação e vigilância se o diagnóstico foi estabelecido de forma confiável.

Cistoadenomas serosos são uniformemente benignos. Lesões mucinosas, contudo, são consideradas pré-malignas. O risco de malignidade parece ser maior em lesões que são maiores do que 3 cm no momento do diagnóstico, no qual a cirurgia é, portanto, recomendada. Lesões menores podem ser monitoradas.

Infelizmente, a capacidade de diferenciar confiavelmente as lesões serosas das mucinosas no pré-operatório é limitada. Em alguns estudos, a precisão diagnóstica dos estudos radiológicos tradicionais destas lesões, como a TC ou ultrassom, é de apenas 10–15%. Além disso, a parede do cisto é muitas vezes parcialmente desnudada, de modo que mesmo a biópsia intraoperatória não é confiável. A tabela 7 lista os estigmas de alto risco e as características preocupantes.

O tamanho e a taxa de crescimento dos cistos nos exames de acompanhamento podem ser utilizados como indicadores para a ressecção. Se não houver características preocupantes na RM e na CPRM [41], a RM deve ser repetida inicialmente após 1 ano e, posteriormente, 2 anos.

- As diretrizes de radiologia recomendam suspender a vigilância após 2 anos de estabilidade [42]. As orientações da Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) incluem uma recomendação semelhante, mas após 5 anos de estabilidade [43].
- Ainda não foi estabelecido um programa de vigilância eficaz para as NMPI de ductos secundários. O padrão atual é a tomografia computadorizada alternada com CPRM a cada 6 meses (alguns propuseram prolongar o intervalo de triagem após 2 anos de estabilidade).
- Uma metanálise recente analisou a exatidão dos critérios de consenso de Sendai para prever uma neoplasia maligna e definir o manejo clínico de uma NMPI de um ducto secundário e mostrou uma sensibilidade combinada (de 12 estudos) de 56%, com especificidade de 74% [44].
- Os critérios de Sendai para ressecção são: sintomas clínicos, citologia positiva, presença de nódulos murais, dilatação do ducto pancreático principal (DPP) > 6 mm e tamanho do cisto > 3 cm [45].

Foram observadas algumas discrepâncias quanto à forma de ser tratada a vigilância em pacientes com lesões pancreáticas pré-malignas císticas. Uma revisão sistemática e metanálise de Choi e col. [46], parecem indicar que a incidência de progressão de uma NMPI de baixo risco (sem envolvimento do ducto pancreático principal ou nódulos murais) para câncer é de 1,4% aos 3 anos, 3,1% aos 5 anos e 7,7% aos 10 anos. Os valores são maiores para as NMPI que têm algumas características de risco: 5,7% em 3 anos, 9,7% em 5 anos e 24,7% em 10 anos. Os autores recomendam a continuação da vigilância a longo prazo para todos os tipos de NPI [46].

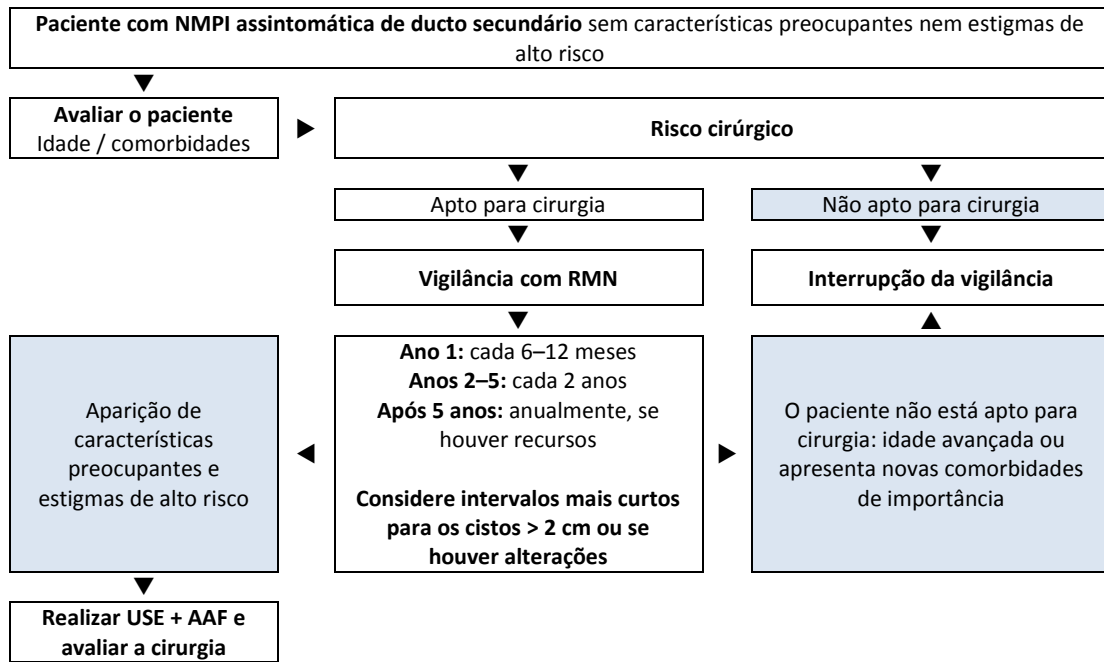
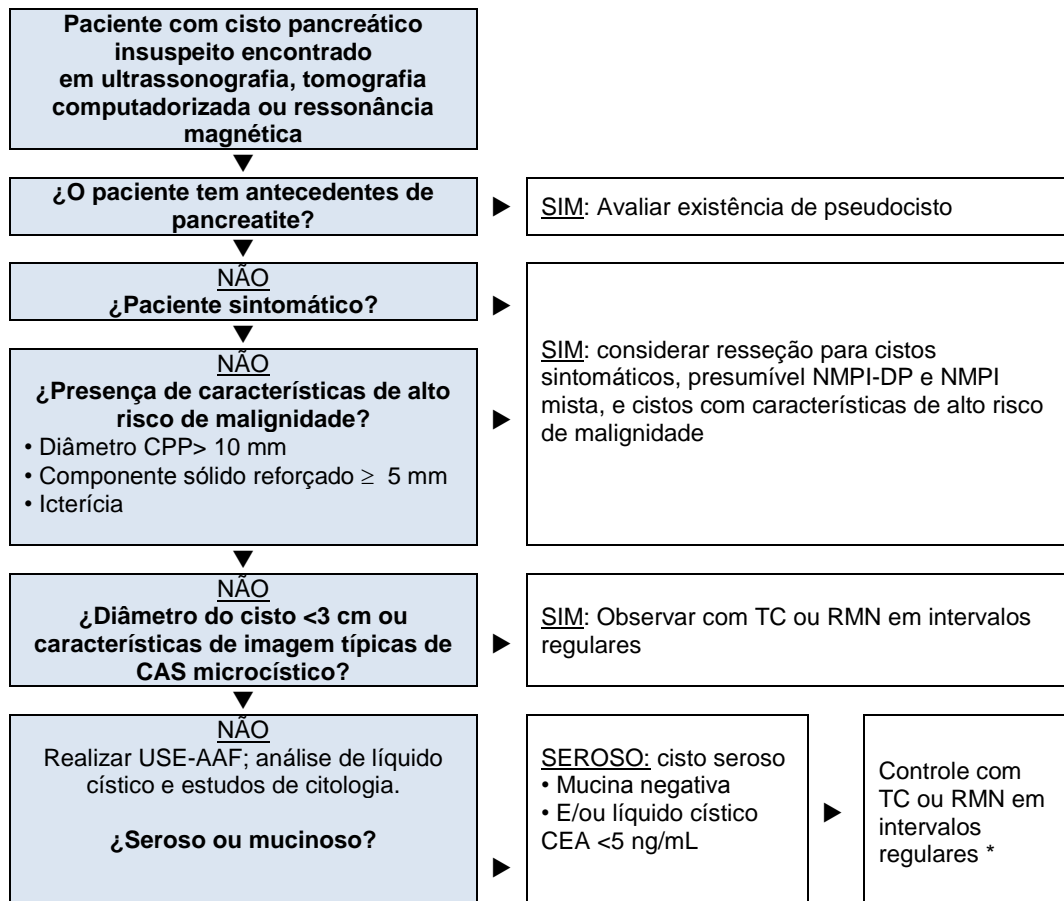


Fig. 1 Algoritmo de vigilância em neoplasias mucinosas papilares intraductais assintomáticas do ducto secundário (NMPI) [47].

6.3 Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI)

Indicações para cirurgia [5,48]:



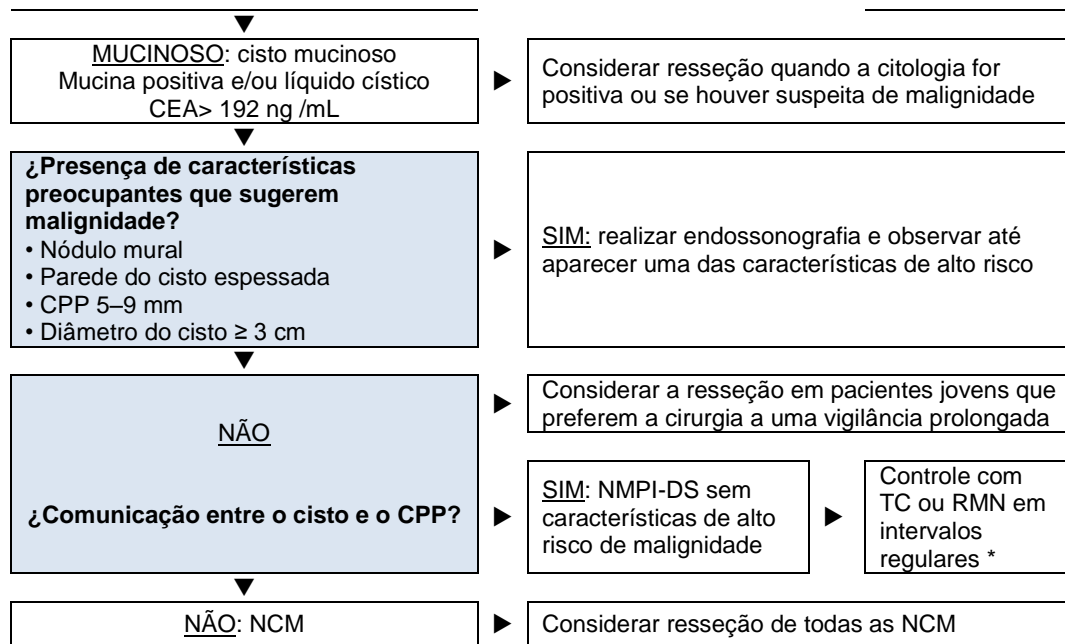


Fig. 2 Estratégia proposta para avaliação e tratamento de um cisto pancreático [5].

* Recomenda-se a RMN (sempre que possível) para reduzir os riscos de exposição à radiação.

NMPI-DS, neoplasia mucinosa papilar intraductal de um ducto secundário; CEA, antígeno carcinoembrionário; TC, tomografia computadorizada; USE-AAF, aspiração com agulha fina guiada por ultrassom endoscópico; NIPM: neoplasia mucinosa papilar intraductal; NQM, neoplasia cística mucinosa; NMPI-DP, neoplasia mucinosa papilar intraductal do ducto principal; CPP, ducto pancreático principal; RMN, ressonância magnética nuclear; CAS, cistoadenoma seroso.

7 Apêndice

7.1 Abreviaturas

Tabela 8 Abreviaturas utilizadas nesta diretriz da WGO

AGA	Associação Americana de Gastroenterologia
DS	Ducto secundário
NMPI-DS	Neoplasia mucinosa papilar intraductal do ducto secundário
CA-19-9	Antígeno de câncer 19-9
CEA	Antígeno carcinoembrionário
TC	Tomografia computadorizada
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
USE	Ultrassonografia endoscópica
AAF	Aspiração com agulha fina
IAP	Associação Internacional de Pancreatologia
NMPI	Neoplasia mucinosa papilar intraductal
NQM	Neoplasia cística mucinosa
CP	Ducto principal

NMPI-DP	Neoplasia mucinosa papilar intraductal do ducto principal
NEM	Neoplasia endócrina múltipla, tipo 1
CPP	Ducto pancreático principal
CPRM	Colangiopancreatografia por ressonância magnética
RMN	Ressonância magnética nuclear
TNE	Tumor neuroendócrino
NIPan	Neoplasia intraepitelial pancreática
NCP	Neoplasia cística pancreática
ADP	Adenocarcinoma ductal do pâncreas
VPP	Valor preditivo positivo
CAS	Cistoadenoma seroso
NCS	Neoplasia cística serosa
TSPP	Tumor sólido pseudopapilar do pâncreas
OMG	Organização Mundial de Gastroenterologia
OMS	Organização Mundial da Saúde

7.2 Relatórios de conflitos de interesses dos autores

Nome	País	Conflitos de interesse
Juan Malagelada (Coordenador)	Espanha	Nenhum para declarar
Nalini Guda (Co-coordenador)	EE.UU.	Boston Scientific Corporation
Khean-Lee Goh	Malásia	Nenhum para declarar
Thilo Hackert	Alemanha	Nenhum para declarar
Peter Layer	Alemanha	Nenhum para declarar
Xavier Molero	Espanha	Nenhum para declarar
Stephen Pandol	EUA	Nenhum para declarar
Masao Tanaka	Japão	Nenhum para declarar
Muhammed Umar	Paquistão	Nenhum para declarar
Anton LeMair	Países Baixos	Agindo como consultor na elaboração de diretrizes da WGO.

7.3 Diretrizes publicadas

7.3.1 Diretrizes internacionais

- 2018 Gut. **European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms** [29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890653/>
- 2018 Am J Gastroenterol. **ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts** [49].
- 2017 J Am Coll Radiol. **Management of incidental pancreatic cysts: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee** [50]. Available from: [https://www.jacr.org/article/S1546-1440\(17\)30318-6/fulltext](https://www.jacr.org/article/S1546-1440(17)30318-6/fulltext)

- 2017 Pancreatology. **Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas** [40].
- 2015 Gastroenterology. **AGA guidelines for the management of pancreatic cysts** [43].
- 2015 World J Gastroenterol. **International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms** [51]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566378/>
- 2015 Ann Transl Med [Internet]. **International consensus on the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas** [45]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671873/>
- 2013 Dig Liver Dis. **European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas** [52].
- 2012 Pancreatology. **International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas** [8].
- 2006 Pancreatology. **International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas** [53].

7.3.2 Diretrizes regionais e outras

- 2015 J Hepatobiliary Pancreat Sci. **Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points** [54].
- 2015 Gastroenterology. **American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts** [55].
- 2015 Gastroenterology. **AGA Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts** [41].
- 2015 Gastroenterology. **AGA guidelines for the management of pancreatic cysts** [43].
- 2015 Ann Oncol. **Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** [56].
- 2015 Am J Gastroenterol. **ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes** [57].
- 2014 Saudi Med J. **Saudi Oncology Society clinical management guideline series. Pancreatic cancer** [58].
- 2014 RöFo. **S3 guideline for chronic pancreatitis—diagnosis, classification and therapy for the radiologist** [59].
- 2014 Pancreas. **American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines** [60].
- 2014 Jpn J Clin Oncol. **EBM-based clinical guidelines for pancreatic cancer (2013) issued by the Japan Pancreas Society: a synopsis** [61].
- 2014 Dig Liver Dis. **Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms** [62].
- 2014 Diagn Cytopathol. **Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines for pancreatobiliary cytology** [63].
- 2014 Diagn Cytopathol. **Postbrushing and fine-needle aspiration biopsy follow-up and treatment options for patients with pancreatobiliary lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines** [64].

- 2014 Diagn Cytopathol. **Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines** [65].
- 2014 Cancer Cytopathol. **Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: a review** [66].
- 2013 Am J Gastroenterol. **American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis** [67].
- 2012 J Natl Compr Canc Netw. **Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines** [68].
- 2012 Ann Oncol. **Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** [69].
- 2008 Ann Oncol. **Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** [70].
- 2005 Ann Surg Oncol. **Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe?** [71].
- 2004 Gastrointest Endosc. **ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas** [72].
- Am J Surg Pathol. **An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms** [73].

7.4 Referências

1. Ohno E, Hirooka Y, Kawashima H, Ishikawa T, Kanamori A, Ishikawa H, et al. Natural history of pancreatic cystic lesions: A multicenter prospective observational study for evaluating the risk of pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):320–8.
2. Chang YR, Park JK, Jang J-Y, Kwon W, Yoon JH, Kim S-W. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(51):e5535.
3. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1730–41.
4. de Pretis N, Mukewar S, Aryal-Khanal A, Bi Y, Takahashi N, Chari S. Pancreatic cysts: diagnostic accuracy and risk of inappropriate resections. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2017 Apr;17(2):267–72.
5. Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic cyst disease: a review. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1882–93.
6. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo R, Fong Y, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg*. 2011 Apr;212(4):590–600; discussion 600-603.
7. Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2016 Jun;29(2):155–61.
8. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang J-Y, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*. 2012 Jun;12(3):183–97.
9. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2339–49.

10. Aaltonen L, Hamilton S, Lambert R. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the digestive system. In: World Health Organization Classification of Tumours. 2000. p. 217–51.
11. Levy MJ. Pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2009 Feb;69(2 Suppl):S110-116.
12. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs [Internet]. 4th ed. WHO IARC; 2017 [cited 2018 Apr 27]. 355 p. (IARC WHO Classification of Tumours (Book 10); vol. 10). Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
13. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas: an update in the classification, definition, and molecular genetic advances. *Adv Anat Pathol.* 2018 Jun 14;
14. Maire F, Couvelard A, Palazzo L, Aubert A, Vullierme M-P, Rebours V, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms: the interest of endoscopic ultrasonography. *Pancreas.* 2013 Nov;42(8):1262–6.
15. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Oda Y, Sadakari Y, Mori Y, Aishima S, et al. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype. *Pancreatology.* 2010;10(6):707–12.
16. Traverso LW, Moriya T, Hashimoto Y. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: making a disposition using the natural history. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 Apr;14(2):106–11.
17. Nilsson LN, Keane MG, Shamali A, Millastre Bocos J, Marijijnissen van Zanten M, Antila A, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): A systematic review of the literature. *Pancreatology.* 2016 Dec;16(6):1028–36.
18. Schmid RM, Siveke JT. Approach to cystic lesions of the pancreas. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2014 Feb;164(3–4):44–50.
19. Lévy P, Rebours V. Differential diagnosis of cystic pancreatic lesions including the usefulness of biomarkers. *Viszeralmedizin.* 2015 Feb;31(1):7–13.
20. Al-Haddad MA, Kowalski T, Siddiqui A, Mertz HR, Mallat D, Haddad N, et al. Integrated molecular pathology accurately determines the malignant potential of pancreatic cysts. *Endoscopy.* 2015 Feb;47(2):136–42.
21. Morris-Stiff G, Lentz G, Chalikonda S, Johnson M, Biscotti C, Stevens T, et al. Pancreatic cyst aspiration analysis for cystic neoplasms: mucin or carcinoembryonic antigen—which is better? *Surgery.* 2010 Oct;148(4):638–44; discussion 644–645.
22. Rockacy M, Khalid A. Update on pancreatic cyst fluid analysis. *Ann Gastroenterol.* 2013;26(2):122–7.
23. Leung KK, Ross WA, Evans D, Fleming J, Lin E, Tamm EP, et al. Pancreatic cystic neoplasm: the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management. *Ann Surg Oncol.* 2009 Oct;16(10):2818–24.
24. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004 May;126(5):1330–6.
25. Bick BL, Enders FT, Levy MJ, Zhang L, Henry MR, Abu Dayyeh BK, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy.* 2015 Jul;47(7):626–31.
26. Maker AV, Lee LS, Raut CP, Clancy TE, Swanson RS. Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making. *Ann Surg Oncol.* 2008 Nov;15(11):3187–92.
27. Hong S-KS, Loren DE, Rogart JN, Siddiqui AA, Sendekci JA, Bibbo M, et al. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2012 Apr;75(4):775–82.
28. Chiang AL, Lee LS. Clinical approach to incidental pancreatic cysts. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21;22(3):1236–45.

29. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018 May;67(5):789–804.
30. Hackert T, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm: high cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg*. 2015 Nov;262(5):875–80; discussion 880–881.
31. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Gonzalez-Gonzalez LA, Warshaw AL, Lillemo KD, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: A common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery*. 2015 Nov;158(5):1219–25.
32. Konings ICAW, Harinck F, Poley J-W, Aalfs CM, van Rens A, Krak NC, et al. Prevalence and progression of pancreatic cystic precursor lesions differ between groups at high risk of developing pancreatic cancer. *Pancreas*. 2017 Jan;46(1):28–34.
33. Capurso G, Boccia S, Salvia R, Del Chiaro M, Frulloni L, Arcidiacono PG, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):1003–9.
34. Ohtsuka T, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Tsutsumi K, Sadakari Y, et al. An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery*. 2012 Jan;151(1):76–83.
35. Perez-Johnston R, Narin O, Mino-Kenudson M, Ingkakul T, Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C, et al. Frequency and significance of calcification in IPMN. *Pancreatol*. 2013 Feb;13(1):43–7.
36. Yagi Y, Masuda A, Zen Y, Takenaka M, Toyama H, Sofue K, et al. Predictive value of low serum pancreatic enzymes in invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2016 Oct;16(5):893–9.
37. 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. *Br J Surg*. 2011 Jan;98(1):104–10.
38. Chang Y-T, Tien Y-W, Jeng Y-M, Yang C-Y, Liang P-C, Wong J-M, et al. Overweight increases the risk of malignancy in patients with pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(20):e797.
39. Lafemina J, Katabi N, Klimstra D, Correa-Gallego C, Gaujoux S, Kingham TP, et al. Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):440–7.
40. 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. *Pancreatol*. 2017 Sep;17(5):738–53.
41. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Clinical Guidelines Committee, American Gastroenterology Association. American Gastroenterological Association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):819–22; quiz 12–13.
42. Sahani DV, Kambadakone A, Macari M, Takahashi N, Chari S, Fernandez-del Castillo C. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):343–54.
43. Lennon AM, Ahuja N, Wolfgang CL. AGA guidelines for the management of pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):825.
44. Heckler M, Michalski CW, Schaeffle S, Kaiser J, Büchler MW, Hackert T. The Sendai and Fukuoka consensus criteria for the management of branch duct IPMN—a meta-analysis on their accuracy. *Pancreatol*. 2017 Mar;17(2):255–62.
45. Tanaka M. International consensus on the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Transl Med*. 2015 Nov;3(19):286.

46. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of unresected intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas to cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;15(10):1509-1520.e4.
47. Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, Capurso G, Romano L, Brunori MP, et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1153–61.
48. Anand N, Sampath K, Wu BU. Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;11(8):913–21; quiz e59-60.
49. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464–79.
50. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, Kamel IR, Sahani DV, Newman E, et al. Management of incidental pancreatic cysts: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol JACR*. 2017 Jul;14(7):911–23.
51. Goh BK. International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Sep 14;21(34):9833–7.
52. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013 Sep;45(9):703–11.
53. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2006;6(1–2):17–32.
54. Isaji S, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Wada K, Yokoe M, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2015 Jun;22(6):433–45.
55. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4):824-848.e22.
56. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68.
57. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015 Feb;110(2):223–62; quiz 263.
58. Rahal MM, Bazarbashi SN, Kandil MS, Al-Shehri AS, Alzahrani AM, Aljubran AH, et al. Saudi Oncology Society clinical management guideline series. Pancreatic cancer 2014. *Saudi Med J*. 2014 Dec;35(12):1534–7.
59. Schreyer AG, Jung M, Riemann JF, Niessen C, Pregler B, Grenacher L, et al. S3 guideline for chronic pancreatitis—diagnosis, classification and therapy for the radiologist. *RöFo*. 2014 Nov;186(11):1002–8.
60. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1143–62.
61. Yamaguchi K, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, et al. EBM-based clinical guidelines for pancreatic cancer (2013) issued by the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Oct;44(10):883–8.
62. Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists, Italian Association for the Study of the Pancreas, Buscarini E, Pezzilli R, Cannizzaro R, De Angelis C, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liver Dis*. 2014 Jun;46(6):479–93.
63. Layfield LJ, Ehya H, Filie AC, Hruban RH, Jhala N, Joseph L, et al. Utilization of ancillary studies in the cytologic diagnosis of biliary and pancreatic lesions: the Papanicolaou Society of

- Cytopathology guidelines for pancreatobiliary cytology. *Diagn Cytopathol.* 2014 Apr;42(4):351–62.
64. Kurtycz D, Tabatabai ZL, Michaels C, Young N, Schmidt CM, Farrell J, et al. Postbrushing and fine-needle aspiration biopsy follow-up and treatment options for patients with pancreatobiliary lesions: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol.* 2014 Apr;42(4):363–71.
 65. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, Genevay M, Stelow E, Mino-Kenudson M, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol.* 2014 Apr;42(4):338–50.
 66. Pitman MB, Layfield LJ. Guidelines for pancreaticobiliary cytology from the Papanicolaou Society of Cytopathology: A review. *Cancer Cytopathol.* 2014 Jun;122(6):399–411.
 67. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1400–15; 1416.
 68. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, Casper ES, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2012 Jun 1;10(6):703–13.
 69. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P, ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii33-40.
 70. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-130.
 71. Jang J-Y, Kim S-W, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol.* 2008 Jan;15(1):199–205.
 72. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3):363–70.
 73. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004 Aug;28(8):977–87.