

# Diagnóstico por imagem do pâncreas

*Jorge Elias Jr*

1. Introdução – aspectos clínico-laboratoriais e anatômicos
2. Métodos de imagem na avaliação pancreática
3. Aspectos de imagem das anomalias de desenvolvimento do pâncreas
4. Aspectos de imagem das alterações pancreáticas relacionadas a doenças sistêmicas
5. Aspectos de imagem das neoplasias pancreáticas
  - a. Adenocarcinoma ductal
  - b. Neoplasias do pâncreas endócrino
  - c. Neoplasias císticas
6. Aspectos de imagem das doenças pancreáticas inflamatórias
  - a. Pancreatite aguda
  - b. Pancreatite crônica
  - c. Pancreatite autoimune
7. Considerações finais e conclusões

## **1. Introdução – aspectos clínico-laboratoriais e anatômicos**

O pâncreas é um órgão sólido, ímpar, localizado no retroperitônio. É a única glândula mista do corpo humano, com um componente endócrino, as ilhotas de Langerhans, cujo principal hormônio secretado é a insulina, e um componente exócrino que secreta amilase, lipase e outras enzimas que ajudam na digestão dos alimentos a partir da segunda porção do duodeno.

O pâncreas é uma glândula macia, parenquimatosa e lobulada localizada no retroperitônio, na parede posterior do corpo. A divisão anatômica do pâncreas inclui a cabeça, processo uncinado, pescoço, corpo e cauda. A cabeça é larga e está encaixada pelo arco duodenal. O processo uncinado é uma extensão da cabeça atrás da artéria e veia mesentéricas superiores. A fronteira entre a cabeça e o corpo é uma região ligeiramente estreitada, o pescoço. Na face posterior do pescoço há um sulco raso marcando a passagem da veia mesentérica superior e do início da veia porta. O corpo é orientado de forma oblíqua estendendo para a direita da linha média, enquanto a cauda está localizada na região do hilo esplênico. A relação anatômica da cabeça do pâncreas inclui a segunda porção do duodeno lateralmente à artéria gastroduodenal anteriormente, a veia cava inferior, posteriormente, a terceira porção do duodeno póstero-inferiormente, e os vasos mesentéricos superiores medialmente.

A veia esplênica encontra-se ao longo da superfície posterior do corpo e da cauda do pâncreas. Essa relação constante é um marco importante para a identificação do corpo do pâncreas. A glândula adrenal esquerda está situada posteriormente à veia esplênica. A cauda do pâncreas freqüentemente se estende sobre o rim esquerdo e termina no hilo esplênico. A cauda pode ser dobrada anteriormente sobre o corpo do pâncreas. O estômago fica anterior ao pâncreas e é separada por peritônio parietal e pela retrocavidade dos epíplons. O mesocólon transversal constitui o limite inferior da retrocavidade dos epíplons e é formado pela fusão dos folhetos do peritônio parietal, que cobre a superfície anterior do pâncreas. A retrocavidade dos epíplons e o mesocólon transversal são limites comuns para a disseminação e acúmulo de líquido na pancreatite aguda.

Em pacientes idosos ocorre a substituição gordurosa do pâncreas que significa um processo normal degenerativo e resulta em uma aparência levemente lobulada. A face posterior do pâncreas não é coberta por uma serosa, o que representa uma rota ampla de distribuição de coleções na pancreatite e de disseminação precoce do câncer pancreático para a gordura retroperitoneal.

O ducto pancreático medido 1-2mm de diâmetro em indivíduos normais. Apesar de existir uma variação considerável no tamanho da cabeça do pâncreas normal, geralmente mede de 2 a 2,5 centímetros de diâmetro, com o restante da glândula medindo aproximadamente 1-2cm de espessura. O ducto pancreático principal se estende desde a cauda do pâncreas através da cabeça e esvazia através do esfíncter de Oddi para a segunda porção do duodeno na papila. O ducto principal é chamado de ducto de Wirsung. Um pequeno canal acessório, o ducto de Santorini, está freqüentemente presente e se estende do corpo do pâncreas através do pescoço, e entra em separado do duodeno em uma posição mais proximal na papila menor.

Os modernos métodos de imagem são de grande ajuda na avaliação das doenças pancreáticas, e muitas vezes superam a avaliação clínica isolada. Isso se deve, principalmente, à localização retroperitoneal do pâncreas limitando sobremaneira o acesso para o exame físico direto da glândula. Além disso, muitas doenças pancreáticas são silenciosas e indolentes. No entanto, os principais sinais e sintomas clínicos direcionam para a pesquisa do diagnóstico mais provável, e não devem ser subestimados. A dor pancreática é descrita com localização epigástrica, em faixa, com irradiação para o dorso, de intensidade moderada a acentuada nos casos de pancreatite aguda, determinando posição antálgica com flexão dos membros inferiores (posição fetal). Náusea e vômitos acompanham freqüentemente os processos inflamatórios do pâncreas. O emagrecimento pode ser secundário à deficiência exócrina e(ou) endócrina nos casos de pancreatite, bem como podem estar relacionados à neoplasia. Icterícia é um sinal que pode estar relacionado à compressão ou invasão do colédoco por lesões pancreáticas. De modo geral, considera-se que as lesões que levam a icterícia são diagnosticadas em estágio menos avançado do que aquelas situadas no corpo ou cauda. A diarreia com esteatorréia e a diabetes são sinais importantes relacionados à função pancreática. O Sinal de Cullen e o Sinal de Grey-Turner traduzem pancreatite aguda necrótica ou hemorrágica. Sinal de Cullen: manchas equimóticas ao redor da cicatriz umbilical. Sinal de Grey-Turner: manchas equimóticas em flancos.

Os principais exames laboratoriais na avaliação pancreática específica são o antígeno sérico CA19-9 e a dosagem sérica de amilase e lipase. A amilase e a lipase participam nos critérios diagnósticos de pancreatite aguda, enquanto o CA19-9 apesar de não ser específico para alterações pancreáticas apresenta aumento acentuado e número significativo de tumores pancreáticos.

## **2. Métodos de imagem na avaliação pancreática**

A **radiografia simples** tem papel restrito na avaliação das lesões pancreáticas, que se resume na identificação de calcificações nos casos de pancreatite crônica, na identificação de alça sentinela na pancreatite aguda e, muito mais raramente, na identificação de calcificações em tumores pancreáticos.

A **seriografia de estômago e duodeno**, associada ou não ao **trânsito intestinal**, foi utilizada por muito tempo, antes do advento dos modernos métodos seccionais de imagem (US, TC, RM), para avaliação indireta do pâncreas, principalmente pela sua relação anatômica estreita com o arco duodenal. Vários sinais radiológicos foram descritos e ainda hoje podem ser

identificados nesses exames, no entanto, como os métodos mais modernos conseguem estudar diretamente o parênquima pancreático e a relação anatômica do pâncreas com órgãos e estruturas adjacentes, a seriografia passou a ter papel secundário nessa avaliação.

A **angiografia pancreática, via celíaca e mesentérica** é um método invasivo utilizado para o estudo vascular, principalmente arterial, pancreático, necessitando de punção e injeção de contraste, geralmente via cateter. Trás riscos relacionados ao local da punção, à manipulação do cateter e à injeção de contraste iodado, além de utilizar radiação ionizante. Antes do advento dos modernos métodos seccionais de imagem (US, TC, RM) teve papel no auxílio diagnóstico dessas lesões, no entanto, atualmente é utilizada exclusiva e raramente como ferramenta para colheita de amostra de sangue nos raros casos de tumores endócrinos funcionantes que não são identificados nos outros exames.

A **US** é um método não-invasivo, inócuo, rápido, portátil (podendo ser realizado à beira do leito ou em qualquer outro ambiente – centro cirúrgico, etc...) e relativamente barato. Está disponível desde o final da década de 80, no entanto, apresentou desenvolvimento contínuo de novas tecnologias o que contribuiu para uma maior disseminação do método a partir da década de 90. Tem como desvantagens ser altamente dependente do examinador, além de apresentar dificuldades no estudo do retroperitônio, por interposição de alças intestinais. Além disso, depende do biotipo do paciente, apresentando dificuldades em pacientes obesos, considerando a relação inversa que apresenta entre a resolução e a profundidade de alcance, assim como aspectos próprios à atenuação do US. A US permite a avaliação da vascularização das lesões e dos vasos regionais através do Doppler colorido e espectral. Melhoramentos da US incluem a miniaturização de componentes com aparelhos cada vez menores, além de aspectos no desenvolvimento de transdutores, da imagem harmônica e da tecnologia tridimensional. Existem pesquisas em desenvolvimento com contraste endovenoso baseados em microbolhas e com elastografia em tempo real. A US abdominal é geralmente o método de imagem mais utilizado na avaliação inicial de pacientes com dor abdominal, icterícia e queixas abdominais não específicas, oferecendo a possibilidade de diagnóstico inicial de anormalidades pancreáticas e direcionando punções diagnósticas e terapêuticas neste contexto (Bennett & Hann, 2001). A maior limitação da US no estudo do pâncreas é o fato de não se conseguir examinar a glândula inteira em cerca de 15 a 20% dos casos (Freeny, 1997). Não é infrequente, no entanto, lesões incidentais pancreáticas serem identificadas ao exame ultrassonográfico.

A **TC** é um método baseado em raios-X que deve ser considerado minimamente invasivo, considerando a necessidade da injeção de contraste iodado endovenoso para caracterização vascular de órgãos e lesões, além do fato de utilizar radiação ionizante. Permite a cobertura completa de praticamente qualquer segmento do corpo humano, sofrendo apenas com artefatos determinados por estruturas com alta densidade radiológica (osso e metal, além de contraste baritado em alta concentração). Disponível desde a década de 70, a TC sofreu várias “revoluções” tecnológicas, que culminaram com os equipamentos multidetectores helicoidais, cujas vantagens são: cortes muito finos (0,5mm) com voxels isotrópicos permitindo reconstruções multiplanares de alta qualidade, velocidade muito rápida da aquisição dos cortes com a mesa do paciente em movimento, permitindo a obtenção de múltiplas fases após a injeção endovenosa do contraste. Para essa técnica há necessidade de injeção rápida do (com volume que varia aproximadamente de 80 a 150 ml), utilizando-se bomba injetora (com velocidade de injeção de 3-5 ml/s). De modo geral, a TC é considerada como o método escolha para avaliação das lesões pancreáticas (Bonaldi et al., 1996; Chalmers, 1997; Bennett & Balthazar, 1998; Elmas, 2001; Shams et al., 2001). O protocolo de tomografia para o pâncreas exames

A **RM** é um método fisicamente inócuo, que não deve ser considerada um exame, mas sim um conjunto de técnicas. O exame é composto por várias seqüências específicas que formam um protocolo, sendo que cada seqüência trás um número de imagens com os mesmos parâmetros de aquisição. Esses parâmetros determinam as características normais e patológicas das estruturas e órgãos internos, baseados na distribuição do átomo de hidrogênio, que é o átomo escolhido para estudo na RM, pela sua abundância no corpo humano. De modo geral, obtêm-se múltiplas seqüências de imagens pesadas em T1, com e sem a injeção de contraste EV paramagnético e seqüências pesadas em T2 utilizando-se diferentes técnicas em um mesmo exame (baseadas principalmente no gradiente eco e no turbo spin eco). Além disso, essas seqüências têm variações no que diz respeito a técnicas de supressão de gordura. Tais imagens permitem a caracterização de fluidos e tecidos, cujos principais exemplos são: a água apresenta hipointensidade de sinal em T1 e alto sinal em T2, a gordura tem alto sinal T1 e sinal intermediário em T2, a fibrose apresenta hipointensidade de sinal em T1 e T2, o ferro apresenta hipointensidade de sinal acentuada em todas as seqüências. A RM tem desvantagens técnicas relacionadas à alta sensibilidade ao movimento, com artefatos gerados pelos movimentos respiratórios, cardíacos e do paciente, além da pulsação vascular. Além disso, tem contra-indicações absolutas (marcapasso, implantes metálicos móveis, etc...) e relativas (claustrofobia, etc...). A RM está disponível desde a década de 70, no entanto, somente em meados da década de 90 é que aperfeiçoamentos da técnica (imagens rápidas, bobinas de superfície e outras) permitiram utilização maior e mais efetiva para estudos do abdômen. A RM é comparável à TC para avaliação da maioria das lesões pancreáticas, sendo melhor na avaliação das lesões císticas pancreáticas, mas, porém, sendo incapaz de demonstrar calcificações pancreáticas. Uma vantagem evidente da RM é sua capacidade de estudar a árvore ductal bilio-pancreática de maneira semelhante à colangiografia por injeção de contraste, técnica essa denominada colangiografia por RM ou colangioRM.

Tanto a TC quanto a RM devem ter incorporados nos seus protocolos a obtenção de várias fases após a injeção endovenosa de contraste, estratégia conhecida como estudo dinâmico pós-contraste. Nessa técnica são adquiridas: fase pré-contraste, arterial pancreática e tardia ou intersticial. Assim é possível caracterizar lesões conforme sua vascularização, em hipo, iso ou hipervasculares, além de caracterizar o tipo de drenagem .

### **3. Aspectos de imagem das anomalias de desenvolvimento do pâncreas**

As principais anomalias de desenvolvimento do pâncreas são o pâncreas divisum, o pâncreas anular, a ausência de desenvolvimento do pâncreas dorsal e a síndrome do pâncreas curto associado à poliesplenia.

#### **Pancreas divisum**

Pâncreas divisum é a variação anatômica mais comum e clinicamente mais importante. Trata-se de variação onde não ocorre a fusão entre os ductos de Wirsung e de Santorini, permanecendo o pâncreas dorsal, maior, drenando via ducto de Santorini pela papila menor e o ventral, menor e correspondendo à cabeça pancreática, drenando via ducto de Wirsung pela papilar maior duodenal, localizada inferiormente à menor. A incidência desta anomalia varia de 1,3 a 6,7% da população. A colangiografia, com contraste ou por RM, é o método de imagem indicado para a confirmação diagnóstica de pâncreas divisum. Existem discretos sinais

à TC e à US que podem sugerir essa possibilidade, principalmente aspectos de tamanho e de contornos da cabeça do pâncreas, sendo que com o advento da MDCT, as reconstruções coronais oblíquas do pâncreas também podem ajudar na definição diagnóstica. Pâncreas divisum é considerado por alguns como fator predisponente da pancreatite recorrente. Postula-se que em alguns indivíduos a desproporção entre o pequeno calibre da papila menor e grande quantidade de secreção da parte dorsal da glândula leva a uma obstrução do fluxo relativo do pâncreas dorsal, resultando em dor ou pancreatite.

### **Pâncreas anular**

Pâncreas anular é uma anomalia congênita rara em que o tecido glandular pancreático, em continuidade com a cabeça do pâncreas, circunda o duodeno. Na maioria dos casos, a porção anular circunda a segunda parte do duodeno. Os pacientes podem apresentar obstrução duodenal. O pâncreas anular pode se manifestar no lactente, com sinais radiológicos à radiografia simples do abdômen de distensão gástrica e duodenal (sinal da dupla bolha), freqüentemente com presença de gás nas alças intestinais distalmente. Por outro lado, o pâncreas anular pode ter poucas manifestações clínicas e ser diagnosticado na idade adulta. É um diagnóstico difícil de ser feito à US, no entanto a presença de dilatação da primeira porção do duodeno associada ou não à estase gástrica pode sugerir a possibilidade diagnóstica. A seriografia de estômago e duodeno pode demonstrar estase gástrica, dilatação da primeira porção do duodeno com estreitamento da segunda porção. A TC e a RM são os métodos de escolha para essa avaliação. Em ambos os métodos observa-se tecido pancreático envolvendo o duodeno. O hipersinal espontâneo em T1 do parênquima pancreático facilita a avaliação dessa alteração pela RM.

### **A ausência congênita do pâncreas dorsal**

A ausência congênita do primórdio dorsal do pâncreas é uma anomalia muito rara. Esta anomalia predispõe a ataques recorrentes de pancreatite com eventual insuficiência pancreática exócrina e endócrina. A cabeça do pâncreas termina com um contorno arredondado, ao contrário ausência das alterações pós-cirúrgicas ou pós-traumáticas do pâncreas distal, que tem terminação mais abrupta e irregular.

### **Síndrome do pâncreas curto com poliesplenia**

Poliesplenia é uma síndrome congênita, caracterizada por múltiplos baços pequenos localizados caracteristicamente no quadrante superior direito do abdômen e isomerismo. Em um estudo com adultos com síndrome de poliesplenia descoberto por acaso, quatro de oito pacientes avaliados com TC mostrou um pâncreas curto. O pâncreas curto também pode ter uma orientação anormal. Uma possível explicação para essa anomalia é um déficit no fornecimento de sangue para a região do pâncreas e baço durante a vida embrionária.

## **4. Aspectos de imagem das alterações pancreáticas relacionadas a doenças sistêmicas**

### **Fibrose Cística**

A fibrose cística é a doença genética letal que mais freqüentemente atinge caucasianos, com uma incidência de 1 em cada 2.000 nascidos vivos. É uma doença multissistêmica autossômica recessiva, com uma anormalidade no braço longo do cromossomo 7. A doença é caracterizada por uma disfunção do processo de secreção de todas

as glândulas exócrinas e transporte mucociliar reduzido, o que leva a obstrução mucosa das glândulas exócrinas. O diagnóstico é feito durante a infância, quando o paciente tem manifestações clínicas de infecções recorrentes broncopulmonares levando a doença pulmonar crônica, má absorção secundária à insuficiência pancreática, e um aumento da concentração de sódio no suor. O estudo anátomo-patológico do pâncreas em pacientes que sobreviveram até a idade adulta mostra um espectro de mudanças que envolvem a fibrose e atrofia do pâncreas exócrino com diferentes graus de substituição gordurosa. Três padrões de imagem foram descritas: o aumento do pâncreas, com lipossustituição completa, com ou sem perda do contorno lobulado, pâncreas atrofico com substituição gordurosa parcial, e atrofia difusa do pâncreas sem substituição de gordura. Outra manifestação de fibrose cística é o desenvolvimento de cistos pancreáticos secundários à obstrução ductal. Cistose pancreática é uma manifestação rara caracterizada por grandes cistos.

A RM é eficaz para detectar as alterações do pâncreas em pacientes com fibrose cística. É superior à US para mostrar a infiltração gordurosa e evita a radiação ionizante utilizada na TC. A desvantagem da RM é que não mostra calcificações pequenas, que são encontrados em uma pequena porcentagem de pacientes com fibrose cística.

### **Hemocromatose Primária**

Hemocromatose primária é uma doença hereditária autossômica recessiva em que há acúmulo excessivo de ferro no organismo, que é depositada em grande parte no parênquima de vários órgãos. O fígado, pâncreas e coração são os principais órgãos afetados.

O acúmulo de ferro pancreático não é identificado pela US ou pela TC. NA RM ocorre uma perda de intensidade do sinal mais pronunciada nas sequencias pesadas em T2 ou T2\* - sendo que na deposição acentuada ocorre também perda da intensidade de sinal nas imagens pesadas em T1. A deposição de ferro na hemocromatose primária é mais significativa no fígado. Deposição de ferro no pâncreas tende a ocorrer tardiamente no curso da doença.

### **Síndrome de von Hippel-Lindau**

A síndrome de Von Hippel-Lindau é uma doença autossômica dominante com penetração variável. Esta condição é caracterizada por tumores no cerebelo e retina. Os pacientes podem ter cistos hepáticos e renais, com uma forte propensão para desenvolver carcinoma de células renais. Pacientes com síndrome de von Hippel-Lindau podem desenvolver cistos pancreáticos, tumores de células ilhotas, ou cistadenoma seroso.

Os métodos de imagem são importantes no seguimento dos pacientes com essa síndrome para o rastreamento das neoplasias.

## **5. Aspectos de imagem das neoplasias pancreáticas**

As neoplasias pancreáticas representam 2 a 3% dos tumores em geral, são responsáveis por 4% do total de mortes por câncer no Brasil e ocupam o quinto lugar como causa de morte por câncer nos EUA.

As neoplasias de origem epitelial representam a grande maioria dos tumores pancreáticos. Nesse grupo destacam-se o adenocarcinoma ductal e suas variantes, correspondendo a 80-90% desses tumores. Os tumores císticos representam 10 a 15%, com o adenoma seroso e a neoplasia sólido-cística mucinosa entre os mais frequentes nesse grupo.

Os tumores neuroendócrinos representam cerca de 5% dos tumores pancreáticos. No grupo de tumores considerados incomuns destacam-se os linfomas (principalmente o linfoma não-Hodgkin), as metástases, os teratomas e as variantes dos tumores epiteliais (carcinoma anaplásico e carcinoma adenoescamoso).

Com o aumento da freqüência de utilização dos métodos de imagem de modo geral, as lesões pancreáticas tem sido detectadas com maior freqüência e com melhor definição. Os métodos de imagem têm papel, principalmente, na detecção, na caracterização, no estadiamento e na avaliação de prognóstico dessas lesões.

#### **a. Adenocarcinoma ductal**

O adenocarcinoma do pâncreas é a segunda causa mais comum de morte por câncer de todas as doenças malignas do aparelho digestivo, conforme Jemal, 2008, apresenta no artigo Cancer statistics, 2005. Na prática clínica, o câncer de pâncreas é sinônimo de adenocarcinoma ductal pancreático, pois esse corresponde a cerca de 90% de todos os tumores malignos primários provenientes da glândula pancreática.

Os adenocarcinomas pancreáticos podem surgir a partir de ductos pancreáticos (99%) ou a partir de células acinares (1%). Mais de 90% dos cânceres de pâncreas aparecem na fase tardia da doença, esta observação enfatiza o papel da radiologia na detecção precoce e determinação da ressecabilidade do tumor. O papel do diagnóstico por imagem é demonstrar o tumor e sua relação com os vasos regionais, o que determina a possibilidade de ressecção curativa e, portanto, o prognóstico do paciente. O estadiamento é feito baseado no sistema Tumor, Node, Metastasis (TNM), com avaliação de envolvimento vascular regional que segue alguns esquemas propostos, sendo um dos mais difundidos o de Loyer, 1996.

#### *Avaliação vascular no CA de pâncreas (Loyer, 1996)*

- Tipo A, B: sem invasão vascular
- Tipo C: envolvimento parcial - “encosta” no vaso
- Tipo D: clara invasão do vaso, mas não envolvendo completamente sua circunferência. Ressecção ou dissecação vascular necessária em 53% das ressecções tumorais
- Tipo E, F: tumor ao redor de todo o vaso - Irressecável

#### *Estadiamento do CA de pâncreas conforme o American Joint Committee for Cancer:*

##### T – tumor

- o T1 - Não há extensão direta do tumor primário além do pâncreas
- o T2 - Extensão limitada direta do tumor para duodeno, ducto biliar, ou estômago
- o T3 - Extensão direta avançada, incompatível com a ressecção cirúrgica
- o TX - Extensão direta não avaliada

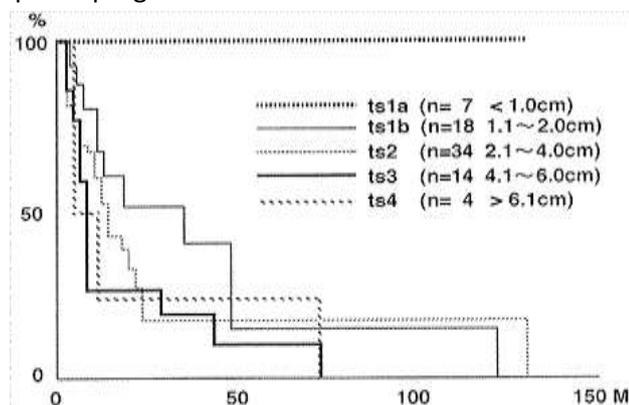
##### N - linfonodos

- o N0 – sem envolvimento de linfonodos regionais
- o N1 - linfonodos regionais envolvidos
- o NX - linfonodos regionais não avaliados

##### M – metástases

- o M0 - Sem metástases à distância
- o M1 – Metástases à distância
- o MX - metástases à distância não avaliadas

O diagnóstico de câncer de pâncreas é raramente feito numa fase precoce. Cerca de 60 a 70% dos pacientes quando procuram atendimento já tem metástases ou invasão loco-regional. Esta é uma das principais razões para não se conseguir a cura na maioria dos pacientes. Além disso, quanto menor o tumor menos sintomas o paciente tem e quanto maior o tumor pior o prognóstico:



São muitas as evidências da literatura que indicam a TC com multidetectores e com dupla fase pós-contraste (pancreática e tardia) é o método de imagem de escolha para a avaliação da neoplasia de pâncreas. Duas revisões recentes, por Wong e Lu, 2008 e Kiney, 2010, são bons resumos dessas evidências. A TC apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico de adenocarcinoma do pâncreas (89% -97%) e alto valor preditivo positivo para ressecabilidade (89% -100%). O valor preditivo positivo da TC para ressecabilidade é baixo (45% -79%) pois os critérios utilizados para o diagnóstico de invasão vascular pelo tumor favorecem a especificidade sobre a sensibilidade para evitar que se negue a cirurgia para pacientes com tumor potencialmente ressecáveis. Além disso, a sensibilidade da TC para as pequenas metástases hepáticas e peritoneais é limitada. O adenocarcinoma de pâncreas se apresenta como lesão expansiva nodular ou como massa, cujos contornos e limites podem ser regulares e bem definidos em alguns casos e irregulares e infiltrativos na maioria dos casos. De modo geral, são isodensos ou discretamente hipodensos, com realce menor que o parênquima pancreático adjacente, ou mesmo com áreas de necrose dependendo do seu tamanho. Isso ocorre pela reação desmoplásica própria do tumor e é um importante sinal tomográfico na diferenciação com as neoplasias endócrinas que costumam apresentar acentuado reforço na fase pancreática pós-contraste devido ao seu alto grau de vascularização. Os tumores na cabeça do pâncreas podem invadir os ductos biliares e causar dilatação à montante, sendo também importante sinal diferencial, pois os demais tumores pancreáticos, não-ductais, podem causar dilatação por compressão, mas não invadem e, portanto, normalmente determinam menor grau de dilatação ou nenhuma. A dilatação do ducto pancreático e do ducto biliar comum é conhecida como sinal do “duplo ducto”, onde normalmente o calibre do ducto pancreático é maior que a metade da espessura do pâncreas no nível correspondente. Tumores ductais do processo uncinado, e menos freqüentemente da cabeça do pâncreas propriamente dita, também podem não causar dilatação ductal. Os tumores do corpo e da cauda são oligossintomáticos, com a dor como principal sintoma, e por isso podem atingir grandes dimensões.

A RM considerada equivalente à TC por vários autores, como Brizi, 2001, Bichard, 2005 e Semelka, 2010. A RM apresenta algumas vantagens, como, por exemplo, a maior resolução tecidual e a possibilidade de realização de múltiplas fases pós-contraste sem comprometimento com radiação como a TC. A maior resolução tecidual permite a visualização

dos ductos pancreáticos e biliares mais facilmente, sendo considerada o método de escolha para os casos onde há icterícia. A avaliação vascular é obtida com utilizando-se seqüências pesadas em T1 volumétricas (THRIVE - Philips, LAVA - GE e VIBE - Siemens). O adenocarcinoma pancreático é geralmente hipointenso na seqüência pesada em T1 com supressão de gordura e, como na TC, reforça menos que o parênquima pancreático adjacente. Tanto na TC quanto na RM o poder de diferenciação da lesão neoplásica está diretamente relacionado ao grau de alterações no restante do pâncreas, ou seja, lesões na cabeça do pâncreas geralmente determinam obstrução ductal pancreática á montante e alterações do tipo pancreatite crônica obstrutiva, com redução da densidade do parênquima na TC e de intensidade de sinal na RM, dificultando o diagnóstico.

O papel da US endoscópica no diagnóstico e estadiamento do tumor pancreático foi discutido em uma meta-análise publicada no *Pancreatology* por Wiersema em 2001. A biópsia aspirativa por agulha fina guiada por US endoscópica tem alta sensibilidade (93%) e especificidade (100%), quando empregada em pacientes com massas pancreáticas suspeitas de câncer de pâncreas e com biópsias percutâneas prévias negativas é suspeito. O autor considera que a TC com multidetector e com dupla fase pós-contraste é o método mais utilizado, mas a US endoscópica é o método mais sensível e específico para identificar lesões expansivas pancreáticas. Há de se considerar, no entanto, que um dos principais problemas da US endoscópica é a sua baixa disponibilidade, tanto pelo equipamento propriamente dito, como pela necessidade de ultrassonografista/endoscopista com experiência trabalhando em associação com patologista também com experiência na avaliação citológica e histopatológica das lesões pancreáticas. De todo modo, a US endoscópica pode auxiliar no diagnóstico de pacientes com neoplasias do pâncreas através da inclusão ou exclusão definitiva de uma lesão expansiva, bem como a confirmação da biópsia de malignidade. É importante considerar também que a US endoscópica não é capaz de avaliar metástases à distância como a TC e a RM.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) baseia-se em mudanças funcionais nas células do câncer de pâncreas causadas por alta utilização de glicose como em qualquer outro tecido maligno. Utilizando-se o radiofármaco fluoro-deoxi--glicose (FDG), o PET pode ser usado para identificar câncer de pâncreas e diferenciá-lo de pancreatite crônica com uma sensibilidade de 85-98% e especificidade de 53-93 %. Em geral, a sensibilidade do PET é alta na detecção de lesões de mais de um centímetro de diâmetro. O PET tem se mostrado como método promissor, principalmente pela associação com a TC, no método híbrido PET-CT, notando, novos ensaios clínicos serão necessários para demonstrar as vantagens e as limitações do PET-CT na avaliação precoce de câncer pancreático.

#### **b. Neoplasias do pâncreas endócrino**

As células das ilhotas pancreáticas são parte do sistema neuroendócrino difuso do intestino e do sistema endócrino pancreático. Estas células são também denominadas células APUD, um nome derivado do seu alto teor de amina e de sua alta capacidade de absorção de precursor de amina com decarboxilação.

Os tumores das células das ilhotas pancreáticas são incomuns. Eles podem se manifestar como tumores esporádicos ou como parte de síndromes determinadas, incluindo neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) e von Hippel-Lindau (VHL). Os tumores de células de ilhotas podem ser funcionantes, o que ocorre em cerca de 2/3 dos casos, ou não funcionantes.

Os tumores funcionantes produzem uma síndrome clínica, como resultado da produção hormonal excessiva. As características clínicas da síndrome dependem do tipo de célula do tumor, sendo que esses tumores podem secretar dois ou mais hormônios polipeptídicos. Os tumores funcionantes são geralmente pequenos na sua apresentação clínica e podem ser um desafio para o radiologista. Os parâmetros hormonais e bioquímicos são indispensáveis para a interpretação mais precisa das. Os tumores não funcionantes costumam ser maiores e com maior tendência a se apresentar já com metástases à distância, as quais são mais comuns para o fígado.

O prognóstico para pacientes com NEM 1 é geralmente pobre. Os tumores de células de ilhotas neste grupo são muitas vezes múltiplos e malignos. Em pacientes com NEM 1 e síndrome de Zollinger-Ellison, a cura cirúrgica geralmente não é possível. No entanto, a cura cirúrgica pode ser obtida em pacientes com NEM tipo I e insulinomas, embora as recidivas sejam freqüentes.

Os métodos de imagem são usados para localizar o tumor primário, determinar a ressecabilidade, avaliar a presença de metástases à distância e como opções alternativas de tratamento paliativo e curativo.

Não existe nenhum algoritmo universalmente aceito para a avaliação radiológica de tumores neuroendócrinos do pâncreas. A melhor modalidade para o diagnóstico é discutível e depende das técnicas disponíveis e da experiência em cada instituição. As lesões maiores são facilmente identificáveis pela TCMD e pela RM. As lesões menores geralmente são difíceis de localizar, exigindo técnica meticulosa e protocolos de exames direcionados.

#### Avaliação por imagem dos tumores neuroendócrinos do pâncreas

A avaliação por imagem dos tumores endócrinos do pâncreas pode ser dividida em dois grandes grupos: [a] localização dos tumores neuroendócrinos funcionantes e [b] caracterização e estadiamento dos tumores neuroendócrinos não-funcionantes. O aspecto de imagem destes tumores é determinado pela neovascularização tumoral e pelo fato de não ter relação direta com o sistema ductal pancreático. Os achados de imagem dos tumores neuroendócrinos, de modo, geral, independem da atividade funcional do tumor, exceto no que diz respeito ao tamanho da lesão e à presença de metástases no momento do diagnóstico. Os tumores neuroendócrinos não-funcionantes geralmente causam sintomas somente após atingir grandes dimensões e(ou) indiretamente pelo aparecimento de metástases à distância.

#### *Localização dos tumores neuroendócrinos funcionantes*

A localização de insulinomas pela ultra-sonografia é feita corretamente em 25 a 60% dos casos, enquanto a localização correta dos gastrinomas ocorre somente em cerca de 20% dos casos (Balci & Semelka, 2001). Tumores endócrinos benignos são geralmente bem delimitados, arredondados ou ovais, e hipoecóicos comparativamente ao parênquima pancreático. Eventualmente, os gastrinomas extra-pancreáticos podem se apresentar com aspecto hiperecótico homogêneo (figura 1). Tumores endócrinos maiores (os quais tem tendência a serem malignos) podem ter áreas anecóicas que correspondem à necrose e (ou) focos ecogênicos pela presença de calcificação. O exame de ultra-som no intra-operatório, especialmente quando combinado com a palpação cirúrgica, podem detectar 85 a 100% dos tumores endócrinos (Rossi et al., 1989; Rosch et al., 1992) (Figura 2). O ultra-som endoscópico tem uma sensibilidade de 82% e especificidade de 95% na detecção dos tumores endócrinos.

As técnicas dinâmicas de injeção de contraste endovenoso são importantes na TC e RM para maximizar a detecção de tumores endócrinos funcionantes, os quais são geralmente de pequenas dimensões (Balci & Semelka, 2001). Os Tumores neuroendócrinos, incluindo-se os insulinomas, apresentam reforço em grau consideravelmente maior que o parênquima pancreático normal durante as fases arterial e capilar após a injeção dinâmica de contraste (figura 2). Na TC a técnica helicoidal com cortes finos e injeção dinâmica de contraste é a preferencial. Estudo mais recente, utilizando técnicas de TC helicoidal multislice com injeção dinâmica de contraste, relata sensibilidade de até 94.4% na detecção de insulinomas (Fidler et al., 2003). Muitos serviços consideram a TC helicoidal com estudo dinâmico pós-contraste como o método de escolha para a avaliação inicial destes pacientes (Rockall & Reznick, 2007).

A RM tem sido cada vez mais utilizada para o estudo por imagem do abdômen, devido à melhora dos equipamentos e maior disponibilidade do método, associado ao fato de ser exame inócuo no que diz respeito a não-utilização de radiação ionizante e ao uso de contraste endovenoso paramagnético que é mais seguro do que o contraste iodado utilizado na TC. Na investigação dos tumores neuroendócrinos por RM, as imagens gradiente-eco pesadas em T1 com supressão de gordura, obtidas com cortes finos, associadas às imagens obtidas imediatamente após a injeção de contraste dinâmico, e às imagens pesadas em T2 com supressão de gordura são fundamentais. Os tumores neuroendócrinos se apresentam com baixa intensidade de sinal nas imagens pesadas em T1 com supressão de gordura, têm alto sinal nas imagens pesadas em T2 com supressão de gordura e apresentam reforço acentuado nas imagens imediatamente após a injeção de contraste, podendo ser homogêneo, anelar ou difusamente heterogêneo (figura 3). A RM, quando realizada em aparelhos mais modernos e com protocolos adequados, atingi sensibilidade de até 94% para detecção dos tumores neuroendócrinos, podendo detectar tumores menores que 1 cm de diâmetro (Thoeni et al., 2000; Owen et al., 2001). Estudos comparativos demonstram que a RM tem um desempenho diagnóstico tão bom ou ainda maior que a TC para a localização dos tumores neuroendócrinos (Ichikawa et al., 2000; Semelka et al., 2000). A RM é considerada o método mais sensível para demonstrar metástases hepáticas e ósseas em pacientes com PET e é recomendada como controle da resposta do tratamento (Pisegna et al., 1993). De modo geral, as metástases hepáticas apresentam o mesmo aspecto de imagem e reforço pós-contraste do tumor primário.

A localização arteriográfica pode ser obtida em 63 a 90% para insulinomas e em 15 a 88% para gastrinomas (Balci & Semelka, 2001). A característica arteriográfica destes tumores é de um reforço circunscrito homogêneo. A colheita de amostra de sangue portal por via trans-hepática é um exame invasivo, com taxa de sucesso variável, mas que pode ser considerada naqueles casos onde todos os outros métodos foram falhos na detecção do tumor. Nos pacientes com neoplasia endócrina múltipla, os tumores endócrinos são frequentemente pequenos e múltiplos, e neste grupo de pacientes este procedimento pode não trazer resultado satisfatório. O procedimento é feito pela canulação trans-hepática da veia porta, colocação de cateter na veia esplênica e colheitas sucessivas de amostras de sangue em intervalos de 1 a 1.5 cm ao longo do tronco espleno-portal. Recentemente, a injeção intra-arterial de secretina foi relatada como útil na localização arteriográfica de gastrinomas. Um aumento em 50% dos níveis de gastrina nas veias hepáticas localiza o tumor na cabeça, corpo ou cauda do pâncreas dependendo em qual artéria foi feita a injeção (Doppman et al., 1990).

### *Caracterização e estadiamento dos tumores neuroendócrinos não-funcionantes*

A diferenciação diagnóstica entre tumores neuroendócrinos não-funcionantes e o adenocarcinoma ductal é importante pois pacientes com PET respondem melhor ao tratamento cirúrgico e quimioterapia específica, e conseqüentemente têm um prognóstico melhor do que pacientes com adenocarcinoma (Rossi e al., 1989). Os tumores neuroendócrinos não-funcionantes são geralmente grandes no momento do diagnóstico, variando entre 3 e 24 cm de diâmetro, sendo que 30% são maiores que 10 cm. Com exceção de raras formas císticas, os tumores endócrinos são tumores vasculares apresentando reforço proeminente no estudo pós-contraste endovenoso de TC e RM, ou seja, tem aspecto semelhante ao dos tumores neuroendócrinos funcionantes.

Achados que ajudam na diferenciação dos tumores endócrinos não-funcionantes de adenocarcinoma na TC incluem: presença de calcificação, ausência de envolvimento vascular, ausência de obstrução ductal, e menor freqüência de necrose central e degeneração cística. Na RM, os achados que fazem a diferenciação da maioria dos tumores neuroendócrinos dos adenocarcinomas ductais incluem o alto sinal em T2 e o reforço intenso após a injeção de contraste (figura 4) (Semelka et al., 1993). Aproximadamente 20% dos tumores endócrinos contem calcificação, que aparece em menos de 2% dos adenocarcinomas. Envolvimento do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior é raramente visto nos tumores endócrinos; entretanto envolvimento da veia mesentérica superior e da veia porta já foi relatado. Os tumores neuroendócrinos podem apresentar áreas de necrose ou degeneração cística, mas isso ocorre em menor freqüência que no adenocarcinoma ductal devido à rica vascularização que permite que a massa continue seu crescimento sem sofrimento vascular.

Em raros casos os tumores podem simular o aspecto do adenocarcinoma ductal, no entanto, devido ao seu caráter desmoplásico os adenocarcinomas típicos se apresentam na RM hipointensos ou isointensos nas seqüências pesadas em T1 e T2, e hipodensos na TC, com reforço menor do que o parênquima pancreático normal em todas as fases após a injeção de contraste.

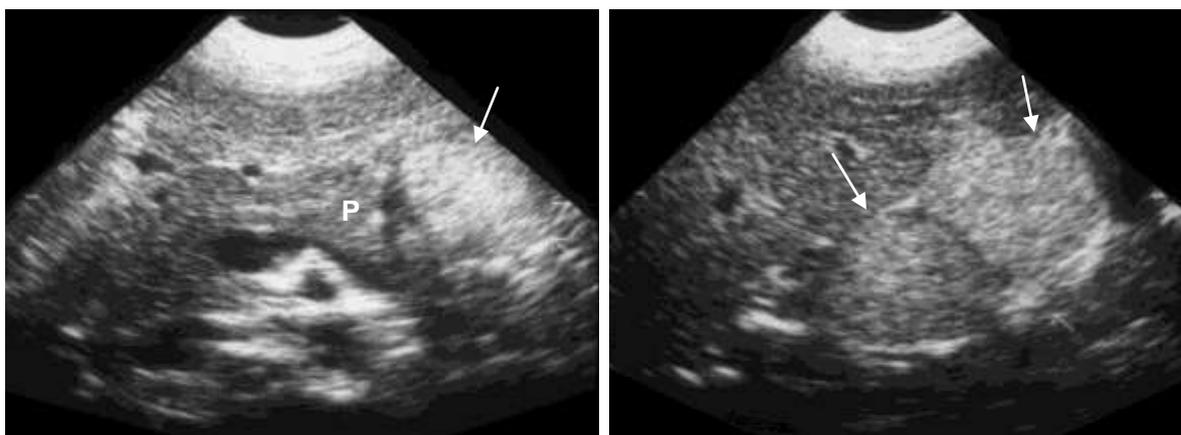


Figura 1 - 16 anos, masculino - Gastrinoma - Cortes transversos do abdômen superior demonstram duas imagens arredondadas (setas) de limites bem definidos, adjacentes entre si e à cauda do pâncreas (P), homogeneamente hiperecóicas em paciente com Síndrome de Zollinger-Ellison. Houve confirmação anátomo-patológica de gastrinoma extra-pancreático após a excisão cirúrgica.

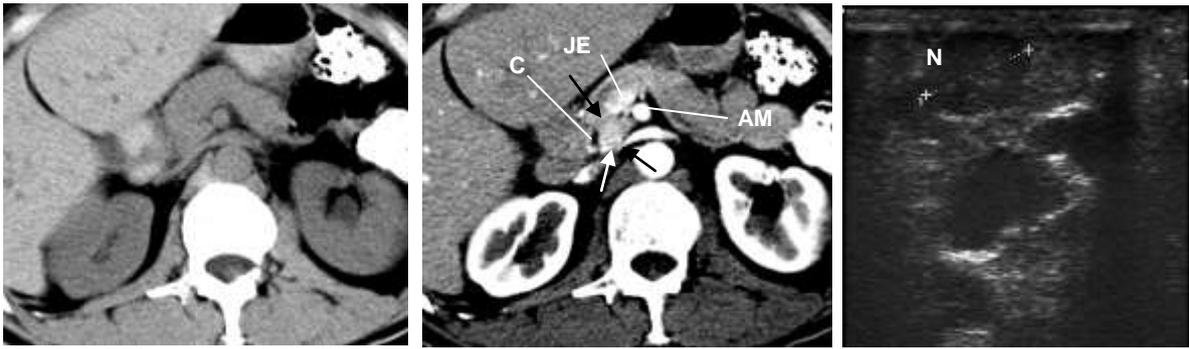


Figura 2 - 35 anos, masculino – Insulinoma funcionante. Tomografia computadorizada, cortes axiais do abdômen superior, antes (A) e imediatamente após a injeção endovenosa de contraste iodado EV, fase arterial (B); Ultra-sonografia intra-operatória com transdutor linear de alta frequência (12 MHz). Observa-se nódulo (setas) com reforço intenso na fase arterial pós-contraste, localizado na cabeça do pâncreas (P), não sendo possível sua identificação no corte correspondente na fase pré-contraste (A). A lesão foi confirmada pela ultra-sonografia realizada no intra-operatório (N), permitindo a nodulectomia. (JEM = junção espleno-mesentérica; MAS = artéria mesentérica superior; C = colédoco).

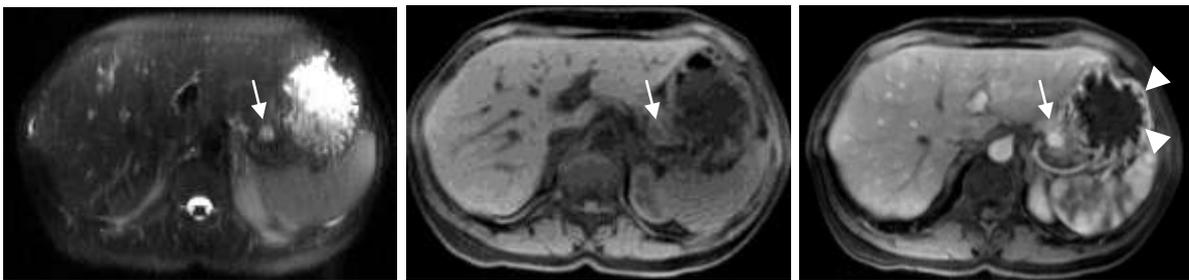


Figura 3 – 51 anos, fem – Gastrinoma. Cortes axiais do abdômen superior por Ressonância magnética, com imagem pesada em T2 (A), e imagens pesadas em T1 com supressão de gordura, antes (B) e imediatamente após (C) a injeção endovenosa de contraste paramagnético. Nota-se lesão arredondada, localizada na cauda do pâncreas, medindo 1.0 cm de diâmetro, hiperintensa em T2 (seta) e hipointensa em T1 (seta), com acentuado reforço nas fases pós-contraste (seta). Nota-se a hipertrofia do relevo mucoso gástrico (cabeças de seta).

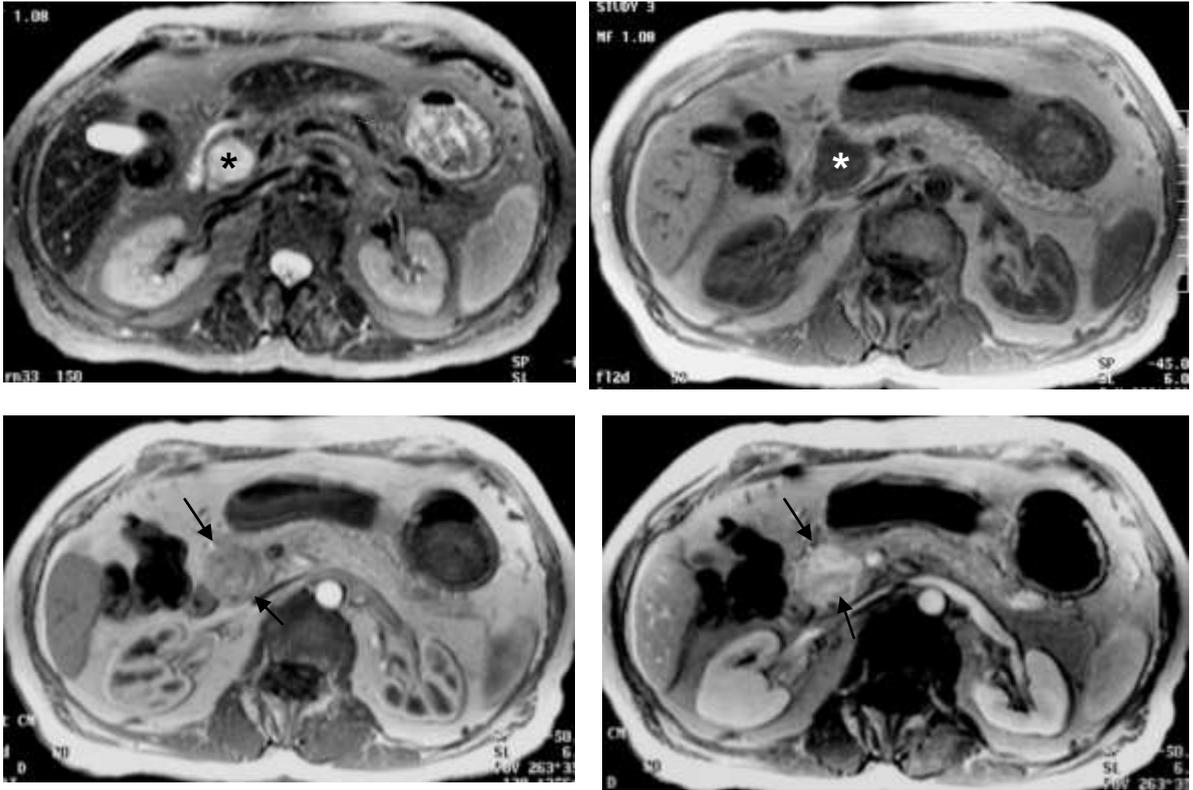


Figura 4 - 72 anos, fem – Tumor neuroendócrino não-funcionante. Cortes axiais do abdômen superior por Ressonância magnética, com imagem pesada em T2 (A), e imagens pesadas em T1 antes (B), imediatamente após (C), e tardiamente após (D) a injeção endovenosa de contraste paramagnético. Nota-se lesão arredondada, localizada na cabeça do pâncreas, hiperintensa em T2 (\*) e hipointensa em T1 (\*), com acentuado reforço nas fases pós-contraste (setas). Destaca-se o fato da lesão estar localizada na cabeça do pâncreas, porém sem causar dilatação ductal pancreática.

c. Neoplasias císticas e diagnóstico diferencial com outras lesões císticas pancreáticas

### **TC e RM nas lesões císticas pancreáticas (handout aula 2009)**

- Aspectos radiológicos das lesões císticas mais comuns / classificação
- Critérios de benignidade e malignidade
- O que fazer no caso de lesão cística pancreática incidental

### **Classificação das lesões císticas pancreáticas**

- Pseudocisto
- Neoplasias císticas mais comuns (90%)
  - Cistoadenoma seroso
  - Neoplasia cística mucinosa
  - Neoplasia mucinosa papilar intraductal
- Neoplasias císticas raras
  - Tumor pseudopapilar sólido-cístico
  - Cistoadenocarcinoma de células acinares
  - Linfangioma
  - Hemangioma
  - Paraganglioma

### **Diagnóstico diferencial das lesões císticas pancreáticas**

- ✓ Benignas
  - ✓ Pseudocisto
  - ✓ Cistadenoma Seroso
  - ✓ Cisto linfoepitelial
  - ✓ Cisto congênito
  - ✓ Cisto ductal escamóide
  - ✓ Potencial maligno
  - ✓ Neoplasia papilar intraductal mucinosa
  - ✓ Neoplasia cística mucinosa
- ✓ Malignas
  - ✓ Cistoadenocarcinoma mucinoso
  - ✓ Neoplasia sólida com alterações císticas (necrose/degeneração)
  - ✓ Adenocarcinoma cístico ductal (raro)
  - ✓ Neoplasia endócrina cística
  - ✓ Tumor sólido pseudopapilar (mulheres jovens, baixo grau, doença maligna curável)
  - ✓ Carcinoma originando no IPMT

- Pseudocisto = 85 – 90%
- Outras lesões císticas = 10 – 15%
  
- Neoplasias císticas do pâncreas correspondem à 10% de todas as neoplasias pancreáticas
- 1% dos pacientes hospitalizados tem uma lesão cística num exame de imagem
- ¼ das autópsias tem cisto pancreático
  - 16% com epitélio atípico
  - 3% com carcinoma “in situ”

Classificação proposta por Sahani et al., Radiographics 2005;25:1471:

- Cisto unilocular
- Múltiplos pequenos cistos (cicatriz central)
- Macrocístico
- Com componente sólido intra-cístico

#### ***Cisto Unilocular***

- Pseudocisto
- IPMT
- Cistoadenoma seroso unilocular
- Cisto linfoepitelial

#### ***Pseudocisto***

- Acúmulo de suco pancreático delimitado por uma parede de tecido fibroso / pancreatite
- Ausência de tecido necrótico
- Muitas vezes há comunicação com o ducto pancreático
- Requer 4 semanas ou mais para desenvolver e consolidar
- Diagnóstico de certeza pelos métodos de imagem é difícil, sendo muito pouco provável se assintomático
- O diagnóstico diferencial inclui abscesso, pseudoaneurisma e tumor cístico.
- Se > 6 cm = drenagem
- Cerca de 50% desaparecem espontaneamente

#### ***Adenoma microcístico - Cistadenoma seroso***

- Neoplasia benigna, sem potencial maligno
- F > M 2:1
- Geralmente detectado na 7ª década de vida
- Pode ser encontrado na síndrome de von Hippel-Lindau
- Cistos geralmente < 2 cm e podem conter cicatriz central radiada (freqüentemente calcificada /20%)
- Contém glicogênio / não contém mucina
- Geralmente solitário, mas pode ser múltiplo na VHL
- Eventualmente pode ter aspecto sólido
- Geralmente a massa cística é descrita como policística (70%), em favo-de-mel ou oligocística, em qualquer região do pâncreas

#### ***Tumor cístico mucinoso***

- Neoplasia maligna (cistoadenocarcinoma) ou com potencial maligno (adenoma mucinoso macrocístico)
- F > M = 9:1
- Geralmente detectada na 5ª ou 6ª década de vida
- Cistos são freqüentemente irregulares e geralmente > 2 cm
- Mais freqüente no corpo e na cauda

- Pode apresentar calcificação curvilínea periférica na parede de cisto (15% dos casos) – maior chance de malignidade presente
- Contém mucina / estroma do tipo ovariano

#### ***Cistadenoma seroso macrocístico***

- Lesão benigna semelhante ao adenoma seroso microcístico clássico, mas os septos não são bem visualizados
- Pode ser impossível distinguir de um tumor macrocístico mucinoso
- Se existirem 3 destes achados a especificidade para o diagnóstico é de 100%:
  - Localização na cabeça do pâncreas
  - Contorno lobulado
  - Parede fina
  - Ausência de reforço pós-contraste na parede

(Khurana B et al. Macrocytic Serous Adenoma of the Pancreas: Radiologic-Pathologic Correlation. AJR 2003;181:119-123)

#### ***Tumor mucinoso papilar intraductal***

- Descrito por Ohhashi et al. em 1982; termo unificado (IPMT) em 1997 - Am J Gastroenterol 2007; 102:2339)
- Características:
  - Produção maciça de mucina
  - Retenção ductal e intersticial
  - Dilatação da ampola de Vater
  - Potencial para malignização
  - Bom prognóstico
- Tipos:
  - Do ducto pancreático principal
  - De ductos secundários
  - Misto
- Histopatologia:
  - Adenoma / lesão “borderline” / carcinoma (“5 anos” de evolução)
- Taxa de sobrevida em 5 anos: 60%

#### ***Lesões pancreáticas císticas***

- Prevalência de cistos pancreáticos incidentais em adultos assintomáticos
  - 2,6% (n=2832 TCs)
  - 26,3% (n=300 autópsias)
  - 20% (n=1444 RMs)

Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. “Prevalence of Unsuspected Pancreatic Cysts on MDCT.” AJR 2008; 191:802-807.

Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. Int J Pancreatol. 1995;18:197-206.

Brugge WR. Cystic lesions of the pancreas: A surprisingly common finding Clinical Update 2006, 13(4):1-4

### ***Lesões pancreáticas císticas***

- Lesões císticas são mais freqüentemente benignas ou de baixo grau e indolentes.
- Lesões mucinosas (IPMT e neoplasia cística mucinosa) tem potencial maligno e devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à sinais de malignidade.

Adsay NV. "Cystic neoplasia of the pancreas: pathology and biology." J Gastrointest Surg 2008; 12(3):401-4.

### ***Sinais radiológicos de malignidade***

- Lesões malignas tem pelo menos um dos seguintes achados em 87% dos casos:
  - Componente sólido
  - Dilatação do ducto pancreático
  - Dilatação do colédoco
  - Linfadenopatia
  - 97% dos cistos uniloculares são benignos (n=510 pctes)
- A presença de septo significou neoplasia in situ ou lesão borderline em 20% dos casos

Lee CJ, Scheiman J, Anderson MA, et al. "Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas < or = 3cm in size: Is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report." J Gastrointest Surg 2008; 12(2):234-42.

Sahani DV, Saokar, Hahn PF, et al. "Pancreatic cysts 3cm or smaller: How aggressive should treatment be?" Radiology 2006; 238(3):912-9.

### ***Aspiração de cisto***

- Meta-análise 2005 (12 estudos, n=450) - van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. "Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: A pooled analysis." Gastrointest Endosc 2005; 62(3):383-9.
  - Amilase <250 u/L virtualmente exclui pseudocisto; pode ser visto com lesões serosas e mucinosas
  - CEA <5 ng/mL sugere cistoadenoma seroso ou pseudocisto
  - CEA >800 ng/mL sugere fortemente uma lesão mucinosa, benigna ou maligna
  - CA 19-9 <37 U/mL sugere fortemente pseudocisto ou cistadenoma seroso
  - Citologia mostra células malignas em 48% dos cistadenocarcinomas mucinosos
- Estudo de 2006 - Linder JD, Geenen JE, Catalano MF. "Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: A prospective single-center experience." Gastrointest Endosc 2006; 64(5):679-702.
  - CEA > 480 ng/mL and viscosidade >1.6 praticamente faz o diagnóstico de neoplasia mucinosa, excluindo cistoadenoma seroso e pseudocisto
  - CEA > 6,000 distingue lesão maligna de benigna

### ***Resumo***

- Amilase <250 u/L virtualmente exclui pseudocisto; pode ser visto com lesões serosas e mucinosas
- CEA <5 ng/mL exclui neoplasia mucinosa
- CEA >800 ng/mL exclui pseudocisto e neoplasia serosa
- CA 19-9 <37 U/mL exclui neoplasia mucinosa

### **Quando ressecar ou seguir a lesão?**

- Não existe consenso
- Necessidade de avaliação contínua do tópic

Waters JA, Schmidt CM. "Intraductal papillary mucinous neoplasm – when to resect?" *Adv Surg* 2008; 42:87-108.

### **Intervalo de seguimento**

- Controverso
- Consenso internacional: primeiro controle com 6 meses e após anual
- Pode prolongar o intervalo para lesões estáveis

Macari M, Lee T, Kim S, et al. "Is gadolinium necessary for MRI follow-up evaluation of cystic lesions in the pancreas? Preliminary results." *Am J Radiol.* 2009; 192:159-164.

*"TUMORES CÍSTICOS PANCREÁTICOS MENORES QUE 3 CM, SEM SINAIS SUGESTIVOS DE MALIGNIDADE AOS EXAMES DE IMAGEM, EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS, PODEM SER SEGUIDOS"*

Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. "International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas." *Pancreatology* 2006; 6:17-32.

### **Neoplasia epitelial maligna de baixo grau**

- 1% das massas pancreáticas
- Mais comum em mulheres
- Faixa etária de 15-35 com média de 24 anos
- Ocorre em qualquer região do pâncreas

### **Conclusões**

- Correlação clínico-radiológica positiva para pancreatite prévia no diagnóstico de pseudocisto
- Caracterização morfológica – benigno vs maligno (mucina) > impacto no tto e no planejamento cirúrgico – seguimento vs continuar investigação
- Não negligenciar pequenos cistos pancreáticos – no mínimo sugerir seguimento com TC ou RM (apesar de não haver consenso até o momento quanto ao intervalo sugerido)

## **6. Aspectos de imagem das doenças pancreáticas inflamatórias**

### **a. Pancreatite aguda**

#### **Reuniões de consenso**

- BRADLEY, E. L., 3RD. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the **International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga**, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, v.128(5), p.586-90, 1993.
- DERVENIS, C., JOHNSON, C. D., BASSI, C., BRADLEY, E., IMRIE, C. W., MCMAHON, M. J., MODLIN, I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute

pancreatitis. **Santorini consensus conference. Int J Pancreatol**, v.25(3), p.195-210, 1999.

- Acute pancreatitis: a time for consensus. **Gastroenterol Clin Biol**, v.25(1 Suppl), p.1S5-246, 2001. **Paris – França**
- TOOULI, J., BROOKE-SMITH, M., BASSI, C., CARR-LOCKE, D., TELFORD, J., FREENY, P., IMRIE, C., TANDON, R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. **J Gastroenterol Hepatol**, v.17 Suppl, p.S15-39, 2002. **Bangkok – Hong Kong**

#### ***PA – definições***

- processo inflamatório agudo do pâncreas, com envolvimento variável de órgãos peri-pancreáticos ou de outros órgãos mais distantes, sendo classificada em dois grupos distintos conforme a gravidade

#### ***Pancreatite – classificação***

- Forma Leve / edematosa / intersticial:
  - processo edematoso intersticial, com ou sem pequenos focos de necrose, e necrose gordurosa intra e peripancreática, disfunção glandular leve
  - associada com mínima disfunção orgânica, apresentando recuperação sem complicações sistêmicas ou locais
- Forma Grave:
  - Achados patológicos: mais freqüentemente é a expressão clínica do desenvolvimento de necrose pancreática. Menos comumente, pacientes com PA intersticial (edematosa) também podem desenvolver PA grave.
  - falência de órgão(s) e (ou) complicação local como necrose, abscesso e pseudocisto

#### ***Pancreatite – classificação***

- Forma Leve / edematosa / intersticial:
  - mínima disfunção orgânica, que responde à reposição de líquidos
- Forma Grave:
  - Complicações locais : Necrose, pseudocisto, abscesso
  - Falência de órgão(s)
  - Ranson  $\geq 3$
  - APACHE II  $\geq 8$
  -

#### ***Pancreatite – outras definições***

- Coleções agudas
- Necrose pancreática
- Pseudocisto agudo
- Abscesso pancreático

#### ***Causas de pancreatite aguda***

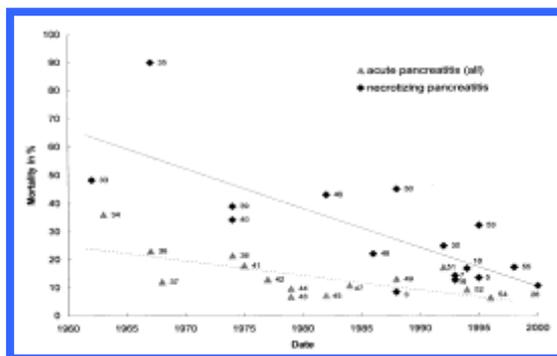
- **Biliar (Colelitíase, coledocolitíase ou microlitíase biliar)\*\***
- **Abuso da ingestão de álcool\*\***
- Drogas
- Trauma

- Grande cirurgia abdominal
- Bypass cardiopulmonar
- Hipercalcemia
- Hiperlipidemia
- Úlcera penetrante gástrica ou duodenal
- Tumores pancreáticos
- Pâncreas divisum
- Pancreatite familiar
- Vasculite
- Isquemia ou embolia
- Gravidez
- Transplante de órgão
- Insuficiência renal avançada
- Infecção por Mycoplasma
- Infecção viral (caxumba, coxsackie B, HIV, etc...)
- Venenos (picada de escorpião e de certos tipos de aranhas)
- Parasitas intra-ductais (áscaris)
- Causas idiopáticas

#### ***Fisiopatologia (Frossard & Hadengue, 2001)***

- fase de iniciação: após a exposição do pâncreas ao estímulo agressivo
- fase de constituição e amplificação
- fase de reparação

#### ***Mortalidade (Hartwig et al. JGS (2002),6(3):481)***



#### ***Incidência (TOOULI et al. J Gastroenterol Hepatol, v.17 Suppl, p.S15-39, 2002)***

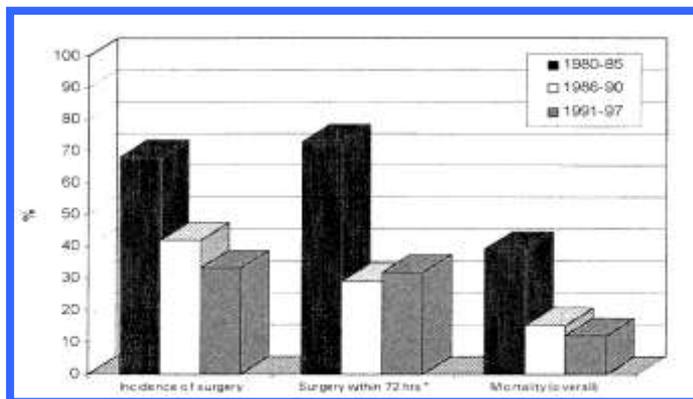
Authors	Region	Period	Incidence: (per 100 000/year)
Trapnell and Duncan <sup>5</sup>	Bristol	1961-67	5.4
Corfield <i>et al.</i> <sup>9</sup>	Bristol	1968-79	7.3
Tran and Schilfgaarde <sup>11</sup>	Netherlands	1971	6.5
Assmus <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Germany	1989-94	15.6
Worning <sup>10</sup>	Denmark	1981	26.8
		1990	35.4
Go <sup>6</sup>	USA	1987	49.5
			79.8
Jaakkola and Nordback <sup>12</sup>	Finland	1970	46.6
		1989	73.4
McKay <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Scotland	1985	25.8
		1995	41.9

\*Modified from Lankisch.<sup>7</sup>

### Tratamento

- Preconizado tratamento intensivo precoce e agressivo para pacientes com PA grave (reposição hidroeletrólítica e suporte calórico)
- Antibioticoterapia – casos com necrose
- Específico Biliar – papilotomia precoce x tardia + colecistectomia preventiva
- Indicações para abordagem cirúrgica:
  - Necrose pancreática infectada
  - Falência de múltiplos órgãos apesar do tratamento intensivo máximo por período de 48-72 horas
  - Complicações abdominais da PA
  - Obstrução biliar que não pôde ser resolvida com endoscopia
- OBS: Tratamento com agentes anti-inflamatórios específicos – pesquisa clínica

### Tratamento (Hartwig et al. JGS (2002),6(3):481)



### Estratificação da gravidade

- Dados clínicos
- Índices clínico-laboratoriais
  - Critérios prognósticos de Ranson
  - Índice APACHE II
- Tomografia Computadorizada

**Crítérios prognósticos de Ranson (RANSON, J. H. World J Surg, v.21(2):136, 1997)**

Na admissão:	
Idade > 55 anos	
Glicemia > 200 mg/dl	
Glóbulos brancos > 16.000/mm <sup>3</sup>	
LHD > 350 IU/l	
TGO > 250 IU/l	
Dentro de 48 horas	
Decréscimo no hematócrito > 10%	
Aumento da uréia sérica > 5 mg/dl	
Ca <sup>2+</sup> sérico < 2 mg/dl	
Seqüestro de líquido > 6 litros	
PaO <sub>2</sub> arterial < 60 mmHg	
Déficit de bases > 4 mEq/l	

Mortalidade:	
< 3 sinais = 0,9%	
3-4 sinais = 16%	
5-6 sinais = 40%	
> 7 sinais = 100%	

**Índice clínico-laboratorial APACHE II (Knaus et al., 1985 Crit Care Med (13):818 )**

Variável Fisiológica	Variação superior				Normal	Variação inferior			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Temperatura corporal (°C)	≥41*	39 a 40,9*		38,5 a 38,9*	36 a 38,4*	34 a 35,9*	32 a 33,9*	30 a 31,9*	<29,9*
Pressão arterial média (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		<49
Frequência cardíaca (bpm)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	<39
Frequência respiratória (rpm)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		<5
PaO <sub>2</sub> arterial mmHg					>70	61 a 70		55 a 60	<55
pH Arterial	≥7,7	7,6 a 7,69		7,5 a 7,59	7,33 a 7,49		7,25 a 7,32	7,15 a 7,24	<7,15
HCO <sub>3</sub> sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51,9		32 a 40,9	22 a 31,9		18 a 21,9	15 a 17,9	<15
Sódio sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119	<110
Potássio sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6,9		5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl)	≥3,5	2 a 3,4	1,5 a 1,9		0,6 a 1,4		<0,6		
Hematócrito (%)	≥60		50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9		20 a 29,9		<20
Contagem de leucócitos (1000/mm <sup>3</sup> )	≥40		20 a 39,9	15 a 19,9	3 a 14,9		1 a 2,9		<1
Escala de Glasgow									
A. Índice total (soma das 12 variáveis acima)									
B. Pontuação pela idade (em anos) <44 = 0; 45 a 54 = 2; 55 a 64 = 3; 65 a 74 = 5; ≥75 = 6									
C. Pontuação relacionada à condição de saúde prévia (abaixo)									
<b>Índice APACHE II – totalização = (soma A+B+C)</b>									

**Métodos de imagem para avaliação da PA**

- Ultra-sonografia
- Tomografia computadorizada
- Ressonância Magnética

**Ultra-sonografia**

- Método de imagem mais utilizado na avaliação inicial de pacientes com dor abdominal, icterícia e queixas abdominais não específicas
- Limitações da US:
  - Superposição de gases em alças intestinais na PA
  - 15 a 20% dos exames não se consegue examinar a glândula inteira
- Papel menor na avaliação da PA

JEFFREY, R. B., JR. *Radiol Clin North Am*, v.27(1):5, 1989.

RALLS, C. *RSNA*, 1996. p.79 - 82.

MARTINEZ-NOGUERA, A., et al. *Eur Radiol*, 2001. **11**(9):1594

**Tomografia computadorizada- indicações na PA (Dervenis et al., Int J Pancreatol, 1999. 25(3):195)**

- diagnóstico clínico duvidoso;
- hiperamilasemia e PA grave – distensão abdominal, febre alta e leucocitose;
- índice de Ranson > 3 e (ou) APACHE II  $\geq$  a 8;
- nos que não apresentam melhora rápida nas primeiras 72 horas do tratamento conservador;
- naqueles que, após melhora inicial, tiveram mudança abrupta com piora clínica indicando o desenvolvimento de complicações locais

**Estratificação da gravidade pela TC (Balthazar et al., 1990. Radiology 174:331)**

PROCESSO INFLAMATÓRIO		Índice morfológico
Grau A	Pâncreas normal	0
Grau B	Aumento focal ou difuso do pâncreas	1
Grau C	Alterações pancreáticas associadas a inflamação peri-pancreática	2
Grau D	Coleção líquida em apenas uma localização	3
Grau E	Duas ou mais coleções e/ou presença de gás em topografia pancreática ou peri-pancreática	4
NECROSE PANCREÁTICA		Índice de necrose
Ausência	Reforço pancreático uniforme	0
< 30%	Área de ausência de reforço menor que 30% da glândula	2
30 – 50%	Área entre 30 a 50% de necrose	4
> 50%	Mais de 50% de necrose	6
<b>Índice de gravidade total = Índice morfológico + índice de necrose</b>		

**Tomografia computadorizada**

- Controvérsias:
  - Utilidade da TC na PA
  - Momento da realização da TC (imediatamente, 48-72 horas, após 3 dias, repetição após 7 dias)
  - Associação dos achados na TC com índices clínico-laboratoriais
  - Risco do uso de contraste iodado na PA

**Necrose pancreática à TC**

- Reforço pós contraste reduzido em relação ao parênquima normal (nl entre 100 a 150 HU)
- Sensibilidade: 87%
- Especificidade: 100% com necrose maior que 30% da glândula

- 27 % de falsos negativos qdo necrose < 30% do pâncreas

### ***Ressonância Magnética***

- Método já bem estabelecido no estudo do abdome
- 3(4) exames em 1
  - Morfológico seccional
  - Morfológico colangiográfico
  - Dinâmico com contraste paramagnético
  - Morfológico angiográfico
- Vários trabalhos já consideram a RM como método alternativo à TC para avaliação da PA

Lecesne, R., et al., Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology*, 1999. 211(3):727

Piironen, A., Severe acute pancreatitis: contrast-enhanced CT and MRI features. *Abdom Imaging*, 2001. 26(3):225.

### ***Conclusões trabalho tese de doutorado***

1. A TC sem contraste EV é útil na avaliação da PA, tanto no que diz respeito ao diagnóstico quanto à estratificação de gravidade, devendo ser utilizada como método de imagem na avaliação precoce da PA.
2. A RM apresentou resultados comparáveis à TC completa para a estratificação de gravidade da PA, podendo ser utilizada para este fim, e devendo ser considerada como método principal nos casos onde a etiologia da PA já está definida como biliar.
3. Apesar do Índice APACHE II ser útil para estabelecer o prognóstico da PA, não há correlação com os métodos de imagem, não sendo possível, portanto, prescindir de um destes métodos na avaliação de gravidade da PA.

### ***Complicações***

- Coleções agudas (40 a 50% )
- Pseudocistos (mín. 4 sem de evolução)
- Pseudocistos
- pseudoaneurismas
- Hemorragia
- Superinfecção
- Oclusão venosa
- Obstrução gastrointestinal ou biliar
- Invasão
- Complicações :
  - Forma estéril - 13 a 14% de óbitos
  - Forma infectada - 39 a 67%

### ***Pseudocisto***

- Definição: uma coleção de suco pancreático com parede fibrosa ou de tecido de granulação, que ocorre devido a PA, trauma pancreático ou PC.

- Manifestações clínicas: ocasionalmente são palpáveis. Evidenciados mais freqüentemente com métodos de imagem. Geralmente ovalados ou arredondados e com parede vista à TC ou US.
- Achados patológicos: presença de parede; estéril.
- Discussão: A formação de um pseudocisto demora cerca de 4 semanas ou mais após o início da PA.
  - Se < 4 semanas = coleção aguda
  - Quando tem pûs = abscesso.

#### b. Pancreatite crônica

A pancreatite crônica é caracterizada por dano pancreático progressivo que eventualmente leva ao prejuízo de ambas as funções exócrina e endócrina do pâncreas. A causa mais comum da pancreatite crônica nas sociedades ocidentais é o abuso de álcool. O entendimento da patogênese da pancreatite crônica aumentou principalmente por causa dos avanços na compreensão dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de fibrose pancreática após repetidos ataques agudos de necroinflamação pancreática. As células estreladas pancreáticas são consideradas as células-chave na fibrogênese, particularmente quando elas são ativadas por fatores tóxicos como o álcool, os seus metabolitos, ou stress oxidante ou por citocinas liberadas durante os ataques de pancreatite (Kinney TP, Freeman ML. Approach to acute, recurrent, and chronic pancreatitis. Minn Med. Jun 2008;91(6):29-33. / Conwell DL, Banks PA. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. Sep 2008;24(5):586-90).

A investigação científica sobre pancreatite crônica centrou-se sobre os fatores genéticos que podem predispor à doença. Genes que regulam a ativação e a inativação de tripsinogênio e a função reguladora da condutância transmembrana na fibrose cística têm recebido atenção especial. As mutações nesses genes estão sendo cada vez mais reconhecidas por seu potencial modificador em formas distintas de pancreatite crônica, incluindo pancreatite alcoólica, tropical, e idiopática.

Os métodos de imagem têm um papel importante no diagnóstico e tratamento da pancreatite crônica. O tratamento da pancreatite crônica simples é geralmente sintomático e orientado para o alívio da dor, má absorção, e diabetes. Tratamentos minimamente invasivos e cirurgia são geralmente reservados para as complicações, como pseudocistos, abscessos e tumores. A pancreatite aguda e a pancreatite crônica são considerados como doenças diferentes e a maioria dos casos de pancreatite aguda não evolui para doença crônica.

#### Fisiopatologia

As principais causas da pancreatite crônica incluem o seguinte:

- Alcoolismo: Alterações parecem desenvolver-se lentamente e podem ocorrer após o consumo excessivo de álcool por 10 anos ou mais. O alcoolismo está associado à pancreatite crônica em 70% dos pacientes.
- Colelitíase: A colelitíase é uma causa comum de pancreatite aguda, mas provavelmente está associada à pancreatite crônica em 20-25% dos patients.
- Idiopática: em 20% dos pacientes.
- Uso de drogas: Normalmente pancreatite induzida por droga é um processo agudo e não evolui para uma forma crônica.

- Causas hereditárias : pancreatite hereditária é uma doença autossômica dominante. Os sintomas geralmente aparecem na primeira década do paciente de vida e, eventualmente, levam à disfunção exócrina e endócrina do pâncreas.
- Doença auto-imune: pancreatite auto-imune é uma condição rara que é frequentemente observada em pacientes com colangite esclerosante primária.
- Causas congênitas: eventualmente uma anomalia congênita da fusão, pâncreas divisum, pode causar pancreatite crônica
- A fibrose cística: Esta doença está associada com atrofia do pâncreas e pancreatite crônica
- Outras causas: Hiperlipidemia, hiperparatireoidismo, e uremia pode causar pancreatite crônica.

#### Categorias de pancreatite crônica

A pancreatite crônica pode ser classificada em três categorias:

- \* Crônica calcificante pancreatite
- \* Pancreatite crônica obstrutiva
- \* Pancreatite crônica inflamatória

A pancreatite crônica calcificante é invariavelmente relacionada com o alcoolismo. O primeiro achado é a precipitação de material proteínico nos ductos pancreáticos que forma rolhas de proteína, que posteriormente calcificam. Os ductos e lóbulos são inicialmente envolvidos em uma maneira aleatória, e são rodeados por tecido do parênquima normal. O epitélio ductal pancreático sofre atrofia, hiperplasia e metaplasia no local onde ficam as rolhas de proteína. Muitos dos pequenos ductos pancreáticos dilatam, enquanto outros são eliminados por fibrose.

O ducto pancreático principal pode mostrar áreas de estenose alternadas por áreas de dilatação. Em aproximadamente 50% dos pacientes com pancreatite crônica calcificante, o parênquima pancreático contém cistos de tamanhos variados (alguns milímetros a 5 cm). Esses cistos são revestidos por epitélio cuboidal e contêm enzimas pancreáticas. Fibrose peripancreática é geralmente um achado tardio que envolve as veias porta e(ou) esplênica, e pode causar estenose ou oclusão dos canais linfáticos retroperitoneais. Ascite pode complicar a pancreatite crônica calcificante em consequência da hipertensão portal e da obstrução linfática em cerca de 1-2% dos casos.

Na pancreatite obstrutiva crônica, as alterações histológicas importantes são a fibrose periductal e a dilatação ductal subsequente. Essas mudanças são muito mais focais do que nas outras formas, e na maioria dos casos, as mudanças envolvem apenas a parte do pâncreas em que a drenagem ductal é prejudicada. Naqueles casos onde há obstrução do ducto pancreático principal ou ampola podem ocorrer alterações difusas. Embora possa ocorrer formação de rolhas de proteína, as alterações histológicas na mucosa ductal são menos comuns, e a calcificação é incomum. Uma variedade de fatores está envolvida na pancreatite obstrutiva crônica, que incluem a obstrução ductal por estenose ampular, causas inflamatórias ou neoplásicas, ligadura ductal cirúrgica e fibrose devido a um pseudocisto como uma complicação de um episódio de pancreatite aguda.

A pancreatite crônica inflamatória é rara e pode afetar pessoas idosas, sem uma história anterior de excesso de álcool.

#### Achados de imagem

As radiografias simples mostram calcificação pancreática em 25-59% dos pacientes. Dependendo do aspecto e da distribuição das calcificações na topografia pancreática, este achado é patognomônico de pancreatite crônica. Exames contrastados do tubo digestivo têm papel reduzido na avaliação da pancreatite aguda.

A US é a primeira modalidade a ser utilizada em pacientes com dor abdominal superior, porém o diagnóstico de pancreatite crônica nem sempre é possível. A US pode auxiliar na determinação da causa da pancreatite crônica (por exemplo, doença hepática alcoólica, colelitíase) e na avaliação das complicações da doença (por exemplo, pseudocistos, ascite, obstrução venosa portal/esplênica).

A RM, particularmente a colangiopancreatografia por RM (CPRM), é uma técnica não-invasiva. A RM fornece excelentes imagens que mostram as alterações pancreáticas da doença e as suas complicações. A utilização de secretina com MRCP pode avaliar a reserva pancreática exócrina, bem como uma santorinocele (ou seja, um ducto dilatado Santorini visita no pâncreas divisum).

A TC é excelente para a imagem do retroperitônio, e é útil na diferenciação entre pancreatite crônica de carcinoma pancreático. A TC é mais sensível que a radiografia simples e a US na detecção das calcificações pancreáticas. A acurácia da TC é de 59 a 95%, sendo que essa grande variação é devido à grande discrepância nos critérios utilizados para o diagnóstico e na qualidade dos aparelhos.

A colangiopancreatografia é a modalidade de imagem mais sensível, porém é invasiva e tem riscos relativos de pancreatite aguda, sangramento e perfuração de alças. É usada para mostrar a anatomia ductal diretamente quando à indicação de intervenção (por exemplo, dilatação de estenose, colocação de stent).

#### **c. Pancreatite autoimune (Yang et al. *Abdom Imaging*, 2006, 31:94–102)**

Pancreatite autoimune é uma entidade clínica distinta da pancreatite crônica, que pode apresentar sinais de pancreatite aguda ou crônica, e, por vezes, está associada à icterícia. Pode aparecer como alteração difusa (destruição ductal difusa) ou como lesão pseudotumoral, sendo que estes dois aspectos são provavelmente diferentes formas clínicas da doença.

O achado radiológico principal da pancreatite autoimune, considerando a TC, RM e a US, é o aumento difuso do pâncreas. A CPRE pode demonstrar áreas de estreitamento focal ou difuso do ducto pancreático principal. Eventualmente, ocorre estreitamento do colédoco e dos vasos peripancreáticos. Calcificação ou pseudocisto pancreático não ocorre. É descrito ainda hipodensidade difusa do pâncreas na TC e redução da intensidade de sinal nas imagens pesadas em T1 do pâncreas na RM, com realce periférico pós-contraste do pâncreas.

## Referências

- BALCI, N. C., SEMELKA, R. C. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. **Eur J Radiol**, v.38(2), p.113-9, 2001.
- BENNETT, G. L., BALTHAZAR, E. J. Imaging of acute and chronic pancreatitis. In: G. S. Gazelle, S. Saini e P. R. Mueller **Hepatobiliary and pancreatic radiology: imaging and intervention**. New York NY, Thieme Medical Publishers, Inc.(1998): 746 - 782.
- BONALDI, V. M., BRET, P. M., ATRI, M., GARCIA, P., REINHOLD, C. A comparison of two injection protocols using helical and dynamic acquisitions in CT examinations of the pancreas. **AJR Am J Roentgenol**, v.167(1), p.49-55, 1996.
- CHALMERS, A. G. The role of imaging in acute pancreatitis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v.9(2), p.106-16, 1997.
- DOPPMAN, J. L., MILLER, D. L., CHANG, R., MATON, P. N., LONDON, J. F., GARDNER, J. D., JENSEN, R. T., NORTON, J. A. Gastrinomas: localization by means of selective intraarterial injection of secretin. **Radiology**, v.174(1), p.25-9, 1990.
- ELMAS, N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis. **Eur J Radiol**, v.38(2), p.120-32, 2001.
- FIDLER, J. L., FLETCHER, J. G., READING, C. C., ANDREWS, J. C., THOMPSON, G. B., GRANT, C. S., SERVICE, F. J. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. **AJR Am J Roentgenol**, v.181(3), p.775-80, 2003.
- ICHIKAWA, T., PETERSON, M. S., FEDERLE, M. P., BARON, R. L., HARADOME, H., KAWAMORI, Y., NAWANO, S., ARAKI, T. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. **Radiology**, v.216(1), p.163-71, 2000.
- OWEN, N. J., SOHAIB, S. A., PEPPERCORN, P. D., MONSON, J. P., GROSSMAN, A. B., BESSER, G. M., REZNEK, R. H. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. **Br J Radiol**, v.74(886), p.968-73, 2001.
- PISEGNA, J. R., DOPPMAN, J. L., NORTON, J. A., METZ, D. C., JENSEN, R. T. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome. **Dig Dis Sci**, v.38(7), p.1318-28, 1993.
- ROCKALL, A. G., REZNEK, R. H. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.21(1), p.43-68, 2007.
- ROSCH, T., LIGHTDALE, C. J., BOTET, J. F., BOYCE, G. A., SIVAK, M. V., JR., YASUDA, K., HEYDER, N., PALAZZO, L., DANCYGIER, H., SCHUSDZIARRA, V., ET AL. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. **N Engl J Med**, v.326(26), p.1721-6, 1992.
- ROSSI, P., ALLISON, D. J., BEZZI, M., KENNEDY, A., MACCIONI, F., WYNICK, D., MARADEI, A., BLOOM, S. R. Endocrine tumors of the pancreas. **Radiol Clin North Am**, v.27(1), p.129-61, 1989.
- SEMELKA, R. C., CUMMING, M. J., SHOENUT, J. P., MAGRO, C. M., YAFFE, C. S., KROEKER, M. A., GREENBERG, H. M. Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. **Radiology**, v.186(3), p.799-802, 1993.
- SEMELKA, R. C., CUSTODIO, C. M., CEM BALCI, N., WOOSLEY, J. T. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. **J Magn Reson Imaging**, v.11(2), p.141-8, 2000.
- SHAMS, J., STEIN, A., COOPERMAN, A. M. Computed tomography for pancreatic diseases. **Surg Clin North Am**, v.81(2), p.283-306, 2001.
- THOENI, R. F., MUELLER-LISSE, U. G., CHAN, R., DO, N. K., SHYN, P. B. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. **Radiology**, v.214(2), p.483-90, 2000.