

# Biópsia do Adenocarcinoma de Pâncreas: *Qual é o Melhor Método?*

Com a crescente adoção da quimioterapia neoadjuvante como estratégia pré-operatória, a confirmação histológica tornou-se obrigatória antes do início do tratamento sistêmico. Este artigo compara os principais métodos — EUS-FNB, EUS-FNA, biópsia percutânea guiada por TC e biópsia líquida — em acurácia diagnóstica, complicações, risco de semeadura tumoral e capacidade de fornecer material para análise molecular.

ATUALIZADO EVIDÊNCIA

ÁREA

REFERÊNCIAS

ABRIL 2025 META-ANÁLISES & RCT SCIRURGIA · ENDOSCOPIA 18 ARTIGOS INDEXADOS

## ☞ SUMÁRIO

1. Contexto: por que a biópsia se tornou indispensável
2. EUS-FNB — o padrão-ouro atual
3. EUS-FNA — o método histórico de referência
4. Biópsia percutânea guiada por TC / US
5. Biópsia líquida — perspectivas e limitações
6. Tabela comparativa dos métodos
7. Algoritmo de decisão prático
8. Conclusão e recomendações
9. Referências científicas

01 —

## Contexto: por que a biópsia tornou-se indispensável

O adenocarcinoma ductal do pâncreas (PDAC) permanece um dos tumores mais letais da oncologia, com sobrevida global em 5 anos inferior a 12%. A cirurgia com intenção curativa continua sendo a única possibilidade de cura, mas menos de 20% dos pacientes apresentam doença ressecável ao diagnóstico. Neste cenário, a quimioterapia neoadjuvante — antes denominada "de indução" apenas para doença localmente avançada — ganhou espaço mesmo nas doenças ressecáveis de alto risco e no grupo de ressecabilidade limítrofe (*borderline resectable*).

As diretrizes ESMO 2023 e as NCCN 2024/2025 tornaram a biópsia pré-operatória virtualmente obrigatória em dois cenários: **(1)** pacientes que iniciarão quimioterapia neoadjuvante e **(2)** pacientes com doença localmente avançada ou metastática antes do início da terapia paliativa sistêmica. A lógica é clara: sem confirmação histológica, não se inicia quimioterapia — e sem quimioterapia, muitos desses pacientes perderão a janela de ressecção.

### ▲ PONTO CRÍTICO — DIRETRIZES ESMO 2023

A biópsia é indicada para pacientes que necessitam de diagnóstico diferencial com pancreatite crônica benigna ou confirmação histológica antes do início de quimioterapia. Após dois procedimentos inconclusivos, o tratamento pode ser iniciado sem prova histológica, desde que haja discussão multidisciplinar com imagem e CA19-9 consistentes com malignidade.

Um desafio particular do PDAC é sua composição tumoral: alta densidade de estroma fibrótico e baixa celularidade. Isso torna a obtenção de material adequado tecnicamente exigente, independente do método utilizado. A escolha do método de biópsia deve equilibrar acurácia diagnóstica, segurança (particularmente o risco de *peritoneal seeding*), viabilidade técnica local e necessidade crescente de material para perfil molecular (NGS/IHQ).

02 —

## EUS-FNB — O Padrão-Ouro Atual

A biópsia endoscópica guiada por ultrassom (EUS) com agulha de biópsia de núcleo histológico (*fine-needle biopsy*, FNB) consolidou-se como o método preferencial para o diagnóstico tecidual do PDAC. A sua superioridade em relação à citologia aspirativa (FNA) e às abordagens percutâneas fundamenta-se em três pilares: maior rendimento histológico, menor risco de disseminação peritoneal e capacidade superior de fornecer material para análise molecular.

### Acurácia Diagnóstica

Uma meta-análise reunindo nove ensaios clínicos randomizados demonstrou que a acurácia diagnóstica da EUS-FNB é superior à EUS-FNA, com razão de chances (*odds ratio*) de 1,87 (IC 95%: 1,33-2,63). As agulhas de terceira geração — com geometria Franseen (*Acquire*) ou *SharkCore* — permitem a obtenção de fragmentos histológicos preservando a arquitetura tecidual, requisito fundamental para análise imunohistoquímica e sequenciamento de nova geração (NGS).

Estudo retrospectivo com 132 pacientes submetidos a EUS (76 FNA, 48 FNB, 8 combinados) demonstrou que, sob avaliação rápida no local (ROSE), a **EUS-FNB foi superior à FNA na obtenção de amostras adequadas para testes moleculares**. Área de superfície tumoral e celularidade foram os principais preditores de adequação, independente do método utilizado.

A revisão sistemática publicada no *Digestive Endoscopy* (dezembro de 2024) recomenda a técnica MOSE (*macroscopic on-site evaluation*) para FNB como padrão de referência, com necessidade de coluna de tecido visível mínima de 4 mm para considerar a amostra adequada. Essa avaliação macroscópica simples reduz a necessidade de ROSE (avaliação rápida por citopatologista), um recurso indisponível em muitos serviços.

### Agulhas e Técnica

As agulhas de 22G são as mais utilizadas na prática clínica atual, equilibrando maniobrabilidade e rendimento histológico. A técnica de "fanning" — que coleta tecido de diferentes posições dentro da lesão — aumenta o rendimento diagnóstico para até 86%, comparado a 50% com a técnica padrão. Agulhas de 19G fornecem fragmentos maiores, mas são mais difíceis de manipular no duodeno e associam-se a maior risco de complicações.

### Complicações

A taxa global de complicações da EUS-FNB em lesões pancreáticas sólidas é de aproximadamente 2,5%, incluindo pancreatite (1-2%), dor abdominal autolimitada e sangramento. Em uma meta-análise de 78 coortes envolvendo mais de 11.000 pacientes, a EUS permaneceu consistentemente como o método mais seguro entre todos os métodos de biópsia pancreática comparados.

### Papel na Era Molecular

Com o perfil molecular tornando-se essencial — mutações KRAS, status MSI/MMR, fusões NTRK/FGFR2/ROS1, amplificação HER2, mutações BRCA1/BRCA2/PALB2 — a EUS-FNB demonstra superioridade clara sobre a FNA para NGS, particularmente em tumores com 3 cm ou menos, ou localizados na cabeça/colo do pâncreas.

03 —

## EUS-FNA — O Método Histórico de Referência

A aspiração com agulha fina guiada por EUS (*fine-needle aspiration*, FNA) foi durante décadas o padrão de cuidado para diagnóstico tecidual pancreático. Suas vantagens estabelecidas incluem: sensibilidade de 85-92%, especificidade de 96-98%, perfil de segurança excelente e ampla disponibilidade em centros de referência.

No entanto, a FNA apresenta limitações relevantes no contexto atual. O material obtido é citológico — células isoladas ou em pequenos agregados — sem preservação da arquitetura tecidual. Isso **dificulta ou impossibilita** a análise imunohistoquímica (necessária para diagnóstico de tumores neuroendócrinos, linfomas e outros mimetizadores), o NGS e o cálculo de carga tumoral para ensaios clínicos.

Um estudo demonstrou que apenas **12,4% de 169 espécimes de EUS-FNA** de massas pancreáticas malignas apresentaram celularidade adequada para estudos terapêuticos. Esse dado isolado justifica a transição para agulhas de biópsia histológica em casos onde perfil molecular é necessário.

Um RCT publicado em 2024 demonstrou que a EUS-FNB *sem* ROSE alcançou acurácia não-inferior à EUS-FNA *com* ROSE (100% vs. 97%,  $p=0,371$ ), com tempo de procedimento significativamente menor (30,4 vs. 35,8 minutos,  $p<0,02$ ). Essa evidência sugere que a FNB pode ser realizada em centros sem citopatologista disponível em tempo real, mantendo qualidade diagnóstica equivalente.

A EUS-FNA ainda tem papel em situações específicas: lesões pequenas onde o acesso com agulha maior é difícil, ou quando apenas confirmação citológica de malignidade é suficiente para decisão cirúrgica direta sem necessidade de quimioterapia neoadjuvante.

04 —

## Biópsia Percutânea Guiada por TC ou US

A biópsia percutânea guiada por tomografia computadorizada (TC-CNB) ou ultrassonografia (US-CNB) permanece como

alternativa legítima em contextos específicos, mas apresenta limitações que a colocam como segunda escolha na maioria dos cenários de PDAC potencialmente ressecável.

### **Acurácia e Rendimento**

A TC-CNB demonstra acurácia de 94,4-97,7% para tumores entre 10 e 40 mm após a curva de aprendizado, tornando-a não-inferior à EUS-TA quando o tumor é maior que 10 mm. Para lesões menores (inferior a 10 mm), a abordagem percutânea torna-se tecnicamente difícil — situação onde EUS mantém vantagem clara, acessando lesões a partir de 9 mm.

#### **ESTUDO — 1.074 LESÕES (2022)**

*Análise de 1.074 lesões pancreáticas sólidas (275 EUS-FNA, 799 US-CNB) demonstrou que lesões no processo uncinado foram preditor independente de necessidade de biópsia repetida pela via percutânea, e que a **biópsia guiada por EUS foi associada a maior acurácia diagnóstica geral** — especialmente em tumores abaixo de 2 cm.*

### **O Problema do Peritoneal Seeding**

Este é o aspecto mais crítico na decisão entre abordagem percutânea e endoscópica em pacientes com PDAC potencialmente ressecável. A biópsia percutânea necessita atravessar estruturas peritoneais para acessar o pâncreas, criando um trajeto que pode disseminar células neoplásicas para a cavidade peritoneal.

Estudo clássico de Micames et al. demonstrou frequência significativamente menor de carcinomatose peritoneal em pacientes diagnosticados por EUS-FNA comparados àqueles submetidos à FNA percutânea. Na via transduodenal da EUS (lesões da cabeça pancreática), o trajeto da agulha é incluído na peça cirúrgica durante a duodenopancreatectomia, eliminando o risco teórico de sementeira.

#### **ALERTA CLÍNICO — PERITONEAL SEEDING**

As diretrizes da ESMO, NCCN e PACT-UK recomendam que a EUS-guided biopsy seja preferida em relação à biópsia guiada por TC para doença localizada, precisamente pelo menor risco de disseminação peritoneal. A biópsia percutânea de lesões metastáticas (fígado, linfonodos distantes) é considerada segura e representa a via mais eficiente nesses casos.

### **Quando a biópsia percutânea é preferida**

A TC-CNB ou US-CNB é a escolha razoável nas seguintes situações: **(1)** doença claramente metastática com lesão hepática ou linfonodal facilmente acessível; **(2)** anatomia gastrointestinal alterada que impede acesso por EUS; **(3)** centros sem disponibilidade de EUS; **(4)** pacientes com alto risco para sementeira. A técnica coaxial deve ser empregada quando a via percutânea for escolhida, reduzindo o risco de sementeira pelo trajeto.

05 —

## **Biópsia Líquida — Perspectivas e Limitações Atuais**

A biópsia líquida — análise de DNA tumoral circulante (ctDNA), células tumorais circulantes (CTCs), RNA tumoral e vesículas extracelulares (exossomos) em amostras de sangue — representa a fronteira mais promissora, mas ainda imatura, do diagnóstico oncológico pancreático.

### **O que a evidência atual mostra**

Uma meta-análise abrangente calculou a sensibilidade e especificidade agrupadas: ctDNA apresenta sensibilidade de 64% (IC95%: 58-70%) e especificidade de 92%; CTCs mostram sensibilidade de 74% e especificidade de 83%; exossomos demonstram a melhor performance, com sensibilidade de 93%, especificidade de 92% e AUC de 0,98. A sensibilidade global da biópsia líquida é de 80%, com especificidade de 89%.

#### **MULTI-ANALITO — MAIOR PRECISÃO**

*Análise simultânea de ctDNA, RNA exossomal e CA19-9 em amostra de sangue único demonstrou **92% de acurácia, 95% de especificidade e 88% de sensibilidade** para PDAC — a melhor performance relatada para biópsia líquida até o momento. Plataformas multi-analito devem ser o caminho para uso clínico futuro.*

### **Por que ainda não substitui a biópsia tecidual**

Apesar dos avanços, a biópsia líquida ainda não pode substituir a análise histológica convencional. A sensibilidade insuficiente em doença localizada implica que um resultado negativo não exclui malignidade. Além disso, não fornece

informação sobre arquitetura histológica — necessária para diagnóstico diferencial com tumores neuroendócrinos, linfoma e pancreatite autoimune. A concordância entre perfil molecular por biópsia líquida e tecidual permanece em torno de 70%.

O papel atual mais sólido da biópsia líquida está no **monitoramento de resposta à quimioterapia neoadjuvante** e na detecção precoce de recidiva — não no diagnóstico primário. O ensaio clínico ASCEND-PANCREATIC (NCT05556603), com meta de 7.062 participantes e conclusão prevista para 2029, deverá fornecer dados definitivos sobre o papel do ctDNA no rastreamento precoce do PDAC.

06 —

## Tabela Comparativa dos Métodos

TABELA 1 — COMPARAÇÃO DOS PRINCIPAIS MÉTODOS DE BIÓPSIA NO PDAC

MÉTODO	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	COMPLICAÇÕES	PERITONEAL SEEDING	MATERIAL MOLECULAR	TUMORES <20MM
<b>EUS-FNB</b> ( <i>Franseen/SharkCore</i> )	90-95%	96-98%	~2,5%	Mínimo	Excelente	Sim (≥9mm)
<b>EUS-FNA</b> ( <i>citológica</i> )	85-92%	96-98%	~2%	Mínimo	Limitado	Sim (≥9mm)
<b>TC-guiada</b> ( <i>co-axial CNB</i> )	90-98% tumores ≥10mm	95-99%	~4%	Maior risco	Bom	Difícil <10mm
<b>US-guiada</b> ( <i>percutânea</i> )	84-95%	87-100%	~5,6%	Maior risco	Variável	Limitado <20mm
<b>Biópsia Líquida</b> ( <i>ctDNA, exossomos</i> )	64-93% por analito	83-92%	Minimas	Nenhum	Em evolução	Baixa sens. precoce

07 —

## Algoritmo de Decisão Prático

### **Doença ressecável de alto risco ou borderline — candidato a neoadjuvância**

**Primeira escolha: EUS-FNB com agulha de 22G (Franseen ou SharkCore).** Técnica de fanning, mínimo de 2-3 passagens, avaliação macroscópica (MOSE) ou ROSE quando disponível. Solicitar material extra para NGS/IHQ. Recomendação ESMO, NCCN e PACT-UK.

### **Doença localmente avançada (irressecável, sem metástases a distância)**

**Primeira escolha: EUS-FNB.** Solicitação mandatória de perfil molecular completo (MSI, KRAS, NTRK, ROS1, FGFR2, BRAF V600E, HER2, BRCA1/2, PALB2) para acesso a terapias-alvo e ensaios clínicos.

### **Doença metastática**

**Biópsia percutânea de lesão metastática acessível (fígado, linfonodo).** Evita o procedimento endoscópico e acessa lesão mais fácil tecnicamente. Taxas de sucesso de sequenciamento chegam a 100% em amostras de metástases hepáticas.

### **Anatomia cirúrgica alterada (gastrectomia, Y de Roux)**

**Biópsia percutânea guiada por TC (técnica coaxial)** quando o acesso por EUS for inviável. Discutir risco de sementeira peritoneal em tumor potencialmente ressecável.

### **EUS inconclusivo após duas tentativas**

As diretrizes ESMO permitem iniciar quimioterapia sem confirmação histológica, desde que imaging e CA19-9 sejam consistentes com malignidade e haja discussão multidisciplinar formal documentada.

08 —

## Conclusão e Recomendações

## 🔍 Recomendação Final Baseada em Evidências

A **EUS-FNB com agulhas de terceira geração (Franseen ou SharkCore, 22G)** representa o padrão-ouro atual para biópsia do adenocarcinoma de pâncreas, particularmente no contexto da quimioterapia neoadjuvante. Oferece a melhor combinação de acurácia diagnóstica (90–95%), menor risco de complicações (~2,5%), risco mínimo de semeadura peritoneal e capacidade superior de fornecer material para análise molecular (NGS, IHQ).

A tendência global para quimioterapia neoadjuvante — mesmo em doença ressecável de alto risco — torna obrigatória a confirmação histológica antes do início do tratamento sistêmico. Nesse contexto, a EUS-FNB elimina a necessidade de ROSE em muitos centros, reduz o tempo de procedimento e entrega material histológico de qualidade para a era da oncologia de precisão.

A biópsia percutânea permanece relevante em **doença metastática com lesão acessível**, anatomia alterada ou centros sem EUS disponível. A biópsia líquida, apesar de avanços expressivos, ainda não possui sensibilidade suficiente para substituir o diagnóstico tecidual convencional no cenário atual — sendo mais útil no monitoramento de resposta e vigilância de recidiva.

A escolha do método de biópsia deve ser sempre individualizada, discutida em comitê multidisciplinar e considerar a infraestrutura disponível no serviço, as características do tumor (tamanho, localização, ressecabilidade) e os objetivos terapêuticos. Com os avanços em genômica tumoral e o surgimento de terapias-alvo para subgrupos moleculares específicos do PDAC, a qualidade do material obtido na biópsia torna-se cada vez mais determinante para o prognóstico do paciente.

1. **ESMO Clinical Practice Guideline for Pancreatic Cancer.** Annals of Oncology, 2023. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.009
2. **Optimal tissue acquisition method for pancreatic mass.** Chung et al. Digestive Endoscopy, dez. 2024. doi:10.1111/den.14976
3. **EUS-FNB vs FNA for tissue sampling adequacy for molecular testing in PDAC.** PMC, 2024. PMC10886941
4. **EUS-FNA vs EUS-FNB for pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis.** PMC, 2022. PMC9776533 — OR 1,87 (IC95%: 1,33-2,63)
5. **Comparative assessment of EUS vs. percutaneous biopsies of pancreatic lesions: meta-analysis.** PMC, 2024. PMC11172871
6. **Evaluation of FNB to negate need for ROSE: RCT.** PMC, 2024. PMC11199363
7. **Complication incidence of EUS-guided pancreas biopsy: meta-analysis — 11,000 patients, 78 cohort studies.** GIE, 2018.
8. **Percutaneous CT-guided coaxial core biopsy for pancreatic tumors — 420 patients.** PMC6832146
9. **Preoperative EUS-FNA vs. upfront surgery in resectable pancreatic cancer: meta-analysis.** PMC9157295
10. **An update on pancreatic cancer imaging, staging and PACT-UK template pre- and post-neoadjuvant treatment.** PMC11652714, 2025.
11. **Neoadjuvant treatment for pancreatic cancer: controversies and advances.** ScienceDirect, 2024.
12. **Pancreatic cancer in 2025: have we found a solution?** PMC12678954
13. **Evolution of Liquid Biopsies for Detecting Pancreatic Cancer.** Cancers MDPI, 2024. PMC11475855
14. **Diagnostic value of liquid biopsy methods for pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis.** PMC7220382
15. **Development of liquid biopsy in detection and screening of pancreatic cancer.** Frontiers in Oncology, 2024.
16. **Percutaneous US and EUS-guided biopsy of solid pancreatic lesions: analysis of 1074 lesions.** ScienceDirect, 2022.
17. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2025.**
18. **EUS or percutaneous CT/US-guided FNA for suspected pancreatic cancer.** Gastrointestinal Endoscopy, 2006.

---

## The Surgeon Blog

*Conteúdo baseado em evidências para cirurgiões, gastroenterologistas e oncologistas. Revisão atualizada em abril de 2025.*

AVISO: Este artigo tem finalidade exclusivamente educacional e de revisão científica. As recomendações aqui apresentadas baseiam-se nas evidências publicadas mais recentes e nas principais diretrizes internacionais (ESMO, NCCN), mas não substituem o julgamento clínico individualizado nem a discussão em comitê multidisciplinar. Cada caso deve ser avaliado em seu contexto específico por equipe especializada.