

Neoplasia cística mucinosa do pâncreas

Mucinous cystic neoplasia of the pancreas

Júlio Cezar Uili **COELHO**¹, Alexandre Coutinho Teixeira de **FREITAS**¹, Fernanda Biasi da **CUNHA**¹, Nathália Mitsue **KISHI**¹

RESUMO

Introdução: Neoplasia cística mucinosa é tumor mucinoso benigno (cistoadenoma mucinoso) ou maligno (cistoadenocarcinoma mucinoso), que não se comunica com os ductos pancreáticos.

Objetivo: Apresentar revisão da literatura sobre o tema.

Método: Ênfase nas diretrizes das principais sociedades médicas mundiais na orientação do diagnóstico, tratamento e a vigilância da neoplasia cística mucinosa.

Resultado: A quase totalidade dessas neoplasias ocorre no gênero feminino de 40-50 anos de idade. Como raras exceções, esta neoplasia é encontrada na cauda/corpo do pâncreas. Para estabelecer o diagnóstico é necessário a presença de estroma similar ao do ovário na parede do cisto no exame patológico. Exames de imagem de alta resolução, como tomografia, ressonância magnética e ecoendoscopia apresentam elevada precisão para identificar esta neoplasia. O tratamento cirúrgico consiste na pancreatectomia distal com linfadenectomia e esplenectomia. A via laparoscópica ou robótica é preferida para tumores <5-7 cm. Devido a possibilidade de ruptura do tumor e disseminação da neoplasia, as lesões >5-7 cm devem ser submetidos à ressecção laparotômica.

Conclusão: Não existe uniformidade internacional na conduta terapêutica. O tratamento cirúrgico deve ser indicado para todos os pacientes com condições cirúrgicas e que apresentam neoplasia ≥3-4 cm, dependendo do consenso.

PALAVRAS-CHAVE: Tumor cístico pancreático. Neoplasia cística pancreática. Neoplasia cística mucinosa.

Mensagem Central

Neoplasia cística mucinosa do pâncreas é tumor mucinoso benigno (cistoadenoma mucinoso) ou maligno (cistoadenocarcinoma mucinoso), que não se comunica com os ductos pancreáticos. Ênfase nas diretrizes das principais sociedades médicas mundiais na orientação do diagnóstico, tratamento e a vigilância da neoplasia cística mucinosa é o objetivo desta revisão para melhor orientar os médicos na diferenciação dos cistos e seu prognóstico

Perspectiva

A neoplasia cística mucinosa do pâncreas ocorre quase que exclusivamente em mulheres, com idade média de 40-50 anos e na cauda/corpo do pâncreas. Neoplasias ≥3-4 cm devem ser submetidos à pancreatectomia distal com linfadenectomia e esplenectomia. A via laparoscópica ou robótica é preferida para tumores <5-7 cm.

ABSTRACT

Introduction: Mucinous cystic neoplasia is a benign mucinous tumor (mucinous cystadenoma) or malignant (mucinous cystadenocarcinoma), which does not communicate with the pancreatic ducts.

Objective: To present a review of the literature on the topic.

Method: Emphasis on the guidelines of the main global medical societies in guiding the diagnosis, treatment and surveillance of mucinous cystic neoplasia.

Result: Almost all of these neoplasms occur in females aged 40-50 years. As a rare exception, this neoplasm is found in the tail/body of the pancreas. To establish the diagnosis, the presence of stroma similar to that of the ovary in the cyst wall is necessary on pathological examination. High-resolution imaging exams, such as tomography, magnetic resonance imaging and endoscopic ultrasound, are highly accurate in identifying this neoplasm. Surgical treatment consists of distal pancreatectomy with lymphadenectomy and splenectomy. The laparoscopic or robotic route is preferred for tumors <5-7 cm. Due to the possibility of tumor rupture and dissemination of the neoplasm, lesions >5-7 cm must undergo laparotomic resection.

Conclusion: There is no international uniformity in therapeutic conduct. Surgical treatment should be indicated for all patients with surgical conditions and who have neoplasia ≥3-4 cm, depending on the consensus.

KEYWORDS: Pancreatic cystic tumor. Pancreatic cystic neoplasm. Mucinous cystic neoplasm.

INTRODUÇÃO

A incidência das neoplasias císticas do pâncreas aumentou acentuadamente nas 2 últimas décadas, principalmente pelo envelhecimento da população e a disponibilidade crescente de exames de imagem de alta qualidade como a ultrassonografia, a tomografia e a ressonância magnética.¹⁻⁴ Em estudos com exames de imagem, a prevalência das neoplasias císticas do pâncreas varia de 2-20% na população.⁵⁻¹⁰

Essas neoplasias englobam grupo heterogêneo de tumores benignos, potencialmente malignos (pré-malignos) e malignos. As mais comuns são: neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), neoplasia cística serosa, neoplasia cística mucinosa (NCM) e neoplasia sólida pseudopapilar. Tanto a IPMN como a NCM contêm mucina. Diferença patológica importante entre as 2 é que a IPMN se origina no epitélio dos ductos pancreáticos (principal e/ou secundário) e a neoplasia cística mucinosa não se comunica com ducto pancreático.

O objetivo deste estudo foi apresentar revisão da literatura, com ênfase nas diretrizes das principais sociedades médicas mundiais na orientação do diagnóstico, tratamento e a vigilância da neoplasia cística mucinosa.

MÉTODOS

Foi realizada revisão e análise da literatura sobre a neoplasia cística mucinosa no período de 2015 a 2022, utilizando-se das bases de dados periódicos da CAPES e PubMed, empregando os seguintes descritores em inglês e português: cisto pancreático, neoplasia cística do pâncreas e neoplasia cística mucinosa do pâncreas. Das publicações obtidas, foram selecionados os artigos de revisões e as diretrizes das sociedades médicas que atendiam aos propósitos da pesquisa.

RESULTADOS

O IPMN é neoplasia cística mucinosa que se origina no epitélio dos ductos pancreáticos e se caracteriza pela proliferação de células papilares produtoras de mucina. Por ser a neoplasia cística mais comum do pâncreas, é importante estabelecer o diagnóstico diferencial entre o IPMN e a NCM. A mucina produzida pelo IPMN pode causar obstrução e dilatação ductal e ocasionalmente pode ser observada sendo eliminada através da papila hepatoduodenal, achado virtualmente diagnóstico de IPMN. Ao contrário da NCM, que não se comunica com o ducto pancreático, a IPMN origina-se em um ducto pancreático. A localização mais frequente do IPMN é na cabeça do pâncreas (70%). Ela ocorre predominantemente entre a 5ª e a 7ª décadas da vida e a prevalência é similar em ambos os gêneros. A maioria dos pacientes apresenta lesão única, mas em 20-40% dos casos, lesões multifocais são identificadas. Em 5-10% dos casos as lesões podem ser encontradas difusamente no pâncreas.

A Tabela 1 mostra as principais características da NCM e a IPMN. A NCM e a IPMN predominam da 5ª a 7ª década da vida.¹¹⁻¹³ Quanto à distribuição por gênero, a NCM predomina o gênero feminino e na IPMN a distribuição é similar entre os 2 gêneros. A quase totalidade das NCM é única neoplasia (uniloculares) e a

IPMN, apesar da maioria ser única, 20-40% podem ser múltiplas. A NCM ocorre quase que exclusivamente no corpo e na cauda do pâncreas (95%), e a IPMN localiza-se com mais frequência na cabeça.

TABELA 1 - Características da neoplasia cística mucinosa e da neoplasia mucinosa papilar intraductal do pâncreas

Característica	Neoplasia cística mucinosa	Neoplasia mucinosa papilar intraductal
Idade predominante	5ª e 7ª década	6ª e 7ª década
Gênero	95% feminino	Distribuição igual
Tumor único ou múltiplo	Único	Único (60-70%) ou múltiplo
Localização preferencial	Corpo e cauda (95%)	Cabeça
Maligno	10% a 30%	DP ou MX= 45% DS= 18%
Tratamento cirúrgico	Todos (Algumas diretrizes recomendam ressecção somente para NCM >3 ou 4 cm)	Seletivo

DP= ducto pancreático principal; DS= ducto secundário; MX= Misto (DP + DS)

Aspectos gerais

A NCM caracteriza-se por ser cística, conter mucina e não se comunicar com os ductos pancreáticos. De acordo com a Organização Mundial da saúde a presença de estroma similar ao do ovário na parede do cisto é um requerimento necessário para se estabelecer o diagnóstico de NCM. A quase totalidade (95%) das NCM está localizada no corpo e na cauda do pâncreas e é unilocular. O seu diâmetro é bastante variável, de poucos milímetros a 25 cm.^{14,15}

Etiologia

A etiologia das NCM ainda não está totalmente estabelecida. Devido ao fato que a quase totalidade desses tumores ocorrerem em mulheres entre 40-50 anos de idade, acredita-se que hormônios femininos desempenhem papel importante na patogênese. Além do mais a NCM do pâncreas apresenta as mesmas características histológicas dos cistos mucinosos ovarianos, que incluem a presença de epitélio colunar secretor de mucina, de receptores de estrogênio e de estroma ovariano.^{4,16,17}

Talvez isso justifique o motivo desta neoplasia ser observada quase que exclusivamente em mulheres (95%) e com média de idade de 40-50 anos. Alguns autores sugerem que células ovarianas primordiais migram para a cauda pancreática na fase embrionária, predispondo ao desenvolvimento desta neoplasia em uma fase mais tardia da vida.^{4,6,10}

Incidência

A sua incidência em séries de trabalhos de cirurgia de ressecções de cistos pancreáticos é de 10-45% dos cistos pancreáticos ressecados.^{1,18,19} Cerca de 95% das NCM ocorre em mulheres, predominantemente na 5ª e 6ª décadas da vida.

Características patológicas

NCM tem 2 componentes histológicos distintos na camada epitelial interna de revestimento do cisto, que é composta de células altas secretoras de mucina e estroma similar ao do ovário. Ela pode ser benigna (cistoadenoma mucinoso) ou maligna (cistoadenocarcinoma mucinoso). A maioria das NCMs é benigna (72%). Tumores borderline

são diagnosticados em 11%, carcinoma in situ (displasia de alto grau) em 5% e carcinoma invasivo em 12%.

Várias séries reportam que 10-50% dos tumores mucinosos do pâncreas são malignos.^{5,6,17} Esta ampla diferença observada na literatura pode ser devida à avaliação histológica incompleta da parede do cisto por alguns patologistas, uma vez que tanto epitélio benigno como maligno podem existir em um único cisto. Assim, é essencial que a avaliação histológica da parede do cisto seja extensiva e englobe principalmente áreas com nodularidade. As características associadas à malignidade incluem o tamanho do cisto e a presença de nódulos, septos e calcificação.

DISCUSSÃO

A NCM pode ser pré-maligna ou maligna e, portanto, necessita vigilância ou ressecção cirúrgica. É importante salientar que apesar da prevalência de NCP ser elevada, a quase totalidade desses cistos é menor do que 2 cm de diâmetro e, portanto, o risco potencial de malignização é pequeno.

Nos últimos anos, várias sociedades médicas estabeleceram diretrizes para orientar o diagnóstico, o tratamento e a vigilância das NCP.^{5-8,11,12} Apesar da maioria das orientações serem similares, existem algumas disparidades significantes entre essas sociedades e mencionadas as condutas mais importantes estabelecidas por estas diretrizes.

Muitos tumores são descobertos acidentalmente durante a realização de exames de imagem de rotina. Tumores maiores podem apresentar sintomas de compressão de estruturas e órgãos vizinhos, como dor ou desconforto abdominal no epigástrio, no hipocôndrio esquerdo na região dorsal, perda de peso, inapetência, sensação de plenitude epigástrica e náuseas e vômitos. Neoplasias grandes podem apresentar sensação de plenitude epigástrica, náuseas e vômitos e redução da capacidade alimentar.

No exame físico, muitos pacientes com neoplasias avançadas apresentam massa tumoral palpável no epigástrio ou hipocôndrio esquerdo. Como a quase totalidade das NCMs é localizada no corpo e cauda do pâncreas, icterícia obstrutiva pode ocorrer somente nos raros pacientes com tumor na cabeça do pâncreas.

Ressonância magnética com pancreatografia é considerada o padrão-ouro para avaliar as neoplasias císticas pancreáticas. A sua sensibilidade é um pouco maior (40-95%) do que a tomografia (40-81%) para identificar a comunicação do cisto com ductos pancreáticos, a presença de componentes sólidos ou nódulos murais e de lesões múltiplas. Entretanto, a combinação dos 2 exames é frequentemente necessária para aumentar a precisão diagnóstica.

Na NCM, o cisto caracteristicamente não tem comunicação com ducto pancreático e a parede dele e seus septos geralmente são espessos. Calcificação periférica em forma de "casca de ovo" pode ser observada na parede do cisto em até 25% dos casos e é altamente sugestiva do diagnóstico de NCM.

Atualmente a ecoendoscopia é exame muito importante na avaliação e é geralmente recomendada nos casos em que a tomografia e a ressonância não foram conclusivas e/ou nos casos em que a neoplasia apresente características com possibilidade de malignidade.^{6,7} A ecoendoscopia tem elevada precisão para caracterizar se os componentes sólidos ou nódulos da parede do cisto são depósitos de mucina ou são nódulos neoplásicos, devido à presença de vascularização nos nódulos sólidos.

O diagnóstico diferencial do IPMN e da NCM pode ser muito difícil. A punção e análise do conteúdo do cisto obtida por ecoendoscopia é frequentemente necessária. A presença de nível elevado de CEA no líquido puncionado indica IPMN ou NCM (ambos tumores são produtores de mucina), mas é incapaz de diferenciar se estes tumores são benignos ou malignos. O nível do CEA e amilase elevados no líquido puncionado indica comunicação com ducto pancreático, ou seja, IPMN (Tabela 2).^{5,18} CEA elevado com amilase normal sugere ausência de comunicação com ducto pancreático, apontando para o diagnóstico de NCM. A dosagem de glicose também pode auxiliar no diagnóstico. Os níveis de glicose são significativamente baixos nos cistos mucinosos comparados aos cistos não mucinosos.

TABELA 2 - Análise do líquido de cisto pancreático⁵

	Viscosidade	Amilase	CEA	Citologia
NCS	Baixa	Baixa	Baixo	Glicogênio
NCM	Alta	Baixa	Alto	Mucina
IPMN	Alta	Alta	Alto	Mucina
Pseudocisto	Baixa	Alta	Baixo	Histiócitos

Não existe uniformidade internacional na conduta terapêutica da NCM. Atualmente, existem 3 diretrizes internacionais que orientam a conduta terapêutica dos cistos neoplásicos do pâncreas: Associação de Gastroenterologia Americana de 2015, Associação Internacional de Pancreatologia de 2017, e o Grupo de Estudos Europeu de Tumores Císticos do Pâncreas de 2018.^{5-7,11}

A maioria das diretrizes e consensos médicos, inclusive a Associação Internacional de Pancreatologia, indica a ressecção pancreática em todos os pacientes, independentemente do tamanho da NCM, devido à taxa de malignidade de 20-40% e a necessidade de vigilância para o resto da vida caso não fossem operados. Outro aspecto importante refere-se à sua localização. Como quase a totalidade dessas neoplasias se localiza no corpo e na cauda do pâncreas, o tratamento cirúrgico consiste em pancreatectomia distal, procedimento muito mais simples do que a pancreatoduodenectomia, indicada para tumores da cabeça do pâncreas. Entretanto, o último consenso da Associação Americana de Gastroenterologia, realizado no ano de 2018, recomenda a ressecção pancreática somente nos pacientes com NCM com diâmetro maior ou igual a 3 cm ou que apresentem nódulo sólido na sua parede.^{5,12} O Grupo de Estudos Europeu de Tumores Císticos do Pâncreas recomenda ressecção para NCM sintomáticas ou ≥ 4 cm.⁶

Trabalho recente do Consórcio de Pâncreas Central com avaliação de 349 pacientes em um período de

15 anos de 8 instituições, concluiu que os fatores pré-operatórios associados ao risco maior de malignidade foram gênero masculino, localização da neoplasia na cabeça ou colo do pâncreas, tamanhos grandes, presença de componentes sólidos ou de nódulos na parede do cisto e dilatação do ducto pancreático.

A via laparoscópica ou robótica é preferida para tumores menores do que 5-7 cm. Nos casos de tumores maiores, a via laparotômica deve ser indicada para reduzir a possibilidade de rompimento do cisto. É de fundamental importância sua exérese completa, sem rompê-lo. O extravasamento do material gelatinoso pode ocasionar implante e disseminação do tumor na cavidade abdominal, levando à formação de pseudomixoma peritoneal. A enucleação do cisto, mesmo que pequeno, não é indicada pela elevada taxa de complicações, principalmente fístula pancreática, e pela possibilidade de as margens estarem comprometidas por tumor. Tumores grandes não devem ser operados pela via laparoscópica, pela elevada possibilidade de rompimento e disseminação tumoral.

Nos pacientes com tumor avançado está indicada quimioterapia adjuvante geralmente com gemcitabina ou gemcitabina associado à capecitabina.^{20,21}

O adenocarcinoma associado às NCMs é menos agressivo biologicamente e tem prognóstico melhor do que o adenocarcinoma do ducto pancreático clássico.^{20,21}

O prognóstico dos pacientes com NCM sem invasão transmural submetidos à ressecção é excelente. A taxa de cura é de 100% para carcinoma in situ (antigamente, displasia de alto grau). Entretanto, a sobrevida em 5 anos é de somente 30-40% para pacientes com cistoadenocarcinoma mucinoso invasivo. Nos pacientes com carcinoma invasivo o prognóstico depende do comprometimento de órgãos adjacentes e presença de metástases em linfonodos e à distância.

CONCLUSÃO

A neoplasia cística mucinosa do pâncreas ocorre quase que exclusivamente em mulheres, com idade média de 40-50 anos e na cauda/corpo do pâncreas. Neoplasias $\geq 3-4$ cm devem ser submetidos à pancreatemia distal com linfadenectomia e esplenectomia. A via laparoscópica ou robótica é preferida para tumores $<5-7$ cm.

Afiação dos autores:

¹ Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Correspondência:

Júlio Cezar Uli Coelho
E-mail: coelhojcu@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Como citar:

Coelho JCU, de Freitas ACT, da Cunha FB, Kishi NM. Neoplasia cística mucinosa do pâncreas. *BioSCIENCE* 2023; 81(2):97-100

Contribuição dos autores

Conceituação: Júlio Cezar Uli Coelho
Investigação: Júlio Cezar Uli Coelho, Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas
Metodologia: Fernanda Biasi da Cunha
Redação (esboço original): Todos os autores
Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 01/05/2023

Aceito em: 21/06/2023

REFERÊNCIAS

1. Ahmad M, Maegawa FB, De La Rosa E, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas in the modern era. Experience with 707 patients. *Am J Surg.* 2020;220(6):1433-1437.
2. An S, Kim MJ, Kim SJ, et al. Multiple KRAS mutations in the non-mucinous epithelial lining in the majority of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Histopathology* 2019;75(4):559-567.
3. Coelho JCU, da Costa MAR, Ramos EJB, et al. Surgical management of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *JSL Journal of the Society of Laparoscopic Surgeons.* 2018;22(4). pii: e2018.00032.
4. Din NU, Zubair M, Abdul-Ghafar J, et al. Pancreatic mucinous cystic neoplasms: a clinicopathological study of 11 cases and detailed review of literature. *Surg Exp Pathol.* 2020;3:1-7.
5. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):464-479. doi:10.1038/ajg.2018.14.
6. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. *Gut.* 2018;67(5):789-804.
7. Farrell JJ. Pancreatic Cysts and Guidelines. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(7):1827-1839.
8. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:934-947.
9. Lee LS. Updates in diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastroenterol.* 2021;27(34):5700-5714.
10. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, et al. Management of Incidental Pancreatic Cysts: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(7):911-923.
11. Tanaka, M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of International Consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol.* 2017;17(5):738-753.
12. van Huijgevoort NCM, Del Chiaro M, Wolfgang CL, et al. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(11):676-689.
13. Yoon JG, Smith D, Ojili V, et al. Pancreatic cystic neoplasms: a review of current recommendations for surveillance and management. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(8):3946-3962.
14. Marchegiani G, Andrianello S, Crippa S, Pollini T, Belfiori G, Gozzini L, et al. Actual malignancy risk of either operated or non-operated presumed mucinous cystic neoplasms of the pancreas under surveillance. *Br J Surg.* 2021;108(9):1097-1104.
15. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, et al. Association of preoperative risk factors with malignancy in pancreatic mucinous cystic neoplasms: a multicenter study. *JAMA Surg.* 2017;152(1):19e25.
16. Gholami S, Brennan MF. Preoperative stenting for benign and malignant peripapillary diseases unnecessary if not harmful. *Surg Clin N Am.* 2018;98(1):37-47.
17. Hasan A, Visrodia K, Farrell JJ, et al. Overview and comparison of guidelines for management of pancreatic cystic neoplasms *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4405-4413.
18. Sun LQ, Peng LS, Guo JF, et al. Validation of serum tumor biomarkers in predicting advanced cystic mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 2021;27(6):501-512.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(1):7-30.
20. Scheufele F, Hartmann D, Friess H. Treatment of pancreatic cancer—neoadjuvant treatment in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:32.
21. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic Cancer. *Lancet* 2020;395(10242):2008-2020.