

---

## **NEOPLASIAS CÍSTICAS DO PÂNCREAS**

DISSERTAÇÃO DE Mestrado | ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mestrado Integrado em Medicina 2011/2012

**JOÃO DUARTE SOBRINHO CARVALHO**

6º ANO PROFISSIONALIZANTE | [JDSOBRINHOCARVALHO@GMAIL.COM](mailto:JDSOBRINHOCARVALHO@GMAIL.COM)

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DA:

**DR. JOSÉ DAVIDE PINTO DA SILVA**

ASSISTENTE HOSPITALAR DE CIRURGIA GERAL NO CHP

JULHO DE 2012

## **ABSTRACT**

Cystic neoplasms of the pancreas (serous cystic neoplasms, mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms) are lesions of emerging importance, corresponding to 10% of pancreatic cysts and 1% of pancreatic tumors. There has been an increased interest on these neoplasms mainly due to the spectacular development and large-scale use of imaging techniques. These lesions present a wide evolutionary spectrum (which may be benign, borderline or malignant). Therefore a proper distinction of the various neoplastic cysts is critical to optimize the management of the lesions.

To differentiate these neoplasms, different diagnostic procedures may be used, especially computerized tomography, magnetic resonance imaging and endoscopic ultrasound with fine needle aspiration biopsy (analyzing the aspirated fluid for cytology and tumor markers).

Despite the great evolution of imaging techniques, the definitive diagnosis of the majority of these lesions is only made after histopathologic evaluation of the whole resected sample.

In the absence of invasive disease, the prognosis of these lesions is very good after appropriate therapeutic approach.

This paper intends to present organized, objective and more relevant information currently available about cystic neoplasms of the pancreas, focusing on clinical presentation, diagnostic investigation and therapeutic approach of these lesions.

**Keywords:** Cystic neoplasms of the pancreas; serous; mucinous; intraductal papillary mucinous.

## RESUMO

Neoplasias císticas do pâncreas (neoplasia cística serosa, cística mucinosa e papilar intraductal mucinosa) são lesões de uma importância emergente, correspondendo a 10% dos cistos pancreáticos e a 1% de todos os tumores pancreáticos. Tem-se assistido a um aumento de interesse destas neoplasias devido, principalmente, ao espectacular desenvolvimento e uso em grande escala de técnicas imagiológicas. Estas lesões apresentam um amplo espectro evolutivo (podendo ser benignas, *borderline* ou malignas). Por esta razão uma correcta distinção dos vários cistos neoplásicos é crucial de modo a otimizar a abordagem às lesões.

Para diferenciar estas neoplasias, diferentes exames complementares de diagnóstico podem ser utilizados, destacando-se a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a ultrasonografia endoscópica com biopsia aspirativa por agulha fina (analisando-se o líquido aspirado para citologia e para marcadores tumorais).

Apesar da grande evolução das técnicas imagiológicas, o diagnóstico definitivo de grande parte destas lesões só é realizado após avaliação histopatológica de toda a peça ressecada.

Na ausência de doença invasiva, o prognóstico destas lesões é muito bom após abordagem terapêutica apropriada.

Este trabalho pretende apresentar de uma forma organizada e objectiva a informação actual e mais relevante disponível sobre neoplasias císticas pancreáticas, focalizando-se na apresentação clínica, investigação diagnóstica e abordagem terapêutica destas lesões.

**Palavras-chave:** Neoplasia cística pâncreas; serosa; mucinosa; papilar intraductal mucinosa.

# ÍNDICE

<b>ABSTRACT</b>	<b>I</b>
<b>RESUMO</b>	<b>II</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2 EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>2</b>
<b>3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>3</b>
<b>4 CLASSIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NEOPLASIAS CÍSTICAS PANCREÁTICAS</b>	<b>5</b>
4.1 NEOPLASIA CÍSTICA SEROSA	5
4.2 NEOPLASIA CÍSTICA MUCINOSA	6
4.3 NEOPLASIA PAPILAR INTRADUCTAL MUCINOSA	8
4.3.1 NEOPLASIA CÍSTICA MUCINOSA Vs NEOPLASIA PAPILAR INTRADUCTAL MUCINOSA	9
<b>5 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA</b>	<b>12</b>
<b>6 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO</b>	<b>13</b>
6.1 TÉCNICAS IMAGIOLÓGICAS NÃO INVASIVAS	13
6.1.1 NEOPLASIAS CÍSTICAS SEROSAS	13
6.1.2 NEOPLASIAS CÍSTICAS MUCINOSAS	14
6.1.3 NEOPLASIAS PAPILARES INTRADUCTAIS MUCINOSAS	15
6.2 OUTROS MÉTODOS IMAGIOLÓGICOS	16
6.2.1 COLANGIOPANCREATOGRÁFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA	16
6.2.2 COLANGIOPANCREATOGRÁFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	16
6.2.3 ULTRASONOGRAFIA ENDOSCÓPICA	16
6.2.4 BIÓPSIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA	17
6.2.4.1 AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DO ASPIRADO	18
6.2.4.2 ANÁLISE DO LÍQUIDO CÍSTICO	18
<b>7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NEOPLASIAS CÍSTICAS DO PÂNCREAS</b>	<b>20</b>
<b>8 TRATAMENTO</b>	<b>22</b>
8.1 NEOPLASIAS CÍSTICAS SEROSAS	22
8.2 NEOPLASIAS CÍSTICAS MUCINOSAS	23
8.3 NEOPLASIAS PAPILARES INTRADUCTAIS MUCINOSAS	24
<b>9 PROGNÓSTICO E FOLLOW-UP</b>	<b>26</b>
<b>10 CONCLUSÃO</b>	<b>27</b>
<b>11 REFERÊNCIAS</b>	<b>28</b>
<b>12 AGRADECIMENTOS</b>	<b>33</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias primárias císticas do pâncreas são neoplasias raras, correspondendo a cerca de 10-15% de todas as massas císticas pancreáticas e apenas a 1% de todas as lesões primárias pancreáticas (embora, até à data, existam muitos poucos estudos acerca da real incidência destas lesões) <sup>[1]</sup>.

Em 1978, Compagno e Oertel foram os primeiros a caracterizar histopatologicamente estas lesões e a importância da diferenciação entre as diversas neoplasias císticas pancreáticas <sup>[2][3]</sup>. A partir dessa altura ficou clara a grande diversidade de potencial maligno que estas lesões compreendem, pelo que foi necessário, redefinir a classificação, diagnóstico, diferenciação e abordagem destas neoplasias. O crescente reconhecimento destas lesões deve-se ao espectacular desenvolvimento que as técnicas imagiológicas experimentaram nas últimas décadas e à sua utilização, cada vez mais comum e acessível, na prática clínica <sup>[4]</sup>.

O objectivo deste trabalho é resumir, de forma prática e concisa, a informação actualmente disponível sobre os três principais tipos de neoplasias císticas pancreáticas: neoplasia cística serosa, neoplasia cística mucinosa e neoplasia papilar intraductal mucinosa (as outras, muito raras, neoplasias císticas pancreáticas não serão discutidas neste trabalho).

## 2 EPIDEMIOLOGIA

Até à data, são poucos os estudos realizados que reportam a real prevalência das neoplasias císticas pancreáticas (a comunidade científica acredita que a prevalência destas lesões é superior àquela que os dados actuais referem).

As neoplasias císticas serosas são lesões pouco comuns, representando cerca de 30% das neoplasias císticas do pâncreas <sup>[5]</sup>. Estas lesões afectam predominantemente mulheres (65%), com idade média de 62 anos <sup>[6]</sup>. Mais de metade destas neoplasias estão localizadas na cabeça do pâncreas e o seu tamanho médio é de 7 cm <sup>[7]</sup>.

Neoplasias císticas mucinosas representam 44-49% das neoplasias císticas pancreáticas <sup>[1]</sup>. Mais, uma vez, há uma predominância no sexo feminino (>95% - há vários estudos que sugerem que esta lesão não ocorre em homens), com idade média de 53 anos <sup>[8][9]</sup>. Estas neoplasias são mais comuns no corpo e cauda do pâncreas (75%). O tamanho médio é superior a 5cm (intervalo: 3-20cm) <sup>[10]</sup>.

Descritas pela primeira vez em 1982 por Ohhashi *et al.* <sup>[11]</sup>, as neoplasias papilares intraductais mucinosas têm sido diagnosticadas e tratadas com uma frequência cada vez maior. Representam, actualmente, 20-25% das neoplasias císticas pancreáticas. Os doentes são geralmente mais velhos (idade média: 65 anos) e, contrastando com as restantes neoplasias císticas pancreáticas, o sexo masculino é o género mais afectado (ligeira predominância). A maioria destas lesões ocorrem na cabeça e processo uncinado pancreático e conectam-se com o sistema ductal pancreático <sup>[12]</sup>.

### 3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Não há sintomas nem sinais patognomónicos relativos às neoplasias císticas pancreáticas<sup>[13]</sup>. Aliás, a ausência de uma história de patologia pancreática ou outros factores etiológicos predisponentes (por exemplo, abuso de álcool, hiperlipidemia ou história familiar) pode ser uma importante dica para o diagnóstico destas neoplasias. Mais de 40% dos pacientes são assintomáticos, sendo, frequentemente, o cisto um incidentaloma, relatado durante a investigação diagnóstica de queixas abdominais não associadas. Quando o paciente apresenta sintomas, estes são inespecíficos e deve-se ao efeito de massa da neoplasia. Usualmente, não há história de pancreatite aguda ou crónica, excepto nos raros casos em que o cisto neoplásico obstrui um ducto pancreático. Embora a maioria das neoplasias ocorram no corpo/cauda do pâncreas, não é comum ocorrer invasão dos nervos retroperitoneais (provocando dor de costas) ou a quarta porção do duodeno (provocando obstrução duodenal). Quando sintomáticos, os pacientes tendem a apresentar queixas de plenitude abdominal associada com saciedade precoce e/ou dor abdominal vaga. Sintomas sistémicos, como fadiga, anorexia e perda de peso são raros e obscurecem o prognóstico. A icterícia é incomum (<15%), mesmo em lesões situadas na cabeça do pâncreas, ao contrário do que acontece no adenocarcinoma ductal pancreático<sup>[14]</sup>.

Como acontece nas neoplasias císticas serosas, nas neoplasias císticas mucinosas, a sintomatologia é vaga, mas devido ao potencial maligno destas lesões, é mais comum a apresentação de sintomatologia no momento do diagnóstico. Muitos dos sintomas estão relacionados com o efeito de massa local, sendo mais comum haver compressão de estruturas adjacentes do que invasão neoplásica<sup>[6]</sup>. Embora 10-20% dos pacientes à apresentação inicial relatem uma história prévia de pancreatite ou outra qualquer "pancreatopatia", a maioria destes não tem outras lesões pancreáticas que não a neoplasia cística que não foi previamente diagnosticada<sup>[15]</sup>. Grande parte dos pacientes com neoplasia cística mucinosa maligna encontram-se sintomáticos à apresentação inicial (a presença de sintomas, principalmente os sistémicos, aumenta a probabilidade de a lesão ser maligna<sup>[16]</sup>). Outra diferença que existe entre as neoplasias císticas malignas e benignas é a média de idade dos pacientes: as neoplasias malignas são, em média, diagnosticadas 15 anos mais tarde. Icterícia é um sinal mais

frequente em neoplasias císticas mucinosas que serosas (ocorrendo em 25 a 54% dos pacientes com neoplasia cística mucinosa da cabeça do pâncreas), assim como desenvolvimento de diabetes mellitus, hipertensão portal, hemobilia ou *hemosuccus pancreaticus* – todos estes sintomas são bastantes sugestivos de malignidade. Em cerca de 25% dos pacientes com neoplasia cística mucinosa maligna consegue-se palpar uma massa abdominal <sup>[17]</sup>.

É relativamente comum, as neoplasias papilares intraductais mucinosas apresentarem-se de forma diferente das outras neoplasias císticas: são relativamente poucos os pacientes que se apresentam assintomáticos (aproximadamente 20% - especialmente aqueles com neoplasia de ramo periférico); a maioria, à apresentação, tem dor abdominal vaga e muitos pacientes exibem sintomatologia semelhante à de uma pancreatite aguda, recorrente, ou, mais comumente pancreatite crónica (dor abdominal a simular uma pancreatite, esteatorréia, urgência, diabetes mellitus [20-30%], perda de peso, etc.) <sup>[18]</sup>. Como resultado, muitas neoplasias papilares intraductais mucinosas foram, no passado, diagnosticadas e tratadas como pancreatite crónica (as técnicas imagiológicas usadas na época apenas descreviam um ducto pancreático dilatado e alguma atrofia do parênquima, pelo que, o diagnóstico de pancreatite crónica não era rejeitado).

Até 40% das neoplasias papilares intraductais mucinosas são classificadas como malignas no momento da apresentação inicial, podendo exibir uma sintomatologia semelhante à do adenocarcinoma ductal pancreático (dor, icterícia, perda de peso, mal-estar) <sup>[19]</sup>.



#### **4 CLASSIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NEOPLASIAS CÍSTICAS PANCREÁTICAS**

Actualmente, o espectro de neoplasias císticas do pâncreas inclui quatro principais categorias <sup>[6]</sup>:

- Neoplasia cística serosa
- Neoplasia cística mucinosa
- Neoplasia papilar intraductal mucinosa
- Neoplasias císticas incomuns/tumores – neoplasias extremamente raras como neoplasia cística das células das ilhotas, cistoadenocarcinoma de células acinares, coriocarcinoma cístico, neoplasia sólida pseudopapilar do pâncreas, teratoma cístico; outros tumores císticos pancreáticos, incluindo cistos adquiridos e congénitos. Estes tumores são tão incomuns que não serão discutidos neste trabalho.

Uma vez que as características celulares dos diferentes tipos de neoplasias císticas pancreáticas apresentam grande variabilidade é crucial uma abordagem sistematizada, criteriosa e objectiva destes casos. Por exemplo, é hoje aceite que as neoplasias císticas serosas são benignas (há na literatura apenas dez casos descritos de neoplasia cística serosa maligna), enquanto que as neoplasias císticas produtoras de mucina apresentam evidente potencial de malignidade, ou seja, existe uma diferença significativa entre as neoplasias císticas serosas e as neoplasias císticas produtoras de mucina no que ao seu comportamento biológico diz respeito e que vai afectar a abordagem e prognóstico destes tipos de lesões – a correcta distinção entre estas duas neoplasias císticas é fundamental.

##### **4.1 NEOPLASIA CÍSTICA SEROSA**

Anteriormente designada adenoma microcístico, a neoplasia cística serosa é caracterizada como uma massa bem delimitada, esponjosa, constituída por pequenos cistos (<2 cm), preenchidos com fluido claro, aquoso e sem mucina. Estas neoplasias apresentam grande variedade no que ao tamanho concerne: encontrando-se massas com poucos centímetros e massas com, até, 25cm (média: 6-10 cm) <sup>[13]</sup>. Embora a

maior parte destas neoplasias sejam formadas por variados cistos de pequeno tamanho (neoplasia serosa microcística), há, também, a variante oligocística desta neoplasia que é formada por muito menos cistos, por vezes apenas um e de maiores dimensões <sup>[20]</sup> (este tipo de neoplasia cística serosa mantém as mesmas características histopatológicas da variante microcística). As neoplasias císticas serosas apresentam uma parede fina, quase translúcida, que, normalmente, se separa facilmente das estruturas circundantes – este achado seria inesperado num pseudocisto pancreático, que se caracteriza por uma marcada inflamação da região circundante. Embora não haja localização anatómica predilecta, estas massas císticas tendem a localizar-se na cabeça do pâncreas (em contraste com as neoplasias císticas mucinosas que tendem a localizar-se nas regiões do corpo e cauda).

Os cistos das neoplasias císticas serosas são revestidos por uma camada única e uniforme de células serosas cubóides ricas em glicogénio e sem características de atipia ou displasia. O estroma que separa os cistos é um tecido conjuntivo fibroso bastante vascularizado (que se capta bem à angiografia) e pode até ser calcificado. Aliás, esta calcificação dá origem a uma característica única, quase patognomónica destas neoplasias: uma cicatriz central com padrão estrelar visível à tomografia computadorizada. Variados estudos realizados sugerem que a célula de origem destas neoplasias é a célula centroacinar (o que explicaria a localização mais periférica destas neoplasias). Marcadores específicos como mucina, cromogranina, peptídeos reguladores entero-endócrinos ou neuro-endócrinos e antigénio carcinoembrionário são rotineiramente negativos, acrescentando ainda mais credibilidade à hipótese de que estas neoplasias não têm origem no epitélio ductal <sup>[13]</sup>.

Há descrições na literatura de neoplasias císticas serosas malignas, mas estes casos são tão raros que, actualmente, considera-se que toda a neoplasia cística serosa deve ser considerada (e abordada como) neoplasia benigna <sup>[21]</sup>.

#### **4.2 NEOPLASIA CÍSTICA MUCINOSA**

Analisando as neoplasias císticas mucinosas rapidamente se chega à conclusão que estas neoplasias podem ser muito diferentes das neoplasias císticas serosas. As áreas

císticas são maiores (>5 cm) e, geralmente, contêm menos do que seis cistos individuais (podem ter apenas um [raro]), que não comunicam com o sistema ductal pancreático <sup>[22]</sup>. Tipicamente, os cistos não são uniloculares, mas sim septados e podem apresentar uma massa sólida perifericamente (que tende a calcificar – sinal visível imagiologicamente) <sup>[23]</sup>. Tal como acontece com as neoplasias císticas serosas, os tecidos adjacentes não desenvolvem inflamação, excepto quando a transformação maligna e invasão neoplásica ocorrem.

As neoplasias císticas mucinosas contêm um epitélio colunar e podem apresentar uma ampla gama de displasia. A forma benigna contém uma única camada de células colunares produtoras de mucina. Ocasionalmente, a mucina acumulada nos cistos provoca necrose das células epiteliais, tornando o revestimento epitelial descontínuo, e complicando, assim, a caracterização histológica destas lesões e a diferenciação para um pseudocisto inflamatório, especialmente se o diagnóstico tiver como base uma biópsia limitada à parede do cisto. O fluído intracístico é mais espesso e mais viscoso que o líquido dos cistos serosos. As células epiteliais podem positivar para o antigénio carcinoembrionário (CEA) e serotonina, sugerindo uma origem a partir de células ductais. Uma característica única destas neoplasias é o facto de conterem um denso estroma ovariano em torno das células epiteliais. Portanto, a presença de estroma ovariano é considerado um requisito para distinguir estas lesões de outras lesões císticas <sup>[24]</sup>.

Em contraste com as neoplasias císticas serosas, as neoplasias císticas mucinosas podem-se apresentar de formas muito diversificadas (podendo haver na mesma lesão, diferentes graus de displasia), sendo consideradas, na melhor das hipóteses, como lesões pré-malignas <sup>[25]</sup>. A degeneração maligna que ocorre nestas neoplasias é relativamente comum. Há certas características que, quando presentes, sugerem uma transformação maligna da massa cística, entre as quais se destaca: a presença de invaginações papilares, áreas descontínuas de atipia, displasia e, mesmo, carcinoma in situ.

A distinção entre lesões benignas e malignas requer extremo cuidado, devendo ser realizado um exame histológico detalhado de toda a peça ressecada (é muito difícil

realizar esta distinção durante a avaliação pré-operatória). A avaliação histopatológica deve envolver várias secções de todas as áreas da massa tumoral, especialmente nas áreas de invaginação papilar <sup>[26]</sup>. Como será visto a seguir, a falta de qualquer invasão tecidual é um achado com grande valor prognóstico, porque, quando ressecadas, estes pacientes consideram-se curados. Em contraste, a presença de invasão tecidual significa uma neoplasia muito agressiva que se comporta de modo semelhante ao carcinoma ductal do pâncreas.

#### **4.3 NEOPLASIA PAPILAR INTRADUCTAL MUCINOSA**

As neoplasias papilares intraductais mucinosas representam, actualmente, uma bem reconhecida entidade patológica do pâncreas: são lesões caracterizadas por proliferação intraductal de células mucinosas neoplásicas levando à dilatação cística do ducto pancreático principal e/ou dos ductos secundários. Estas áreas de dilatação ductal localizam-se, principalmente, na cabeça e processo uncinado do pâncreas e atingem principalmente homens idosos (60-70 anos). As lesões displásicas encontradas nestas neoplasias são, frequentemente, difusas e muitas vezes associadas à produção abundante de mucina que pode ser visível a extravasar da papila de Vater aquando da realização de uma endoscopia digestiva alta. A dilatação ductal pancreática pode ser generalizada, envolver parte do canal pancreático principal ou apenas envolver ductos pancreáticos secundários em determinada região da glândula (geralmente, o processo uncinado). O grau de dilatação do ducto pancreático parece ser determinado quer pela quantidade de mucina produzida pelas células neoplásicas, quer pela presença de obstrução a jusante do ducto <sup>[27]</sup>.

Morfologicamente, as neoplasias papilares intraductais mucinosas possuem duas variações major, que reflectem a localização da massa tumoral: neoplasia papilar intraductal mucinosa do ducto pancreático principal e neoplasia papilar intraductal mucinosa de ducto(s) pancreático(s) periférico(s) <sup>[14]</sup>.

Histologicamente, as neoplasias papilares intraductais mucinosas estão subdivididas em três grupos: benignas (adenoma), borderline (displasia moderada) e malignas (carcinoma), tendo como base a histologia das lesões intraductais, conforme

estabelecido pela Organização Mundial de Saúde <sup>[28]</sup>. O epitélio displásico pode ser plano, micropapilar ou grosseiramente papilar. Frequentemente, numa mesma neoplasia verificam-se um amplo espectro de alterações do epitélio intraductal incluindo epitélio normal, hiperplasia, displasia, carcinoma in-situ e carcinoma invasivo (devendo a lesão ser classificada de acordo com o pior nível de atipia).

Investigação recente demonstrou que as neoplasias papilares intraductais mucinosas estão frequentemente associadas a mutações no gene K-ras (60-80%), estabelecendo-se, assim, um marcador genético deste tipo de neoplasias (há evidências de que esta mutação antecede o desenvolvimento destas neoplasias – no entanto, o papel exacto desta mutação permanece pouco claro). Outras alterações genéticas associadas a estas lesões são a perda da heterozigotia do segmento 9p21 (p16 – visto como uma alteração que predispõe para a malignidade destas lesões) e a perda de heterozigotia do segmento 17p13 (p53). Provavelmente a mutação K-ras é um evento chave, levando às subseqüentes alterações genéticas no desenvolvimento destas neoplasias, incluindo a inactivação dos genes supressores de tumores p16 e p53. Estas alterações genéticas podem ter importantes implicações clínicas, mas, de momento, existem muitas limitações da sua avaliação na prática clínica corrente <sup>[29][30]</sup>.

Entre 35 a 45% dos pacientes, no momento do diagnóstico, já terão um carcinoma maligno invasivo. Existe uma importante diferença, com importantes implicações clínicas, no que ao potencial maligno concerne, a respeito dos dois tipos de neoplasia papilar intraductal mucinosa: a prevalência de malignidade para lesões do ducto principal varia entre 57 e 92%, enquanto que para lesões de ducto(s) secundário(s) a prevalência varia entre 6 e 46% <sup>[12]</sup>.

#### **4.3.1 NEOPLASIA CÍSTICA MUCINOSA Vs NEOPLASIA PAPILAR INTRADUCTAL MUCINOSA**

Parece haver uma clara relação entre neoplasia cística mucinosa e neoplasia papilar intraductal mucinosa. Os epitélios são citologicamente idênticos e ambas as condições são potencialmente ou francamente malignas. No entanto, certas características permitem distinguir estas duas neoplasias: a localização do tumor é uma característica útil, uma vez que a maioria (mais de 70% e até 90%) das neoplasias císticas mucinosas

ocorrem no corpo ou cauda do pâncreas; já as neoplasias papilares intraductais mucinosas podem envolver qualquer parte do sistema ductal pancreático – a maioria surge na cabeça do pâncreas, mas o envolvimento do corpo ou cauda não é incomum.

O contorno das lesões também é diferente: as neoplasias císticas mucinosas têm um contorno arredondado formado por uma espessa cápsula fibrosa que circunda os cistos e não comunicam com o sistema ductal pancreático <sup>[26]</sup>; em contraste, as neoplasias papilares intraductais mucinosas são, muitas vezes, mal demarcadas (principalmente quando envolvem o ducto pancreático principal), apresentando-se com contornos irregulares, preenchidos de muco, com excrescências polipóides e áreas sólidas nas paredes do ducto, em virtude de serem resultado de dilatação cística do sistema ductal pancreático (quando o envolvimento é limitado aos ramos secundários estas neoplasias são mais bem definidas, mas ainda tendem a formar uma massa lobulada, semelhante a um cacho de uvas) <sup>[27]</sup>.

Embora o exame do epitélio possa não ajudar a distinguir entre neoplasias císticas mucinosas e neoplasias papilares intraductais mucinosas, o estudo do estroma sub-epitelial é extremamente útil. Nas neoplasias papilares intraductais mucinosas, os ductos envolvidos estão rodeados por estroma fibroso laxo. Em contraste, as neoplasias mucinosas císticas apresentam células fusiformes características de estroma ovariano. Este estroma está presente na maioria ou em quase todas as neoplasias císticas mucinosas. As células fusiformes do estroma são muitas vezes positivas para receptores de estrogênio e progesterona, e as células epiteliais são positivas para a inibina, um marcador de diferenciação do estroma do cordão sexual <sup>[14][31]</sup>.

Como anteriormente referido, as neoplasias císticas mucinosas e as neoplasias papilares intraductais mucinosas têm potencial maligno. A Organização Mundial de Saúde reconhece três níveis de displasia: adenoma, *borderline* e carcinoma in situ. Uma vez que muitas lesões contêm todos os três graus de displasia a classificação das neoplasias deve basear-se no pior tipo de epitélio presente e requer uma extensa revisão patológica de toda a amostra.

A diferenciação pré-operatória entre neoplasias mucinosas císticas/neoplasias papilares intraductais mucinosas benignas de neoplasias mucinosas císticas/neoplasias papilares intraductais mucinosas malignas é considerada muito difícil, se não impossível. O factor mais crucial para o reconhecimento de neoplasias invasivas é uma amostra adequada, uma vez que, o componente invasivo pode ser uma pequena parte da lesão. Hoje em dia, tem sido recomendado que estas neoplasias sejam completamente excisadas para análise histopatológica.

## 5 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Uma vez que a abordagem é dependente do tipo de neoplasia, o diagnóstico pré-operatório dos diferentes tipos de neoplasia cística do pâncreas é extremamente importante de modo a otimizar as atitudes terapêuticas. Após a descoberta de uma lesão cística na região pancreática, existem três etapas diagnósticas necessárias que visam:

- Confirmar a origem intra-pancreática do cisto;
- Excluir o diagnóstico de um pseudocisto;
- Identificar as neoplasias císticas que devem ser ressecadas (devido ao potencial maligno ou malignidade franca) <sup>[32]</sup>.



## **6 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO**

### **6.1 TÉCNICAS IMAGIOLÓGICAS NÃO INVASIVAS**

A suspeita de uma neoplasia cística pancreática é quase sempre evidente após a realização de um exame imagiológico não invasivo – ultrasonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Estes exames são frequentemente pedidos para a avaliação de queixas abdominais pouco específicas. As neoplasias císticas pancreáticas podem, muitas vezes, ser distinguidas pelas suas características imagiológicas, contudo, em alguns pacientes, o diagnóstico preciso pode ser difícil, devendo-se avançar para técnicas de diagnóstico mais invasivas de modo a determinar a abordagem terapêutica ideal.

#### **6.1.1 NEOPLASIAS CÍSTICAS SEROSAS**

Como já foi referido, as neoplasias císticas serosas podem ser observadas na cabeça, mas também no corpo e cauda do pâncreas. Quando localizadas na cabeça, estas neoplasias raramente causam obstrução pancreato-biliar. As neoplasias císticas serosas apresentam dois padrões morfológicos distintos: policístico e oligocístico.

O padrão policístico é o mais comum, ocorrendo em cerca de 70% dos pacientes. Este padrão é caracterizado por uma colecção de múltiplos pequenos cistos (menos de 2 cm, geralmente mais de seis cistos). A cicatriz fibrótica central com um característico padrão estrelado ocorre em 30% destas neoplasias e, quando presente, é considerada uma característica virtualmente patognomónica.

O padrão oligocístico é menos comum, representando menos de 10% dos casos descritos. Estas neoplasias benignas, tendo por base exames imagiológicos, podem ser difíceis de diferenciar dos pseudocistos pancreáticos ou das neoplasias císticas mucinosas. Biopsia, aspiração cística, ou mesmo ressecção podem, por vezes, revelar-se necessárias, de modo a chegar ao diagnóstico correcto.

Cerca de 20% das neoplasias císticas serosas não apresentam características de neoplasia policística ou oligocística: são neoplasias que possuem um aglomerado de

pequenos cistos (<1cm) cujas técnicas imagiológicas não conseguem definir os seus limites precisos, sendo descritas como com um padrão em “favo de mel”. Assim, este tipo de neoplasia pode ser descrita como uma massa sólida, hipoecóica à ultrasonografia, de baixa densidade à tomografia computadorizada e hiperintensa em T2 à ressonância magnética <sup>[33][34]</sup>.

Os achados característicos já descritos associados a hipervascularização estromal, falta de metástases ou de invasão local e um quadro clínico indolente, permite o diagnóstico de neoplasia cística serosa com uma precisão de 90-95% <sup>[6]</sup>.

### **6.1.2 NEOPLASIAS CÍSTICAS MUCINOSAS**

As neoplasias císticas mucinosas são predominantemente macrocísticas (80%). Estas neoplasias desenvolvem-se predominantemente no corpo e cauda do pâncreas e, embora não comuniquem com o ducto pancreático, podem causar parcial obstrução deste. Estas neoplasias geralmente variam em tamanho, entre 4 a 5 cm de diâmetro, mas podem atingir grandes dimensões (há casos descritos de neoplasias císticas mucinosas com 20 cm de diâmetro). As técnicas imagiológicas destas neoplasias geralmente revelam cistos de paredes grosseiras e irregulares com excrescências papilares, podendo os cistos ser septados. Embora estas neoplasias tenham sido, no passado, muitas vezes diagnosticadas como pseudocistos pancreáticos, hoje este erro é considerado grosseiro, uma vez que, é consensual que as neoplasias císticas mucinosas, ao contrário dos pseudocistos, não apresentam componente inflamatório pericístico. As calcificações são raras, mas quando presentes (<20%), tendem a ser periféricas – a presença de calcificações aumenta a probabilidade de se tratar de uma neoplasia cística mucinosa invasiva <sup>[35]</sup>. A presença de uma massa dentro da área cística, massa pericística, obstrução biliar extra-hepática, lesões hepáticas metastáticas císticas, ou ascite devem levantar, fortemente, a suspeita de um cistoadenocarcinoma mucinoso. Na ausência de tais características, a diferenciação entre uma neoplasia cística mucinosa benigna e uma neoplasia cística mucinosa maligna pode não ser possível <sup>[14]</sup>.

### 6.1.3 NEOPLASIAS PAPILARES INTRADUCTAIS MUCINOSAS

A principal característica da neoplasia papilar intraductal mucinosa é a dilatação cística do ducto pancreático, quer do ducto pancreático principal ou de um ducto periférico, geralmente no lobo uncinado. Aglomerados de mucina ou áreas nodulares de transformação maligna podem traduzir defeitos de preenchimento do sistema ductal. A tomografia computadorizada é, provavelmente, a melhor modalidade para avaliação destes pacientes, uma vez que detecta a localização e grau de dilatação do canal pancreático podendo ser capaz de diferenciar estas neoplasias de outras causas de dilatação ductal, tais como, pancreatite crónica ou outras neoplasias obstrutivas <sup>[36]</sup> (embora a ressonância magnética, ponderada em T2, seja a melhor técnica imagiológica para evidenciar a relação da massa cística com o sistema ductal pancreático). Devido à enorme melhoria das técnicas de imagem, uma pequena dilatação cística de ductos periféricos com nenhuma ou moderada dilatação do ducto pancreático principal pode, actualmente, ser detectada com grande precisão <sup>[37]</sup>.

Vários estudos têm tentado caracterizar a neoplasia papilar intraductal mucinosa maligna. É hoje aceite pela comunidade científica que, neoplasias papilares intraductais mucinosas inferiores a 2 cm, sem nódulos murais e sem dilatação do ducto pancreático principal são associadas a hiperplasia ductal mucinosa. Por outro lado, estas neoplasias, maiores que 3 cm, com nódulos murais, um orifício alargado da papila de Vater e dilatação do ducto pancreático principal são geralmente carcinomas <sup>[38]</sup>. Uma chamada de atenção importante para a altura e o tamanho dos nódulos murais que pode, num futuro muito próximo, ser muito útil para a avaliação da malignidade. Por exemplo, Yamaguchi *et al.* <sup>[39]</sup> relataram que o diâmetro médio dos nódulos murais foi de 5,1 mm nas lesões benignas e de 20,5 mm nas lesões malignas. No entanto, a maioria dos autores concorda que a discriminação pré-operatória das lesões benignas de malignas é difícil, senão impossível. Contudo, como previamente anotado, a altura aumentada dos nódulos murais aumenta a probabilidade de transformação maligna.

## **6.2 OUTROS MÉTODOS IMAGIOLÓGICOS**

### **6.2.1 COLANGIOPANCREATOGRRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA**

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) pouco tem a oferecer na avaliação das neoplasias císticas serosas e mucinosas, uma vez que estas não se comunicam com o sistema ductal pancreático. Pelo contrário, para pacientes com neoplasia papilar intraductal mucinosa a CPRE é, actualmente, o procedimento diagnóstico de escolha, uma vez que: descreve a relação entre a dilatação cística e o ducto principal/periférico; revela, com grande definição, um canal pancreático marcadamente dilatado; e, pode delinear preenchimento incompleto do sistema ductal, ou áreas de franca degeneração maligna/invasão. A CPRE pode ser particularmente útil na diferenciação entre neoplasias papilares intraductais mucinosas (particularmente as de ducto periférico) de neoplasias císticas mucinosas ou de outras condições que provoquem dilatação do ducto pancreático principal, incluindo pancreatite crónica <sup>[40]</sup>.

### **6.2.2 COLANGIOPANCREATOGRRAFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) tem vindo a ser cada vez mais usada na avaliação de neoplasias císticas pancreáticas. Um grupo de investigação <sup>[41]</sup> relatou que a CPRM tinha igual ou superior valor diagnóstico comparativamente com a tomografia computadorizada na avaliação de neoplasias papilares intraductais mucinosas. Os defensores da CPRM argumentam que esta técnica pode ser mais sensível que a CPRE para exibir a anatomia ductal pancreática, uma vez que na CPRE, ao preencher os ductos periféricos, estes podem ficar obscurecidos por tampões de mucina intraductais, além de evitar os potenciais efeitos secundários da CPRE (pancreatite, perfuração intestinal, infecção, etc.).

### **6.2.3 ULTRASONOGRAFIA ENDOSCÓPICA**

A ultrasonografia endoscópica é uma ferramenta diagnóstica muito útil na avaliação de neoplasias císticas pancreáticas. Uma vez que o pâncreas fica directamente adjacente

ao estômago, o transdutor endoscópico quando colocado em estreita proximidade com o pâncreas, permite a visualização de toda a glândula com grande poder de resolução. A eco-endoscopia pode fornecer imagens detalhadas da parede e da arquitectura interna da lesão cística (por exemplo: septações, nódulos murais, etc.), contribuindo assim para o diagnóstico diferencial. Além disso, esta técnica serve de “guia” para a realização de biopsias aspirativas com agulha fina. Contudo, esta técnica apresenta as suas limitações: é uma técnica muito dependente do operador e dispendiosa; a sua sensibilidade e especificidade são relativamente baixas no diagnóstico diferencial de neoplasias císticas mucinosas das lesões císticas não mucinosas e na diferenciação entre lesões císticas benignas e malignas <sup>[42]</sup>.

#### **6.2.4 BIOPSIA ASPIRATIVA COM AGULHA FINA**

Numa tentativa de melhor diferenciar as várias formas de lesões císticas pancreáticas e seus potenciais malignos, a análise do líquido intracístico, para avaliação citológica e para estudo de marcadores tumorais entretanto identificados, através de biopsia aspirativa com agulha fina tem cada vez maior utilidade. Esta técnica está indicada em situações clínicas potencialmente delicadas (como na avaliação de uma provável neoplasia cística da cabeça do pâncreas que possa exigir uma pancreatectomia proximal num doente idoso ou num doente de alto risco) <sup>[43]</sup>. A biopsia aspirativa com agulha fina é considerada uma técnica segura com raras complicações e, na maior parte das vezes, leves, mas infecção, pancreatite e hemorragia intracística são possíveis complicações <sup>[44]</sup>.

Normalmente, a biopsia aspirativa com agulha fina é realizada sob a orientação eco-endoscópica, contudo, nem sempre se consegue obter uma amostra válida devido a factores como o pequeno tamanho da lesão cística, a inacessibilidade anatómica dos cistos pancreáticos, a elevada viscosidade do fluido e a quantidade mínima de líquido necessária.

#### **6.2.4.1 AVALIAÇÃO CITOLÓGICA DO ASPIRADO**

Uma limitação major para o diagnóstico citológico das neoplasias císticas pancreáticas é a relativa baixa celularidade do fluido aspirado. Como resultado, o exame citológico do líquido cístico nem sempre é diagnóstico (de facto, variados estudos <sup>[45]</sup> referem uma sensibilidade máxima de 50%). A citologia aspirativa tem valor diagnóstico inequívoco somente quando revela células malignas <sup>[46]</sup>. A sensibilidade da citologia do líquido cístico no reconhecimento de malignidade é baixa: de facto, a citologia é positiva em apenas 29% dos pacientes com neoplasias císticas mucinosas malignas. No entanto, como esperado, a especificidade é bastante elevada (83%), particularmente quando comparados com os resultados da eco-endoscopia sem biópsia (especificidade de 45%). A avaliação citológica não é fiável na diferenciação entre pseudocistos e neoplasias císticas, no entanto, a presença de mucina ou um aumento da viscosidade são características altamente sensíveis para uma neoplasia cística mucinosa <sup>[47]</sup>.

As neoplasias císticas serosas apresentam, classicamente, as seguintes características citológicas: aglomerados de células cubóides contendo glicogénio com citoplasma claro, sem vacúolos e inclusões citoplasmáticas. A citologia das neoplasias císticas mucinosas de baixo grau pode revelar agregados de células colunares contendo mucina, com grau variável de atipia, podendo, ainda, evidenciar estroma de tipo ovárico. As neoplasias papilares intraductais mucinosas são caracterizadas pela presença de papilas revestidas por células colunares que contêm mucina, muitas vezes com algum grau de atipia. Com as neoplasias papilares intraductais mucinosas, assim como com as neoplasias císticas mucinosas, pode não haver correlação entre os dados imagiológicos e dados citológicos devido a problemas de amostragem, de modo que se volta a repetir o que já foi previamente referido: só após a avaliação histopatológica completa da peça cirúrgica é que o diagnóstico fica completo <sup>[43]</sup>.

#### **6.2.4.2 ANÁLISE DO LÍQUIDO CÍSTICO**

A análise do conteúdo cístico tem um certo valor diagnóstico. As neoplasias císticas serosas são caracterizadas pela ausência de mucina, falta de imunoreactividade para as citoqueratinas AE1 e AE3, e coram positivamente para o glicogénio. A análise do

líquido cístico não deve demonstrar um aumento da actividade da amilase como ocorre com os pseudocistos pancreáticos, nem aumento dos níveis de CA 19-9 ou CEA, como ocorre no adenocarcinoma ductal pancreático e nas neoplasias císticas mucinosas. A positividade para a mucina diferencia as neoplasias mucinosas (neoplasia cística mucinosa e neoplasia papilar intraductal mucinosa) dos tumores císticos serosos e pseudocistos <sup>[47]</sup>. Uma concentração intracística de CEA >192 ng/mL é bastante sugestiva de uma neoplasia mucinosa (sensibilidade de 75% e especificidade de 84%), enquanto que um valor <5 ng/mL praticamente exclui o diagnóstico de neoplasia produtora de mucina <sup>[45]</sup>. Um líquido cístico com viscosidade aumentada parece ser bastante específico para lesões mucinosas. Embora a literatura refira que as neoplasias papilares intraductais mucinosas apresentem valores de amilase bastante superiores às neoplasias císticas mucinosas (por as primeiras contactarem com o sistema ductal) este exame não provou possuir sensibilidade nem especificidade suficientes para a realização de um diagnóstico definitivo. De facto, a principal vantagem da análise do líquido cístico está na grande capacidade de distinguir, apoiando-se sempre nos dados imagiológicos, as neoplasias císticas não produtoras de mucina das que produzem, tendo implicações óbvias na terapêutica a adoptar.

## 7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NEOPLASIAS CÍSTICAS DO PÂNCREAS

Os pseudocistos pancreáticos são de longe a mais comum e reconhecida lesão cística pancreática. Portanto, o principal risco na abordagem a um doente com uma neoplasia cística é a possibilidade de diagnosticar uma neoplasia como um pseudocisto; esta taxa de erro chegou a 37-57%, no passado, mas, com o desenvolvimento das técnicas de imagem, a margem de erro hoje em dia ronda (ainda) os 10%. Como já foi previamente referido, o revestimento epitelial da neoplasia cística apresenta áreas livres de epitélio (>40%), e, portanto, baseando-se numa biopsia da parede do cisto, algumas neoplasias císticas podem ser erradamente diagnosticadas como um pseudocisto. Normalmente, a diferenciação pré-operatória das neoplasias císticas dos pseudocistos pancreáticos pode ser obtida com segurança: uma história de pancreatite aguda na presença de aumento da amilase ou lipase é muito sugestivo de uma etiologia benigna não neoplásica. No entanto, uma pequena percentagem de neoplasias císticas mucinosas e a maior parte das neoplasias papilares intraductais mucinosas do ducto principal também contêm um aumento de actividade da amilase ou lipase. Portanto, para diferenciar neoplasias císticas de um pseudocisto pancreático é fundamental a colheita de uma boa anamnese e exame objectivo e escolha criteriosa de exames auxiliares de diagnóstico: um paciente com uma história bem documentada de pancreatite aguda com uma lesão unicística, sem septos e com aumento de actividade da amilase ou lipase é virtualmente patognomónico de um pseudocisto pancreático<sup>[5]</sup>.

Tem sido realizada intensa pesquisa com o objectivo de diferenciar neoplasias císticas benignas de malignas. De um modo geral, a presença de sintomas clínicos, aumento dos níveis de marcadores tumorais (incluindo CEA e CA 19-9) no líquido cístico e dilatação do canal pancreático principal com presença de septos ou massas na parede do cisto têm sido encontrados quase sempre em pacientes com neoplasia cística maligna<sup>[38]</sup>. Como já foi referido, uma histologia mista é comum em neoplasias císticas mucinosas e neoplasias papilares intraductais mucinosas, daí que, a diferenciação pré-operatória de uma neoplasia benigna versus uma lesão maligna ainda não possa ser feita com precisão absoluta. Por esta razão, muitos especialistas usam estes testes “apenas” para diferenciar neoplasias mucinosas de neoplasias serosas ou pseudocistos



(e não para diferenciar entre neoplasia mucinosa benigna de maligna, só ocorrendo esta diferenciação aquando do exame histológico da massa completa).

## 8 TRATAMENTO

O tratamento varia consideravelmente com o tipo (e até mesmo subtipo) de neoplasia cística do pâncreas. A abordagem ideal será discutida separadamente para cada tipo de neoplasia, contudo, o princípio base do tratamento é que as neoplasias mucinosas (neoplasia cística mucinosa e neoplasia papilar intraductal mucinosa) devem, idealmente, ser ressecadas devido ao seu forte potencial maligno, enquanto que, as lesões não mucinosas não requerem, necessariamente, cirurgia.

### 8.1 NEOPLASIAS CÍSTICAS SEROSAS

A natureza geralmente benigna das neoplasias císticas serosas, combinada com a alta morbidade e mortalidade das ressecções pancreáticas, levou, historicamente, a uma abordagem baseada na observação e no seguimento do desenvolvimento da neoplasia em detrimento da abordagem cirúrgica. No entanto, novas pesquisas efectuadas <sup>[48]</sup> têm concluído que deveria ser adoptada uma abordagem mais agressiva: a ressecção curativa para todas as neoplasias císticas pancreáticas, excepto para as neoplasias de aparência benigna assintomáticas em doentes idosos ou pluri-patológicos. Esta mudança na filosofia terapêutica tem sido justificada pelos seguintes motivos:

- A diferenciação pré-operatória de uma neoplasia cística benigna de uma neoplasia maligna é, por vezes, difícil de obter;
- As potenciais consequências de uma não ressecção são significativas;
- A morbidade e mortalidade perioperatória de cirurgia pancreática major diminuiu acentuadamente em centros experientes;
- O bom prognóstico da ressecção curativa.

Quando a neoplasia cística serosa envolve o corpo ou a cauda do pâncreas, muitos cirurgiões sugerem a cirurgia (a pancreatectomia distal é, hoje em dia, uma cirurgia segura), uma vez que a ressecção completa garante, de forma inequívoca, a cura e resolve qualquer incerteza quanto ao diagnóstico. Existe alguma controvérsia sobre lesões assintomáticas da cabeça do pâncreas, especialmente no paciente com comorbidades significativas (o paciente pluri-patológico ou idosos). Nestes casos, o

objectivo passa por confirmar a natureza benigna destas lesões permitindo uma abordagem não agressiva (observação imagiológica anual, dada a conhecida progressão destas lesões ao longo de muitos anos) <sup>[14]</sup>. A ressecção está absolutamente indicada na presença de sintomas relacionados com a neoplasia (como icterícia, dor, saciedade precoce, etc.), ou quando a diferenciação entre uma neoplasia serosa e mucinosa não pode ser feita com confiança.

Quando a ressecção é a abordagem indicada, deve ser usada uma técnica de ressecção conservadora, não havendo necessidade de linfadenectomia. Embora a enucleação cística possa ser tecnicamente possível, a elevada incidência de fístula pancreática pós-operatória afasta esta opção terapêutica. Pancreatectomia segmentar "central" e pancreatectomia distal com preservação do baço são os procedimentos mais recomendados <sup>[49]</sup>. Outros procedimentos, tais como drenagem externa ou esclerose percutânea intracística (como a usada para cistos hepáticos simples) são contraindicados.

Nas neoplasias císticas serosas a ressecção completa é curativa, e vigilância pós-operatória não é rentável nem necessária.

## **8.2 NEOPLASIAS CÍSTICAS MUCINOSAS**

O espectro imprevisível que as neoplasias císticas mucinosas podem apresentar implica que estas lesões se possam diferenciar e transformar num tumor maligno acarretando risco de vida. Daí que, a maioria dos cirurgiões concorde que todas as neoplasias císticas mucinosas, quer se localizem no pâncreas proximal ou distal, devam ser removidas cirurgicamente devido ao risco de malignidade latente ou manifesta. Para neoplasias císticas mucinosas localizadas na cabeça do pâncreas, uma duodenopancreatectomia com preservação do piloro é, normalmente, o procedimento de escolha. Para neoplasias localizadas na região do corpo ou cauda – que é a localização mais comum desta patologia – uma ressecção pancreática distal com preservação do baço deve ser considerada, desde que não haja indícios de componente invasivo <sup>[50]</sup>. Se já houver doença metastática e esta se limitar ao fígado, as metástases, se facilmente ressecáveis, devem ser removidas juntamente com a

neoplasia, mas qualquer benefício na sobrevida a longo prazo ainda é desconhecido. Há indícios de que tumores inoperáveis sem metástases respondam bem a esquemas quimioterápicos, tornando-se ressecáveis. Contudo ainda não há dados suficientes para se poder adoptar esta terapêutica com confiança.

O benefício de uma linfadenectomia extensa ainda não foi testado nem comprovado para neoplasias císticas mucinosas. É de realçar que o comprometimento de metástases ganglionares, que diminui a sobrevivência, é menos comum para estas neoplasias do que para adenocarcinomas ductais<sup>[8]</sup>.

### **8.3 NEOPLASIAS PAPILARES INTRADUCTAIS MUCINOSAS**

Uma vez que as neoplasias papilares intraductais mucinosas têm um potencial maligno franco (principalmente quando localizadas no ducto pancreático principal) a ressecção cirúrgica é, salvo raras excepções, considerada obrigatória pela maioria dos cirurgiões pancreáticos. O tratamento cirúrgico adequado destas neoplasias permanece, no entanto, ainda incerto, dado que, a longo prazo os resultados ainda não são reveladores (a maior parte dos estudos existentes têm um follow-up inferior a 5 anos). O objectivo cirúrgico destas neoplasias passa por remover toda a mucosa adenomatosa ou maligna e minimizar o risco de recorrência no remanescente pancreático. A questão básica na abordagem destas neoplasias e, ainda sem resposta, é se esta patologia representa um processo localizado ou um defeito generalizado afectando todo o epitélio ductal pancreático. Se for um processo localizado então a abordagem cirúrgica deve basear-se numa ressecção da região anatómica envolvida. Em contraste, se for uma desordem generalizada de todos os ductos pancreáticos, então todo o epitélio ductal pancreático está em risco de transformação maligna e, portanto, uma pancreatectomia total seria a abordagem indicada para prevenir recorrências. Contudo, esta abordagem radical (necessária ou não) está associada a morbilidade pós-operatória muito significativa (diabetes, insuficiência exócrina, etc.) e pode não ser adequada para muitos pacientes<sup>[6]</sup>.

Actualmente, a maioria dos especialistas abordam estas neoplasias através de uma ressecção localizada. Quando a doença envolve um ducto secundário, uma ressecção

anatômica é realizada – duodenopancreatectomia para as neoplasias localizadas na cabeça/processo uncinado do pâncreas e pancreatectomia distal para neoplasias localizadas no corpo/cauda acompanhada sempre de linfadenectomia peripancreática (excepto quando a neoplasia é inferior a 30 mm).

A abordagem de neoplasias papilares intraductais mucinosas que envolvem o ducto principal é ainda mais controversa. Quando a neoplasia está localizada no cabeça/corpo uncinado pancreático dever-se-á proceder a uma duodenopancreatectomia com margens livres de doença. Se a dilatação do ducto envolver apenas o corpo e cauda (incomum e observada em apenas 10% dos pacientes), a maioria dos cirurgiões defendem uma pancreatectomia distal com análise histológica imediata das margens ductais.

Se a margem de corte for positiva para células neoplásicas então, a maioria dos cirurgiões, defendem uma ressecção mais agressiva, na tentativa de atingir margens livres – se tal não for possível então dever-se-á proceder a uma pancreatectomia total (partindo do princípio que o paciente é um candidato adequado a este procedimento)

[51].

## 9 PROGNÓSTICO E FOLLOW-UP

A completa excisão cirúrgica de neoplasias císticas serosas e mucinosas, na ausência de componente invasivo, é considerada curativa; estas neoplasias (mesmo apresentando características de carcinoma in situ) não voltam a recorrer, quer localmente quer à distância, e é aceite, pela maior parte dos especialistas, que uma vigilância baseada em técnicas imagiológicas é, provavelmente, desnecessária. Mais controversa é a sobrevivência a longo prazo de pacientes com neoplasias císticas mucinosas com invasão tecidual. Há variados artigos, não muito recentes, que relataram taxas de sobrevivência acima de 50% e até 70% para estas neoplasias, contudo, a maior parte destes estudos acompanham os doentes por um período não maior que três anos. Embora haja, ainda, poucos estudos actuais sobre o acompanhamento desta patologia a longo prazo, os primeiros resultados referem taxas de sobrevida a 5 anos de 15 a 33%.

Quanto às neoplasias papilares intraductais mucinosas há ainda muita controvérsia quanto ao follow up que os pacientes devem realizar. O que se sabe é que esta neoplasia se comporta, em muitos aspectos, de modo semelhante ao adenocarcinoma ductal pancreático, embora com um prognóstico um pouco melhor. Dos factores preditores de sobrevida reconhecidos, um dos principais (segundo certos estudos o principal) é a presença de invasão linfática peripancreática.

Sobre a variante de ramo secundário, vários estudos sugerem que a ressecção local é essencialmente curativa, desincentivando-se a vigilância imagiológica pós-operatória. Já a variante localizada no ducto principal, perante ressecções cirúrgicas com margens livres de doença, a percentagem de recorrência varia entre 0 e 10%, recomendando-se portanto vigilância pós-operatória através de eco-endoscopia anual <sup>[52]</sup>.

## 10 CONCLUSÃO

As neoplasias císticas pancreáticas são detectadas com incidência crescente, especialmente em pacientes assintomáticos, devido a estudos imagiológicos realizados por outras indicações.

Um amplo espectro de neoplasia cística pancreática é, hoje em dia, reconhecido, podendo variar de lesões benignas, borderline e lesões malignas evidentes. O papel dos exames imagiológicos na detecção e caracterização das lesões, confirmando a sua localização e proximidade com estruturas circundantes é bem reconhecido e fundamental para a escolha da melhor abordagem terapêutica. Embora os diferentes tipos de neoplasias tenham características imagiológicas, citológicas e marcadores diferentes, muitas vezes não é possível a realização de um diagnóstico definitivo no pré-operatório, pelo que, só após a avaliação histopatológica da lesão ressecada é que o paciente é diagnosticado e é decidido que tipo de vigilância deve realizar.

A abordagem destes pacientes deve basear-se na ponderação cuidadosa entre o potencial maligno de algumas lesões císticas do pâncreas e o risco cirúrgico.

Para que se atinjam consensos quanto à abordagem terapêutica destas lesões, especialmente neoplasias císticas produtoras de mucina, serão necessários maiores estudos prospectivos com acompanhamento mais prolongado dos pacientes, de modo a aumentar o conhecimento da história natural destas patologias.

Na opinião do autor os objectivos propostos no início deste trabalho foram cumpridos. Foi realizada uma análise criteriosa, objectiva e prática da literatura disponível sobre neoplasias císticas pancreáticas que deu origem a um texto dirigido ao médico recém-formado com orientações simples e sistematizadas de modo a poder abordar da melhor forma um conjunto de patologias que raramente ouve falar ao longo da formação.

**11 REFERÊNCIAS**

- [1] Castillo CF, Warshaw AL. "Cystic tumours of the pancreas". *Surg Clin North Am*, 1995;75:1001-16.
- [2] Compagno J, Oertel JE. "Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases". *Am J Clin Pathol*, 1978;69:573–80.
- [3] Compagno J, Oertel JE. "Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases". *Am J Clin Pathol*, 1978;69:289–98.
- [4] K. de Jong, C. Y. Nio, J. J. Hermans et al., "High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations". *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 8, no. 9, pp. 806–811, 2010.
- [5] Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. "Cystic tumors of the pancreas". *Surg Clin North Am*, 1995;75:1001–16.
- [6] Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. "Cystic neoplasms of the pancreas. Benign to malignant epithelial neoplasms". *Surg Clin North Am*, 2001;81:497–509.
- [7] Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. "Cystic neoplasms of the pancreas". *N Engl J Med*, 2004;351:1218-26.
- [8] Le Borgne J, de Calan L, Partensky C, et al. "Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas. A multi-institutional retrospective study of 398 cases". *Ann Surg*, 1999;230:152–61.
- [9] Thompson LDR, Becker RC, Przygodzki RM, et al. "Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low grade malignant potential) of the pancreas". *Am J Surg Pathol*, 1999;23:1–16.
- [10] A. L. Mulkeen, P. S. Yoo, and C. Cha, "Less common neoplasms of the pancreas". *World Journal of Gastroenterology*, vol. 12, no. 20, pp. 3180–3185, 2006.
- [11] Ohhashi K, Murakami Y, Takekoshi T, et al. "Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater". *Prog Dig Endosc*, 1982;20:348–51.



- [12] M. Tanaka, S. Chari, V. Adsay et al., “International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas”, *Pancreatology*, vol. 6, no. 1-2, pp. 17–32, 2006.
- [13] C. Bassi, R. Salvia, E. Molinari, C. Biasutti, M. Falconi, and P. Pederzoli, “Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa?”. *World Journal of Surgery*, vol. 27, no. 3, pp. 319–323, 2003.
- [14] Sarr MG, Murr M, Smyrk T, et al. “Primary cystic neoplasms of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance – current state-of-the-art and unanswered questions”. *J Gastrointest Surg*, 2003;7:417–28.
- [15] Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, et al. “Cystic tumors of the pancreas: new clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients”. *Ann Surg*, 1990;212:432–43.
- [16] Grieshop NA, Wiebke EA, Kratzer SS, et al. “Cystic neoplasms of the pancreas”. *Ann Surg*, 1994;60:509–15.
- [17] De Calan L, Levrard H, Hennes H, et al. “Pancreatic cystadenoma and cystadenocarcinoma: diagnostic value of preoperative morphological investigations”. *Eur J Surg*, 1995;161:35–40.
- [18] Loftus Jr EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, et al. “Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature”. *Gastroenterology*, 1996;110:1909–18.
- [19] Sarr MG, Sakorafas GH. Cystic neoplasms of the pancreas. In: Dervenis C, editor. *Advances in the management of pancreatic malignancies*. Germany: Springer; 2000, pp. 297–303.
- [20] D. Chatelain, P. Hammel, D. O’Toole et al., “Macrocystic form of serous pancreatic cystadenoma”. *American Journal of Gastroenterology*, vol. 97, no. 10, pp. 2566–2571, 2002.
- [21] T. Matsumoto, S. Hirano, K. Yada et al., “Malignant serous cystic neoplasm of the pancreas: report of a case and review of the literature”. *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 39, no. 3, pp. 253–256, 2005.

- [22] S. Crippa, R. Salvia, A. L. Warshaw et al., "Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients". *Annals of Surgery*, vol. 247, no. 4, pp. 571–579, 2008.
- [23] N. C. Balci and R. C. Semelka, "Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms". *European Journal of Radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 113–119, 2001.
- [24] Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, et al. "A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients". *World J Surg*, 2006;30:2236-45.
- [25] Sakorafas GH, Sarr MG. Primary cystic neoplasms of the pancreas (Chapter). In: Yeo CJ, editor. *Shackelford's surgery of the alimentary tract*, 6th ed., W.B. Saunders in press.
- [26] Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, et al. "Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas – can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms?". *Ann Surg*, 2000;231:205–12.
- [27] Adsay NV. "The "new kid on the block": intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: current concepts and controversies". *Surgery*, 2003;133: 459–63.
- [28] Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumours. *Tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2000.. p. 234–40.
- [29] Sakorafas GH, Tsiotos GG. Molecular biology of pancreatic cancer: potential clinical implications. *BioDrugs*, 2001;15:439–52.
- [30] Wada K. "p16 and p53 alterations and accumulations in the malignant evolution of intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas". *J Hepatobil Pancreat Surg*, 2002;9:76–85.
- [31] Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al. "Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors". *Am J Surg Pathol*, 1999;23:410–22.
- [32] Le Borgne J. "Cystic tumours of the pancreas". *Br J Surg*, 1998;85:577–9.

- [33] Sahani DV, Kadavigere R, Saokar A, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. "Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management". *Radiographics*, 2005;25:1471-84.
- [34] Oh HC, Kim MH, Hwang CY, Lee TY, Lee SS, Seo DW, et al. "Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice". *Am J Gastroenterol*, 2007;102:1-11.
- [35] Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Zahurak M, Talamini MA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. "Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas". *Am J Surg Pathol*, 1999;23:1320-7.
- [36] Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, Thng CH, et al. "Pancreatic cysts: a proposed management algorithm based on current evidence". *Am J Surg*, 2007;193:749-55.
- [37] Traverso LW, Peralta EA, Ryan Jr JA, Kozarek RA. "Intraductal neoplasms of the pancreas". *Am J Surg*, 1998;175:426-32.
- [38] Shima Y, Mori M, Takakura N, et al. "Diagnosis and management of cystic pancreatic tumors with mucin production". *Br J Surg*, 2000;87:1041-7.
- [39] Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. "Mucin hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignancy preoperatively". *Am J Surg*, 1996;171:427-31.
- [40] Yamao K, Nakamura T, Suzuki T, et al. "Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors". *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003;10:142-6.
- [41] Fukukura Y, Fujiyoshi F, Hamada H, et al. "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Comparison of helical CT and MR imaging". *Acta Radiol*, 2003;44:464-71.
- [42] S. L. Brandwein, J. J. Farrell, B. A. Centeno, and W. R. Brugge, "Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS". *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 53, no. 7, pp. 722-727, 2001.
- [43] Recine M, Kaw M, Evans D, Krishnamurthy S. "Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas". *Cancer*, 2004;102:92-9.

- [44] D. O'Toole, L. Palazzo, R. Arotcarena et al., "Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration". *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 53, no. 4, pp. 470–474, 2001.
- [45] L. A. van derWaaïj, H. M. van Dullemen, and R. J. Porte, "Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis". *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 62, no. 3, pp. 383–389, 2005.
- [46] Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S, et al. "Expression of mucin-like carcinoma-associated antigen in the cyst fluid differentiates mucinous from non-mucinous pancreatic cysts". *Am J Gastroenterol*, 1997;92:672–5.
- [47] Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. "Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study". *Gastroenterology*, 2004;126:1330–6.
- [48] Delcore R, Thomas JH, Forster J, et al. "Characteristics of cystic neoplasms of the pancreas and results of aggressive surgical treatment". *Am J Surg*, 1992;164: 437–42.
- [49] Aranha GV. "Central (middle segment) pancreatectomy: a suitable operation for small lesions of the neck of the pancreas". *Hepatogastroenterology*, 2002;49:1713–5.
- [50] Lukish JR, Rothstein JH, Petruzzello M, et al. "Spleenpreserving pancreatectomy for cystic pancreatic neoplasms". *Am Surg*, 1999;65:596–9.
- [51] Paye F, Sauvanet A, Terris B, et al. "Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: pancreatic resections guided by preoperative morphological assessment and intraoperative frozen section examination". *Surgery*, 2000;127:536–44.
- [52] Cuillerier E, Cellier C, Palazzo L, et al. "Outcome after surgical resection of intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas". *Am J Gastroenterol*, 2000;95:441–5.

## **12 AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. José Davide Pinto da Silva pela orientação e colaboração prestada na altura mais urgente, gostaria de expressar o meu sincero agradecimento.

Ao Dr. António Santos pela orientação dada e preocupação mesmo no outro canto do mundo, gostaria de expressar a minha genuína gratidão.

Agradeço à minha família e Inês, por terem estado ao meu lado durante todo o trabalho, por me terem apoiado nos momentos mais complicados e por toda a ajuda na revisão final do trabalho.

O meu sincero obrigado a todos que me ajudaram ao longo deste trabalho.