

ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÂNCREAS ASSOCIADO À NEOPLASIA PAPILAR MUCINOSA INTRADUCTAL: RELATO DE CASO

PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA ASSOCIATED WITH INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASM: A CASE REPORT

Rebeca Aparecida dos Santos Di Tommaso;* Ticiane da Costa Martins;** Adalberto Caoru Júnior;* Priscilla Ribeiro dos Santos;* Marcelo Henrique dos Santos;*** Leonardo Simão Coelho Guimarães****

Resumo

Adenocarcinoma ductal de pâncreas (ACDP) pode ser derivado da neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) ou pode ocorrer no ducto pancreático distante dela. Pacientes com ACDP associado à NMPI apresentam resultados mais favoráveis quando comparados ao ACDP isolado, com maior sobrevida. O objetivo deste estudo é relatar um caso de ACDP associado à NMPI operado no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário Getúlio Vargas.

Palavras-chave: Câncer; Neoplasia Mucinoso Papilar Intraductal; Pâncreas.

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) may stem itself from an intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN) or may develop in the pancreatic duct apart from it. Patients with PDAC in association with IPMN apparently have a more favorable outcome, with better survival rates. This paper offers pancreatic ductal adenocarcinoma case report associated with intraductal papillary mucinous neoplasm treated in the Department of Gastrointestinal Surgery of Getúlio Vargas University Hospital.

Keywords: Cancer; Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm; Pancreas.

Introdução

Adenocarcinoma ductal de pâncreas (ACDP) é uma doença altamente letal caracterizada por metástase precoce e rápida progressão.¹ Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) do pâncreas é uma entidade tumoral relativamente nova, caracterizada pelo crescimento papilar intraductal e de células colunares produtoras de mucina. Referido no passado como carcinoma papilífero, cistoadenoma mucinoso ductal e tumor produtor de mucina, NMPI apresenta

graus variados de secreção de mucina, dilatação cística e atipia arquitetural.²

A Organização Mundial de Saúde (WHO) define a NMPI como uma neoplasia produtora de mucina caracterizada por epitélio colunar que acomete tanto o ducto pancreático principal (variante ducto principal) como os pequenos ductos (variante ductos secundários) ou ambos (variante mista). Difere da neoplasia cística mucinosa do pâncreas pela ausência de estroma ovariano. A NMPI progride do estágio adenomatoso para

* Residente em Cirurgia Geral da Universidade Federal do Amazonas.

** Residente em Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade Federal do Amazonas.

*** Residente em Cancerologia Cirúrgica da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Amazonas.

**** Cirurgião assistente do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário Getúlio Vargas.

NMPI com displasia, NMPI com carcinoma in situ e eventualmente NMPI invasiva.³ A estimativa de tempo de progressão da NMPI adenomatosa à NMPI invasiva é cerca de cinco anos.⁴

O risco de desenvolvimento de câncer invasivo associado à NMPI é significativamente maior quando há o acometimento do ducto pancreático principal (60-92%) quando comparado ao acometimento isolado dos ductos secundários.⁵ Consequentemente, o Consenso Internacional preconiza ressecção de todas as NMPIs com envolvimento do ducto pancreático principal. O manejo da NMPI variante ductos secundários é mais controversa, com os consensos recomendando ressecção cirúrgica para lesões císticas maiores que 3 cm, sendo as menores ressecadas na vigência de sintomas ou se associadas a componente sólido ou se houver citologia positiva.⁶

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de adenocarcinoma ductal de pâncreas associado à neoplasia mucinosa papilar intraductal operado no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário Getúlio Vargas.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 64 anos, autônoma, procedente de Manaus; evoluindo havia quatro meses com dor abdominal tipo cólica, mais intensa em epigástrio e hipocôndrio direito, com irradiação para dorso, que cedia parcialmente com analgésicos. Associou-se ao quadro presença de icterícia, colúria e acolia fecal com aumento progressivo da intensidade. Paciente apresentava também anorexia, astenia e perda ponderal de 13 kg em quatro meses (mais de 10% de seu peso corporal). Procurou facultativo e iniciou investigação diagnóstica, sendo posteriormente referenciada à nossa instituição. Diabética e em tratamento irregular de sua comorbidade, negava tabagismo e etilismo, negava história pessoal e familiar de neoplasias. Ao exame físico apresentava-se emagrecida (índice de massa corporal de 21,3), em regular estado geral, hipocorada leve, ictérica intensa, sem linfonodomegalias palpáveis, edema de membros inferiores 3+/4+ e com cacifo. Abdome plano, flácido, indolor

à palpação superficial e profunda, com massa palpável em região epigástrica, endurecida, imóvel e indolor; fígado palpável a seis centímetros de rebordo costal, hepatimetria de 17 cm, com sinal de Courvoisier-Terrier, Traube livre.

Exames laboratoriais demonstravam hiperglicemia e hipercolesterolemia. Aspartato e alanina aminotransferase elevadas (AST: 247 U/L e ALT: 385 U/L), assim como as enzimas canaliculares (gamaglutamil transpeptidase 1532 U/L e fosfatase alcalina 2429 U/L) e bilirrubina total de 15,47 mg/dl (direta 9,61 mg/dl e indireta 5,86 mg/dl). Tempo de protrombina de 44%, sorologias para hepatite negativas. Marcadores tumorais apresentavam elevação, com CEA 12,3 mcg/l e CA 19,9 405,9 U/ml. Ultrassonografia de abdome total evidenciava via biliar intra-hepática esquerda dilatada, com hepatocolédoco de calibre aumentado de 1,0 cm com presença de formação nodular hipoeicoica adjacente à cabeça do pâncreas, medindo 0,9 cm. Ressonância nuclear magnética evidenciou lesão expansiva, lobulada, localizada em topografia de cabeça de pâncreas, caracterizada pelo sinal heterogêneo com predominante hipossinal em T1 e hipersinal em T2, de características císticas com septações internas e dimensões axiais 50 x 43 mm; atrofia do pâncreas e distensão difusa do ducto de Wirsung; com a lesão mantendo contato com a parede lateral da veia mesentérica superior; vesícula biliar hidrópica e dilatação dos ductos hepáticos direito, esquerdo, comum e hepatocolédoco.

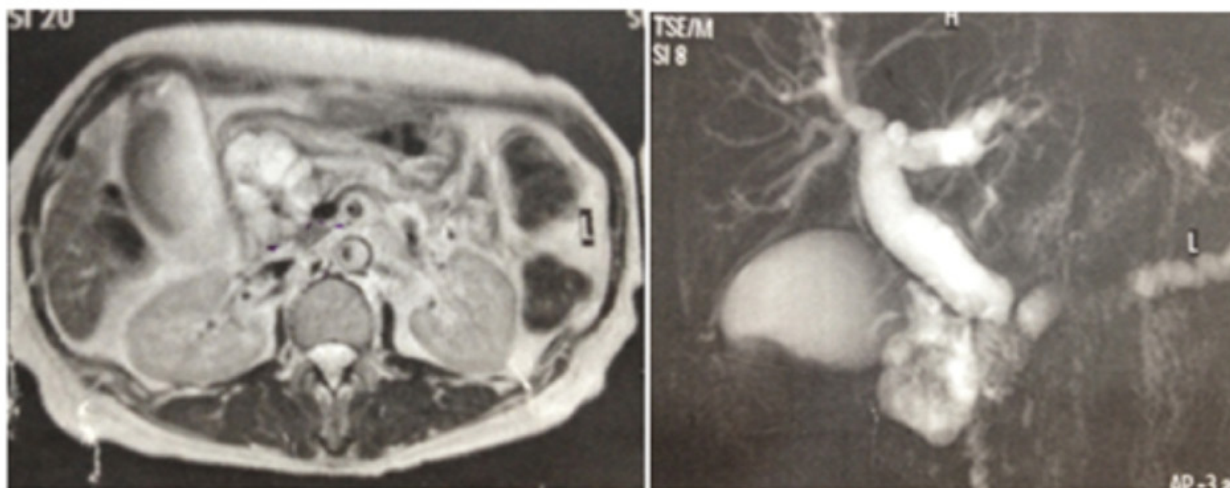


Foto 1: RNM de abdome e vias biliares evidenciando lesão lobulada em cabeça de pâncreas com dilatação da via biliar.

A paciente foi submetida à gastrobilioduodenopancreatectomia total com esplenectomia e colecistectomia com reconstrução em alça única e ressecção anterior de veia porta com rafia primária. Permaneceu sob os cuidados da terapia intensiva até o oitavo dia de pós-operatório, onde evoluiu com

insuficiência renal aguda tendo respondido ao tratamento dialítico. Recebeu alta hospitalar no 18.º dia de pós-operatório, seguindo em acompanhamento com o Serviço de Nutrição, Endocrinologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo de nossa instituição.



Foto 2: Peça cirúrgica sendo rebatida, após a gastrobilioduodenopancreatectomia total, demonstrando a íntima relação entre a lesão pancreática e a parede anterior da veia porta.



Foto 3: Aspecto final após remoção da peça cirúrgica e rafia primária da veia porta.

Exame histopatológico evidenciou adenocarcinoma ductal do pâncreas bem diferenciado (grau 1), associado a áreas de neoplasia papilar mucinosa intraductal. Presença de infiltração em omento maior e parede de duodeno, com margens cirúrgicas livres, com metástase em cinco dos 23 linfonodos isolados (gastroduodenal e retrocólico). Estadiamento patológico - pT3N1M0. A paciente foi encaminhada para tratamento adjuvante.

DISCUSSÃO

Neoplasia mucinosa papilar intraductal do pâncreas é considerada uma lesão pré-maligna que progride de adenoma a carcinoma. NMPI é conhecida pelo seu prognóstico favorável; entretanto, apresenta prognóstico pobre quando associada à forma invasiva, estando o ACDP associado à NMPI no extremo da NMPI invasiva. A presença de ACDP associado à NMPI torna difícil a distinção se a NMPI é precursora ou é condição associada a essa neoplasia maligna. Ambos, entretanto, NMPI associada ao ACDP e o ACDP derivado da NMPI, apresentam melhor prognóstico quando comparado ao ACDP convencional.⁷

Em geral, a maioria dos pacientes com NMPI são assintomáticos, sendo a maioria dos diagnósticos incidentais, por meio de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, realizadas por outras queixas (urológica, vascular, ginecológica, torácica). Quando sintomáticos, os principais sintomas e sinais relatados são dor abdominal, perda de peso, icterícia, esteatorreia, diabetes e pancreatite.⁸

Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética são utilizadas para determinar o local anatômico exato das lesões e diagnosticar metástases. Na variante ductos secundários, evidenciam múltiplos pequenos cistos (1-2 cm) e na variante ducto principal evidenciam o Wirsung dilatado, sendo a colangiorressonância superior em evidenciar comunicação das lesões císticas com os ductos pancreáticos. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica demonstra a comunicação do cisto com o sistema ductal e a saída de mucina por meio da ampola duodenal (achado patognomônico de NMPI). À ultrassonografia endoscópica, achados que sugerem malignidade associada à NMPI é dilatação > 1 cm do ducto principal - variante ducto principal e lesões maiores que 4 cm com

septos irregulares e lesões sólidas - variante ductos secundários.⁹

De acordo com o Consenso Internacional de 2012, no manejo dos pacientes com NMPI, a ressecção cirúrgica é fortemente recomendada para paciente com a variante ducto principal pela alta frequência de malignidade (média 61,6%).¹⁰ A maioria das NMPI está localizada na cabeça do pâncreas, necessitando de duodenopancreatectomia. Pelo seu crescimento longitudinal, há a necessidade de estabelecimento de margens negativas por biópsia de congelação; se não for possível estabelecer margens negativas, está indicada pancreatectomia total.¹¹

Em contraste, a frequência de malignidade nos pacientes com a variante ductos secundários é bem menor (média 25,5%), e nos que não apresentam sinais de malignidade como componente sólido e citologia negativa, podem ser acompanhados sem tratamento cirúrgico imediato. Entretanto, pacientes com a variante ductos secundários com mais de um fator de risco (história familiar de câncer de pâncreas, síndrome de câncer pancreático hereditário, diabetes mellitus, obesidade, pancreatite crônica, tabagismo) devem ser acompanhados com exames de imagem - ressonância magnética de vias biliares e ultrassonografia endoscópica, a cada 4-6 meses para detecção precoce de ACDP.¹²

A maioria dos pacientes com ACDP encontra-se com doença sistêmica avançada no momento do diagnóstico impedindo ressecção cirúrgica. Na minoria dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 10-25%.¹³ Pacientes com adenocarcinoma pancreático invasivo, entretanto, associado à NMPI apresentam resultados mais favoráveis, com sobrevida em cinco anos entre 40-60% após ressecção cirúrgica.¹⁴

Dois tipos distintos de carcinoma invasivo comumente se associam à NMPI: o tipo tubular, tipicamente derivado da NMPI tipo pancreatobiliar e semelhante ao ACDP; e o tipo coloidal (mucinoso não cístico), derivado da

NMPI tipo intestinal que é caracterizado pela abundante mucina extracelular.¹⁵ Enquanto o prognóstico dos dois tipos de NMPI associada ao adenocarcinoma invasivo parece ser mais favorável quando comparado com o ACDP padrão, o tipo coloidal exibe um comportamento mais indolente, com taxa de sobrevida em cinco anos após tratamento cirúrgico de 57-72%.¹⁶

O adenocarcinoma ductal de pâncreas é uma patologia com alto índice de mortalidade.¹ Pacientes com fatores de risco e lesões pré-neoplásicas associadas, como a neoplasia mucinosa papilar intraductal, necessitam de diagnóstico e tratamento precoces, por conta da alta incidência de degeneração neoplásica maligna.^{7,9,12} No presente relato, a paciente era portadora de NMPI associada ao adenocarcinoma ductal de pâncreas, sendo a ressecção cirúrgica o tratamento de escolha.

REFERÊNCIAS

1. Poultsides GA, Reddy S, Cameron JL, Hruban RH, Pawlik TM, Ahuja N, Jain A, Edil BH, Lacobuzio-Donahue CA, Schulick RD, Wolfgang CL. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pâncreas. *Ann Surg.* 2010; 251: 470-476.
2. Tanno S, Obara T, Koizumi K, Nakano Y, Osunai M, Mizukami Y, Kohgo Y. Risk of additional pancreatic cancer in patients with branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasm. *Clin J Gastroenterol.* 2009; 2: 365-370.
3. Wasif N, Bentrem DJ, Farrel JJ, Ko CY, Hines OJ, Reber HA, Tomlinson JS. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus sporadic pancreatic adenocarcinoma: a stage-matched comparison of outcomes. *Cancer.* 2010; 116: 3369-3377.
4. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1500-1507.
5. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Intraductal

- papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004; 239: 788-797; discussion 797-799.
6. Tanaka M, Chari S, Adsay V et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2006; 6: 17-32.
7. Kang MJ, Lee KB, Jang JY, Kwon W, Park JM, Chang YR, Kim SW. Disease spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm with an associated invasive carcinoma. *Pancreas.* 2013; 42: 1267-1274.
8. Castillo CFD, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Gastro.* 2010; 139: 708-713.
9. Zhang XB, Masood N, Masood W, Zhang Y, Liang T. Pancreatic cystic neoplasm: a review of preoperative diagnosis and management. *J Zhejiang Univ-Sci B.* 2013; 14(3): 185-194.
10. Tanaka M, Castillo FDC, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY et al. International consensus guidelines for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology.* 2012;(12): 183-97.
11. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasm: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004; 126(5): 1330-1336.
12. Mandai K, Uno K, Yasuda K. Pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm: a report of 8 cases. *Clin J Gastroenterol.* 2013; 6: 248-254.
13. Raut CP, Tseng JF, Sun CC et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007; 246: 52-60.
14. Raut CP, Cleary KR, Staerkel GA et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: effect of invasion and pancreatic margin status on recurrence and survival. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 582-594.
15. Adsay NV, Merati K, Basturk O et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 839-848.
16. Adsay NV, Pierson C, Sarkar F et al. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 26-42.