

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**SYONE DE JESUS FEITOSA**

**NEOPLASIA MUCINOSA DE BAIXO GRAU DO APÊNDICE  
CECAL: ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO EM UMA SÉRIE  
DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA**

Aracaju-SE  
Setembro 2017

**SYONE DE JESUS FEITOSA**

**NEOPLASIA MUCINOSA DE BAIXO GRAU DO APÊNDICE  
CECAL: ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO EM UMA SÉRIE  
DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Colegiado do Curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Leite de Farias Brito

Aracaju-SE

Setembro 2017

É concedida à Universidade Federal de Sergipe permissão para reproduzir cópias desta monografia e emprestar ou vender tais cópias desta monografia para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte deste trabalho acadêmico pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

**Feitosa, Syone de Jesus.**

**NEOPLASIA MUCINOSA DE BAIXO GRAU DO APÊNDICE CECAL:  
ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO EM UMA SÉRIE DE CASOS E REVISÃO  
DA LITERATURA**

**Aracaju, 2017.**

**64 páginas**

**Trabalho de Conclusão de Curso. Centro de Ciências Biológicas e  
da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.**

**1. Educação Médica. I. Universidade Federal de Sergipe. CCBS/DME.  
II. NEOPLASIA MUCINOSA DE BAIXO GRAU DO APÊNDICE  
CECAL: ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO EM UMA SÉRIE DE  
CASOS E REVISÃO DA LITERATURA**

**SYONE DE JESUS FEITOSA**

**NEOPLASIA MUCINOSA DE BAIXO GRAU DO APÊNDICE  
CECAL: ESTUDO CLÍNICO-PATOLÓGICO EM UMA SÉRIE  
DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Colegiado de  
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,  
como requisito parcial para conclusão da  
graduação em Medicina, pela Universidade  
Federal de Sergipe.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Autora: \_\_\_\_\_  
SYONE DE JESUS FEITOSA

Orientador: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. HUGO LEITE DE FARIAS BRITO

Examinador: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. MARCO PRADO NUNES

**BANCA EXAMINADORA**

---

---

---

*In brightest day  
In blackest night  
No evil shall escape my sight  
Let those who worship evil's might  
Beware my power, Green Lantern's Light*

*(The Green Lantern Oath)*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a meu pai, José Adelmo Nascimento Feitosa pelo amor e carinho incondicionais, pelas conversas e conselhos, pela introdução precoce ao mundo dos games, filmes e cultura geek, por sempre me apoiar em minhas decisões, não me deixando desistir, mas nunca me forçando a continuar e por me fazer crer que não há morte, há a Força.

À minha mãe, Edirani Tavares de Jesus, por ter sido uma excelente mãe, não deixando faltar cuidados.

A Thiago, pelo amor, paciência e carinho mesmo em vigência de minhas crises existenciais.

Às minhas amigas, Cybelle Moreira, Luana Martins e Marcela Varjão por não me abandonarem ao longo da vida.

Ao professor doutor Hugo Leite de Farias Brito, professor orientador e mestre, pelos ensinamentos, pela disponibilidade e empenho durante a realização deste projeto.

À Universidade Federal de Sergipe, ao Departamento de Medicina e ao Laboratório SOLIM pelo incentivo à pesquisa científica.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho e conclusão desse sonho, meu mais carinhoso agradecimento.



## SUMÁRIO

	<b>Pg.</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>13</b>
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
<b>4 REFERÊNCIAS</b>	<b>36</b>
<b>5 NORMAS PARA PUBLICAÇÃO</b>	<b>41</b>
<b>6 ARTIGO ORIGINAL</b>	<b>48</b>
RESUMO	49
INTRODUÇÃO	50
MÉTODOS	50
RESULTADOS	52
DISCUSSÃO	52
CONCLUSÃO	56
ABSTRACT	57
REFERÊNCIAS	58
ANEXOS	61

**INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias do apêndice cecal são raras, predominantemente representadas por tumores epiteliais e tumores neuroendócrinos. Os tumores epiteliais podem ser benignos (adenomas) ou malignos (adenocarcinomas). Estima-se que até 0,5% dos pacientes com apendicite apresentam neoplasia no apêndice e 0,1 a 0,2% das apendicectomias apresentam um Adenocarcinoma (LOPES-JÚNIOR *et al*, 2001).

As neoplasias epiteliais do apêndice frequentemente são mucossecretoras (mucinosas) e o acúmulo de muco leva a dilatação da luz, configurando quadro descrito como mucocèle. Vale salientar que este termo não caracteriza uma entidade clínico-patológica. Trata-se apenas de um diagnóstico descritivo para qualquer situação em que há dilatação luminal do apêndice, associado a acúmulo de muco, podendo inclusive estar associado a quadros não neoplásicos.

Entre as neoplasias epiteliais do apêndice, neoplasias mucinosas de baixo grau e adenocarcinomas mucinosos estão entre as mais comuns. A nomenclatura apropriada dessas neoplasias é objeto de considerável discussão entre os patologistas, particularmente quando o tumor se espalha para o peritônio como Pseudomixoma peritoneal (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

Embora raras, as neoplasias mucinosas do apêndice têm sido objeto de estudo nos últimos anos devido às dificuldades na adequada classificação e às peculiaridades relacionadas ao aspecto morfológico e comportamento clínico destas lesões. A importância destas lesões ficou evidente quando estudos moleculares mostraram que muitos tumores mucinosos malignos do ovário representam (de forma surpreendente) metástases de uma neoplasia mucinosa do apêndice cecal, não obstante o pequeno tamanho da lesão apendicular (YOUNG, 2006).

Neoplasias mucinosas de baixo grau (LAMNs) é a terminologia mais recente para designar tumores mucinosos do apêndice que apresentam risco de disseminação peritoneal associado a quadro de Pseudomixoma. Estes tumores já foram referidos como adenoma/cistoadenoma, tumor mucinoso de potencial de malignidade incerto e tumores de baixo potencial de malignidade do apêndice. Alguns autores interpretam essas lesões como "adenomas rompidos" e afirmam que o epitélio neoplásico de um LAMN pode continuar

proliferando uma vez que esteja fora do confinamento do apêndice (CARR et al, 2016). Esses autores requerem invasão infiltrativa para fazer o diagnóstico de adenocarcinoma.

Vários trabalhos enfatizaram também que o Cistoadenoma mucinoso do apêndice, quando associado ao quadro de Pseudomixoma peritoneal, apresentava comportamento biológico incompatível com uma neoplasia considerada benigna. De fato, de acordo com os critérios atuais para classificação destas lesões, a maioria destes casos exibe as características de uma Neoplasia Mucínica de baixo grau. Com os novos conceitos de classificação, os Adenomas verdadeiros são muito raros no apêndice cecal.

Não obstante a neoplasia mucínica de baixo grau do apêndice cecal ser considerada, por alguns autores, como uma forma de Adenocarcinoma de baixo grau, o diagnóstico de Adenocarcinoma mucinoso no apêndice cecal depende da presença de padrão histológico infiltrativo e destrutivo na parede do órgão, podendo exibir padrão não mucínico em alguns casos (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

O prognóstico de LAMN é muito dependente da presença ou ausência de ruptura e de células epiteliais fora do apêndice, fazendo com que os tumores que estão confinados ao apêndice tenham bom prognóstico (MISDRAJI *et al*, 2003).



## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### APENDICITE E INFECÇÕES DO APÊNDICE

O espectro patológico do apêndice inflamado abrange um grande número de entidades infecciosas e não infecciosas, algumas com achados histológicos específicos e outras com achados não específicos que podem requerer uma avaliação diagnóstica mais cuidadosa. Apesar de o apêndice ser o órgão intra-abdominal mais comumente ressecado e examinado, a patogênese e etiologia da apendicite aguda não específica (que é o diagnóstico mais comum feito nesse órgão) continuam enigmáticas (LAMPS, 2004).

#### Apendicite aguda não específica

A apendicite aguda é a emergência cirúrgica abdominal mais comum, sendo o pico de incidência durante a segunda e terceira décadas de vida, mas podendo acontecer em qualquer momento desde a infância até a velhice (LAMPS, 2004). Perfuração é mais comum em crianças e nos mais idosos, sendo que nestes o processo inflamatório é mais provável de estar associado a tumores apendiculares (CARR, 2000). A apresentação clássica da apendicite aguda começa com dor periumbilical do tipo cólica de aumento gradual, podendo estar acompanhada de náusea, perda de apetite, vômito e mal-estar, assim como febre baixa (LAMPS, 2004). Após 6 a 18 horas, a localização típica da dor é no quadrante inferior direito e se torna constante, sendo comum o reflexo de rigidez abdominal de proteção (WILLIAMS e MYERS, 1994). As complicações mais comuns da apendicite aguda supurativa são a ruptura com peritonite, abscessos na ferida e abscessos pélvicos, sendo a incidência dos dois primeiros bastante minimizada pelo uso de antibiótico perioperatório (LAMPS, 2004). Raras sequelas incluem aderências, sepse, gangrena gasosa da parede abdominal, fístula apendículocutânea e apendículovesicular, e tromboflebite infecciosa, que pode também causar abscesso hepático (CARR, 2000). A patologia da apendicite aguda é muito variável e a aparência externa do apêndice pode não se relacionar com a extensão histológica da inflamação (LAMPS, 2004). Quando apenas um segmento é afetado, é normalmente a parte distal (CARR, 2000). As mudanças mais visíveis consistem numa aparência pálida da serosa (que é normalmente brilhosa) e dilatação das veias serosas. À medida que o processo inflamatório progride o apêndice se torna mais edemaciado, muitas vezes com dilatação luminal e envolvimento do

mesoapêndice (LAMPS, 2004). Pode haver aumento da hiperemia com ou sem exsudato seroso fibrinopurulento (CARR, 2000). A superfície do apêndice agudamente inflamado mostra hiperemia e congestão com estreitamento do lúmen associado e pus intraluminal (LAMPS, 2004).

Histologicamente, a apendicite aguda supurativa é definida como infiltração neutrofílica da parede apendicular com inflamação associada e mucosa ulcerada, muitas vezes com abscessos em cripta (GRAY e WACKYM, 1986). Apendicite gangrenosa tem necrose da parede do apêndice e um fundo de inflamação transmural podendo ter extensão para o mesoapêndice, e se não tratada, a ocorrência de perfuração é praticamente inevitável (LAMPS, 2004). A presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório não apresenta significância clara (CARR, 2000). O critério mínimo de diagnóstico para apendicite aguda é controverso já que algumas autoridades acreditam que a inflamação limitada à mucosa e a submucosa sozinhas não adequadamente explicam os sintomas dos pacientes, mas apesar de os sintomas dos pacientes de apendicite aguda poderem mostrar somente inflamação aguda da mucosa ou da mucosa/submucosa, fecalitos e infecções entéricas podem produzir mudanças histológicas similares, assim sendo, o diagnóstico de apendicite aguda supurativa deve provavelmente ser reservado para aqueles espécimes mostrando infiltração neutrofílica da muscular própria (LAMPS, 2004).

Casos com inflamação limitada à mucosa ou mucosa/submucosa podem ser designados como apendicite mucosa ou mucosa/submucosa e assinados para um diagnóstico diferencial que inclua infecção (CARR, 2000). A apendicite aguda é ocasionalmente causada por corpos estranhos, incluindo alfinetes, sementes, pequenos ossos de animais, dispositivos intrauterinos, lâminas de barbear e balas de espingarda (WILLIAMS e MYERS, 1994). Apesar de serem causas facilmente identificáveis, são casos raros (LAMPS, 2004). A obstrução do lúmen apendicular, com subsequente infecção secundária, é a teoria de patogênese mais bem aceita, como estudado por Wangensteen e Bowers em 1937. Entende-se que a obstrução, comumente por fecaloma, hiperplasia linfoide ou aderências, leva a um aumento da pressão intraluminal, que pode causar comprometimento vascular, isquemia mucosa, ulceração mucosa e por último, infecção por microrganismos intraluminais. Entretanto, evidências de obstrução só são demonstradas em uma minoria de apêndices ressecados, e por isso tem-se argumentado que obstrução não é causa, mas resultado da inflamação apendicular. Outras teorias de patogênese incluem comprometimento do suprimento apendicular extramural; ulceração mucosa por

infecção viral, levando a superinfecção bacteriana; e dieta pobre em fibras com lentificação do trânsito intestinal e retenção de restos no apêndice que aumentam a suscetibilidade a infecções (LAMPS, 2004).

#### Apendicite crônica

Para Lamps (2004), alguns pacientes podem sofrer episódios recorrentes de apendicite aguda antes da ressecção apendicular, pacientes com aderência ou fecalitos podem ter sintomas recorrentes de apendicite aguda antes da ressecção, e pacientes com abscessos periapendiculares ou infecções específicas do apêndice (como tuberculose) podem ter sintomas crônicos e recidivantes, mas a maioria das autoridades concorda que "apendicite crônica primária não é uma entidade que deva ser clínica ou histologicamente reconhecida" (LAMPS, 2004). O patologista cirúrgico pode ocasionalmente encontrar um apêndice contendo infiltrado inflamatório destrutivo, predominantemente mononuclear ou plasmocítico e cicatricial (CARR, 2000). As mudanças podem representar tanto resolução como instalação de uma apendicite aguda, tornando errôneo o uso da frase "apendicite crônica em progresso" para caracterizar esses achados (WILLIAMS e MYERS, 1994). Fibrose luminal sem inflamação, linfócitos espalhados fora dos folículos linfóides, e o complemento normal das células inflamatórias da lâmina própria do apêndice não devem ser lembrados como um sinal de "apendicite crônica" (CARR, 2000).

#### Infecções específicas do apêndice

O apêndice pode ser acometido por microrganismos específicos, como adenovírus, envolvido com intussuscepção ileal e ileocecal, particularmente em crianças; e citomegalovírus, o patógeno gastrointestinal mais comum em pacientes com AIDS e diagnóstico diferencial primário do adenovírus (LAMPS, 2004). Também podem causar apendicite algumas infecções bacterianas específicas, que podem ou não envolver o intestino circundante. Na maioria dos casos o agente só é determinado após remoção do apêndice, sendo *Yersinia* e *Actinomyces israelii* os agentes mais comuns. Outras infecções bacterianas que podem causar apendicite são: *Salmonella*, que é raramente isolada de apêndices agudamente inflamados, sendo sua apresentação clínica e achados histológicos idênticos aos da apendicite aguda não específica; *Campylobacter*, particularmente *C. jejuni*, cujos achados histológicos são similares aos da apendicite aguda inicial, não associada com causas bacterianas, e as mudanças inflamatórias estão geralmente limitadas à mucosa sem inflamação transmural ou periapendicite (LAMPS,

2004). Muitos parasitas podem ser encontrados no lúmen do apêndice, incluindo nematódeos, *Ascaris*, *Giardia* e *Entamoeba histolytica* (LAMPS, 2004).

## CLASSIFICAÇÃO DAS NEOPLASIAS APENDICULARES

A classificação dos tumores mucinosos apendiculares é controversa e confusa devido à falta de consenso no que se refere aos termos diagnósticos utilizados.

Segundo Pai e Longacre (2005), o termo mucocèle é um conceito macroscópico, que se refere a uma dilatação do lúmen do apêndice, com ou sem obstrução, secundária a uma acumulação anormal de mucina. Seria causada normalmente por um adenoma mucinoso apendicular, não sendo excluída sua associação com neoplasias de ovário, mama, fígado, ou até mesmo processos não neoplásicos (PAI e LONGACRE, 2005). O pseudomixoma peritoneal é definido como o acúmulo intraperitoneal de muco, devido a uma neoplasia mucinosa, caracterizado pelo fenômeno de redistribuição, mais comumente surgindo a partir de neoplasias apendiculares (CARR e SOBIN, 2010).

Visando a homogeneizar os termos diagnósticos utilizados para esses tumores, existem várias classificações. Dentre elas, a mais comumente utilizada os divide em: adenoma mucinoso, neoplasia mucinosa de baixa malignidade e adenocarcinoma mucinoso (PAI e LONGACRE, 2005).

Pai e Longacre (2005) explicam que, nessa classificação, o adenoma mucinoso, que responde por 63% de todos os casos, representa um processo benigno com atipia microscópica moderada confinada ao apêndice, sem mucina fora do apêndice, onde apendicectomia com margem de ressecção livre é um tratamento curativo, não havendo risco de recorrência. Mas quando em presença de margem proximal afetada, epitélio na parede apendicular sem sinais claros de infiltração, ou dúvida sobre a existência de epitélio na mucina extravasada, o termo adequado passa a ser "neoplasia mucinosa de potencial maligno incerto" (PAI e LONGACRE, 2005).

A neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau não apresenta diferenças citológicas significativas em comparação com o adenoma mucinoso, tendo uma possibilidade de recorrência local maior se houver epitélio neoplásico na mucina extra-apendicular, o que o

associa a um maior risco de desenvolver doença peritoneal difusa e a uma taxa de sobrevivência menor. No que se refere ao tratamento, há recomendações para se tomar condutas mais agressivas, como hemicolectomia direita e a remoção de todos os implantes mucóides associados à citorredução, apesar de a apendicectomia ser classicamente considerada um tratamento definitivo (PAI e LONGACRE, 2005). Já o adenocarcinoma mucinoso apresenta atipia de alto grau com invasão e destruição da parede apendicular e risco de metástase (PAI e LONGACRE, 2005), por isso o tratamento precisa ser mais agressivo, sendo recomendado por Moran *et al* (2008) a hemicolectomia direita com linfadenectomia (MORAN *et al*, 2008).

A classificação da OMS de 2010 reconhece três categorias principais de neoplasias mucinosas apendiculares: adenoma mucinoso, neoplasias mucinosas apendiculares de baixo grau (LAMN) e adenocarcinoma apêndice. Também de acordo com a mesma classificação, o Pseudomixoma peritoneal é classificado em de baixo grau, que está associado com LAMN e de alto grau, associado ao adenocarcinoma mucinoso (CHIRA *et al*, 2016).

Após continuados esforços em busca de uma classificação mais unificada, foi realizada uma conferência com duração de 2 dias em maio de 2013, na cidade de Basingstoke, no Reino Unido, onde os participantes puderam, num primeiro momento, expressar suas opiniões com relação às áreas de controvérsia no quesito “Nomenclatura de neoplasias mucinosas apendiculares e pseudomixoma peritoneal”, seguido de três momentos de filtragem dessas respostas, unindo-as em opções de múltipla escolha, diminuindo assim a subjetividade de cada sistema classificatório (CARR *et al*, 2016).

Como resultados, ficou-se acordado que o termo adenocarcinoma mucinoso deve ser reservado para tumores mucinosos com invasão infiltrativa, que também podem ser classificados em moderadamente ou pouco diferenciados. A invasão infiltrativa pode ser distinguida da invasão expansiva, onde uma ampla frente de células se expande no tecido circundante sem características destrutivas. Essa invasão expansiva é uma característica comum da neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau (LAMN) e frequentemente está associada à fibrose, mas não a uma resposta desmoplásica. Na discussão sobre o melhor nome para lesões com características arquitetônicas de baixo grau da LAMN, mas com características citológicas de alto grau, o termo “neoplasia mucinosa apendicular de alto grau” (HAMN), foi escolhido, devendo incluir lesões com displasia de alto grau que seja vista apenas focalmente, desde que inequívoca. O termo carcinoma de célula em anel de sinete foi apoiado para tumores em que mais de 50% das células apresentam morfologia do anel de sinete e o critério já em vigor de

que mais de 50% de mucina extracelular define uma lesão como mucinosa continua valendo. Houve consenso de que o "cistoadenoma" não deveria mais ser recomendado como um termo de diagnóstico no apêndice. O termo pólipó serrilhado foi apoiado para lesões com características serrilhadas semelhantes às do adenoma serrilhado sésil no cólon, podendo ser classificados ainda em com ou sem displasia. Com relação ao acometimento linfonodal, foi consenso que as lesões com morfologia de baixo grau devem ser classificadas como tal, mesmo que ocorram metástases nodais (CARR *et al*, 2016).

O painel decidiu que quando o termo "adenocarcinoma" é usado para uma lesão apendicular, isso deve implicar a invasão infiltrativa caracterizada histologicamente por células pouco coesas, estruturas glandulares pequenas anguladas e/ou uma resposta desmoplásica caracterizada por uma matriz extracelular rica em proteoglicano e fibroblastos/miofibroblastos ativados com núcleos vesiculares. A desmoplasia deve ser distinguida da fibrose branda caracterizada por fibroblastos pequenos e dispersos dentro de uma matriz colágena densa, muitas vezes hialina, exemplificada pela reação fibrosa à LAMN. Alguns adenocarcinomas podem ter frentes invasivas largas e expansivas, mas a presença de desmoplasia pode ser utilizada como critério de diagnóstico nesse evento. Uma consequência do consenso é que as lesões além da mucosa sem invasão infiltrativa seriam classificadas como LAMN ou HAMN, sendo estes últimos assemelhados a LAMN em todos os aspectos essenciais, exceto que a atipia citológica de alto grau está presente. Os adenocarcinomas polipóides que se desenvolvem inteiramente no lúmen são extremamente raros no apêndice e seriam definidos pela presença de um padrão infiltrativo de invasão e/ou desmoplasia. Na classificação de Pai *et al* (2009), utilizou-se "adenoma" para neoplasias mucinosas citologicamente brandas, claramente confinadas ao apêndice sem mucina extra-apendicular ou epitélio neoplásico, com nenhum risco de recorrência após ressecção completa (PAI *et al*, 2009). Após o consenso, adenoma e pólipó serrilhado seriam ambos incluídos nesta categoria, embora as lesões com apagamento da camada muscular da mucosa sejam chamadas LAMN (CARR *et al*, 2016).

Quando em vigência de mucina extra-apendicular sem células epiteliais, a denominação "mucina acelular" foi considerada o melhor termo, incluindo a imagem vista quando a mucina simplesmente extravasa de um tumor mucinoso do ovário (chamado "mucina organizadora"). Alguns pacientes têm LAMN com depósitos no ovário, mas apenas mucina acelular em outros lugares do abdômen ou mesmo ausência de doença peritoneal. O reconhecimento de que o envolvimento dos ovários pode ser parte da síndrome do Pseudomixoma peritoneal é útil, pois

permite um diagnóstico de Pseudomixoma peritoneal mesmo que as células sejam encontradas somente na lesão apendicular primária e no ovário (CARR *et al*, 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca que, em muitos estudos, os carcinomas apendiculares são classificados como "carcinomas mucinosos" ou "adenocarcinoma, tipo colônico". Alguns estudos mostraram que os carcinomas mucinosos no apêndice possuem um melhor prognóstico do que os adenocarcinomas não-mucinosos e são menos propensos a demonstrar disseminação linfática ou hematogêna. A distinção entre um carcinoma cístico e que não é cístico não demonstra ser de importância biológica, portanto, o prefixo "cisto" é um termo descritivo em vez de uma característica clinicamente significativa de carcinomas de apêndice (TANG *et al*, 2016).

O “Protocolo para o exame de espécimes de pacientes com carcinoma do apêndice”, de janeiro de 2016, apresenta a seguinte classificação de Carcinoma de Apêndice da OMS:

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma mucinoso
- Neoplasia mucinosa apendicular de baixo grau
- Neoplasia mucinosa apendicular de alto grau
- Carcinoma de células de anel de sinete
- Carcinoide de células caliciformes
- Carcinoma adenoneuroendócrino misto (carcinoide-adenocarcinoma misto de cálice-carcinoide ou adenocarcinoma ex-carcinoide de células caliciformes)
- Carcinoma neuroendócrino
  - Carcinoma neuroendócrino de células grandes
  - Carcinoma neuroendócrino de células pequenas
- Carcinoma indiferenciado

## TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO APÊNDICE

O termo "neuroendócrino" é usado para células que produzem certos produtos hormonais, expressam proteínas marcadoras neuroendócrinas, e contém grânulos secretores de centro denso. Segundo Carr (2004), tumores neuroendócrinos (tumores carcinoides em

particular) são bastante encontrados no apêndice, devido ao seu tamanho pequeno, e dois tipos de neoplasia, carcinóide tubular e carcinoide de células caliciformes, são encontrados quase exclusivamente no apêndice (CARR e SOBIN, 2004). Carcinoides tubulares estão na maioria das vezes localizados na ponta do apêndice, produzindo espessamento da parede e geralmente têm menos de 3 mm de diâmetro (CAPELLA *et al*, 2000).

Carcinoides de células caliciformes tendem a produzir uma massa tumoral discreta, sendo visto apenas um espessamento circunferencial da parede do apêndice, que pode inclusive parecer grosseiramente normal, macroscopicamente (CARR e SOBIN, 2004). A frequência de tumores carcinoides em séries não selecionadas de espécimes de apendicectomia varia de 0,2% a 0,7%. Sobin (2004) refere que tumores carcinoides são encontrados duas vezes mais em mulheres do que homens. Apesar de a maioria dos estudos de tumores carcinoides trazerem como idade média a quarta década, todos os grupos etários podem ser afetados, incluindo crianças e foi visto que há uma diminuição da incidência observada com o avanço da vida, e isso leva à especulação de que algumas dessas lesões podem desaparecer com o aumento da idade (CARR e SOBIN, 2004).

Segundo Sobin (2004), existe pouca informação disponível sobre a etiologia e patogênese dos carcinoides apendiculares. A maioria dos autores acredita que essas neoplasias surgem de células epiteliais neuroendócrinas na lâmina própria, hipótese suportada pelas características morfológicas e a aparente normalidade do epitélio da mucosa recobrindo tumores carcinoides apendiculares (CARR e SOBIN, 2004). Os tumores carcinoides do apêndice de qualquer tipo são usualmente assintomáticos, e é mais comum serem um achado incidental no apêndice removido por apendicite aguda (GOEDE, CAPLIN e WINSLET, 2003). Há a possibilidade nesses casos de o carcinoide "incidental" ter causado uma obstrução luminal parcial, que resultou numa apendicite aguda. Carcinoides de células caliciformes apresentam sintomas relacionados a disseminação ovariana, sendo uma característica importante dessa neoplasia (CARR e SOBIN, 2004).

Carr (2004) esclarece que microscopicamente, carcinoides tubulares são caracterizados por túbulos discretos e curtas linhas de células com estroma abundante, podendo ser vistos aglomerados de células com formato de vírgula e os núcleos são arredondados ou ovais e o citoplasma é variável em quantidade e eosinofílico. Apesar de uma pequena quantidade de mucina poder ser vista no lúmen das estruturas tubulares, o citoplasma dos carcinoides tubulares é, em sua maioria, mucina-negativo. Essa característica ajuda a distingui-los dos carcinoides de

células caliciformes, onde a maioria das células têm mucina intracelular abundante. Além disso, células de Paneth ocorrem na maioria dos carcinoides de células caliciformes, mas não são descritos nos carcinoides tubulares (CARR e SOBIN, 2004).

Sobin (2004) salienta que é importante distinguir carcinoides tubulares de carcinoides de células caliciformes porque seu comportamento é benigno, diferente do último (CARR e SOBIN, 2004). Resumidamente, os carcinoides de células caliciformes infiltram difusamente a parede do apêndice e consistem de aglomerados apertados ou rosetas de células tumorais com núcleos periféricos; a maioria das células tem uma morfologia de célula caliciforme ou de células em anel de sinete com um núcleo pequeno, comprimidos e com mucina intracitoplasmática abundante, células de Paneth podem estar presentes, a mucosa está geralmente espalhada e separada das conexões entre os ninhos tumorais e as bases das criptas. Lagos de mucina podem ocorrer nessas lesões, mas diferente do adenocarcinoma mucinoso, as glândulas nos lagos de muco têm lúmens centrais que se assemelham a criptas normais e permanecem separados um do outro (BURKE *et al*, 1990). O diagnóstico de carcinoma de células caliciformes é baseado na identificação das características dos ninhos de células caliciformes e da falta de atipia citológica (CARR e SOBIN, 2004).

Com relação à classificação desses tumores, o termo carcinoide foi utilizado por várias décadas para descrever a maioria dos Tumores Neuroendócrinos (NETs) do Trato Gastro Intestinal (TGI) depois que foi proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1980, no entanto, o termo não é usado para vários outros tumores, como tumores de células de ilhotas pancreáticas e carcinomas de células pequenas. A classificação da OMS de 2000 dividiu os NETs do TGI e pâncreas em tumores endócrinos bem diferenciados, carcinomas endócrinos bem diferenciados e carcinomas endócrinos pouco diferenciados, com base no grau de diferenciação. Os tumores endócrinos bem diferenciados foram ainda classificados em tumores benignos e tumores malignos de baixo grau, com base principalmente no tamanho do tumor, taxa mitótica, invasão linfovascular e sintomas, em associação com o aumento da secreção hormonal; enquanto os carcinomas endócrinos pouco diferenciados geralmente indicam carcinomas de células pequenas e de células grandes. Carcinomas Neuroendócrinos (NECs) bem diferenciados foram considerados com baixo grau de malignidade, e NECs pouco diferenciados foram considerados tumores malignos de alto grau, sendo importante salientar que ambos os carcinomas endócrinos bem diferenciados e pouco diferenciados são cânceres invasivos com a capacidade de metástase em órgãos distantes (KIM e HONG, 2016).

Na classificação da Organização Mundial de Saúde de 2010, novas mudanças de nomenclatura ocorreram. No lugar de “carcinoide”, foi aceito como nomenclatura geral o termo “neoplasia neuroendócrina”, já que “carcinoide” não transmite a natureza maligna dos tumores e podendo ser confundido com síndrome carcinoide. A classificação da OMS de 2010 categorizou todos os NETs do TGI e pâncreas como tumores malignos, com exceção do paraganglioma gangliocítico e dos microadenomas neuroendócrinos pancreáticos, classificados como tumores benignos, e NETs de células do tipo L e carcinoides tubulares, classificados como neoplasias de malignidade incerta (BOSMAN *et al*, 2010).

Em resumo, o antes denominado tumor carcinoide (WHO, 2000) passa a ser denominado NET grau 1 (WHO, 2010), o carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (WHO, 2000) passa a ser denominado NET grau 2 e o carcinoma neuroendócrino pouco diferenciado (WHO, 2000), que abrangia o carcinoma de pequenas e de grandes células, passa a ser denominado NET grau 3 (WHO, 2010).

## NEOPLASIAS EPITELIAIS PRIMÁRIAS E OUTRAS LESÕES EPITELIAIS DO APÊNDICE

Entre as neoplasias epiteliais do apêndice, neoplasias mucinosas de baixo grau e adenocarcinomas mucinosos estão entre as mais comuns. A nomenclatura apropriada dessas neoplasias é objeto de considerável discussão entre os patologistas, particularmente quando o tumor se espalha para o peritônio como pseudomixoma peritoneal (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

### Cistos de retenção

"Mucoceles" não neoplásicas são geralmente causadas por obstrução do lúmen apendicular, apesar de a causa da obstrução nem sempre ser aparente. Utiliza-se o termo "cisto de retenção" para se referir a essas lesões, que são relativamente incomuns e raramente atingem um tamanho maior que 2 cm de diâmetro, sendo que apêndices com mais de 2 cm de diâmetro são provavelmente neoplásicos. A mucosa está preservada, sendo tipicamente atrófica ou composta de epitélio colunar benigno afilado, e qualquer atipia da mucosa deve ser tomada como evidência de neoplasia cística em vez de cisto de retenção, e o apêndice deve ser totalmente submetido à investigação para excluir áreas de epitélio neoplásico antes de um

diagnóstico de cisto de retenção ser feito. Esses cistos podem romper, liberando mucina para o quadrante inferior direito, mas, diferente do pseudomixoma peritoneal, essa mucina fica confinada à área de ruptura e não continua acumulando depois da apendicectomia. Uma condição peculiar associada com "mucoceles" do apêndice é a mixoglobulose, ou "apêndice em caviar", onde numerosos glóbulos mucóides, ocasionalmente calcificados, são encontrados no lúmen de um apêndice dilatado (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

#### Pólipos hiperplásicos e hiperplasia mucosa difusa

Pólipos hiperplásicos raramente ocorrem no apêndice, e são similares aos pólipos hiperplásicos observados em qualquer outro lugar do cólon. São pequenos, localizado em áreas onde as glândulas são alongadas e compostas de epitélio mucinoso contendo uma mistura de células caliciformes com células mucinosas com vacúolos de mucina menores. São normalmente achados incidentais, mas podem ocorrer em pacientes com sintomas de apendicite e podem ser a causa etiológica em alguns casos. O principal diagnóstico diferencial considerado é neoplasia mucinosa de baixo grau, particularmente porque algumas neoplasias mucinosas vilosas não mostram muita atipia citológica e lesões compostas de uma mistura de áreas hiperplásicas e adenomatosas são relativamente comuns no apêndice. Dentre as várias categorias morfológicas, há o adenoma serrilhado séssil (ou pólipo serrilhado com proliferação anormal), que se distingue dos pólipos hiperplásicos primários pela presença de proliferação anormal, definida como um deslocamento da zona proliferativa para cima e para longe da base das criptas, com células contendo mucina maduras diferenciadas na base das criptas (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

#### Adenoma serrilhado

Urbanski *et al* (1984) descreveu um pólipo colônico misto com arquitetura glandular serrilhada e displasia epitelial que se mostrava intermediária entre pólipo hiperplásico e adenoma tubular. Essa forma de pólipo misto foi nomeada adenoma serrilhado por Longacre e Fenoglio-Preiser (1990), que viram que, entre pólipos maiores, adenoma serrilhados eram desproporcionalmente representados no ceco e apêndice (LONGACRE e FENOGLIO-PREISER, 1990). Esses pólipos mostram lúmens glandulares serrilhados, característica em comum com pólipos hiperplásicos, mas o epitélio tem graus variáveis de atipia, apesar de na maioria das vezes com um grau menos marcado que os adenomas colorretais convencionais. O adenoma serrilhado no apêndice deve ser distinguido da hiperplasia mucosa difusa, pela

presença de atipia citológica, eosinofilia citoplasmática, e um padrão de crescimento viliforme; e das neoplasias mucinosas de baixo grau, porém tal distinção é menos bem definida e de significância incerta. No cólon, adenomas serrilhados são associados com reparo de DNA defeituoso e instabilidade microssatélite (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

#### Adenomas tubulares do tipo colônico

Adenomas polipoides do tipo visto no cólon são raros no apêndice. Sua aparência histológica é idêntica aos do cólon, com núcleo alongado, hipercromático e pseudoestratificado, depleção de mucosa e figuras mitóticas ocasionais. Eles podem causar sintomas de "apendicite crônica" recorrente ou ser um achado incidental tanto em apêndices cirurgicamente retirados ou em espécimes de autópsia (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

#### Neoplasia mucinosa de baixo grau

Neoplasias mucinosas de baixo grau (LAMNs) são neoplasias epiteliais do apêndice que já receberam diversos nomes, como adenoma viloso, cistoadenoma, tumor mucinoso de potencial de malignidade incerto, e tumores borderline do apêndice. Esses tumores ocasionalmente se espalham para a cavidade peritoneal, um fenômeno que, quando se apresenta como material mucóide, recebe o nome de Pseudomixoma peritoneal, e sua associação a esses tumores torna a nomenclatura dos mesmos bastante inconsistente na literatura. Alguns autores veem essas lesões como "adenomas rompidos" e afirmam que o epitélio neoplásico de um LAMN pode continuar proliferando uma vez que esteja fora do confinamento do apêndice. Esses autores requerem invasão infiltrativa para diagnosticar como adenocarcinoma (MISDRAJI e YOUNG, 2004). Outros autores pregam que tumores apendiculares associados com proliferação epitelial fora do apêndice deveriam ser vistos como carcinomas mucinosos de baixo grau. Esses autores aplicam o termo "adenoma" apenas para os tumores que são confirmadamente benignos (MISDRAJI e YOUNG, 2004). Misdráji *et al* (2003) descobriu que tumores confinados ao apêndice são histologicamente idênticos aqueles que se espalharam para o peritônio, por isso acreditam que um único termo deve ser usado para essas neoplasias (MISDRAJI *et al*, 2003).

Segundo Misdráji (2004), LAMNs tipicamente ocorrem em pacientes na sexta década de vida (MISDRAJI e YOUNG, 2004), sendo a apresentação mais comum a dor abdominal que clinicamente mimetiza apendicite aguda, mas muitos são descobertos em pacientes

assintomáticos, particularmente em mulheres, por elas estarem mais propensas a sofrer apendicectomias durante cirurgias por razões ginecológicas (MISDRAJI *et al*, 2003). A apresentação da doença por meio de massa abdominal ou como metástase ovariana é relativamente comum, e outras apresentações incluem dor ou distensão abdominal, possivelmente devido ao Pseudomixoma peritoneal (MISDRAJI, 2015). Alguns pacientes ocasionalmente apresentam obstrução intestinal, intussuscepção, ou mucina em hérnias. A ruptura de um LAMN retrocecal pode resultar em uma coleção retroperitoneal de mucina conhecida como Pseudomixoma extraperitoneal (MISDRAJI e YOUNG, 2004). Apêndices com LAMN podem parecer normais, vistos externamente, ou podem estar cisticamente dilatados; em qualquer uma das situações, ao seccionar o órgão, tipicamente se vê um lúmen cheio de mucina persistente. É incomum que eles estejam muito alargados, particularmente quando comparados com tumores mucinosos císticos de outros órgãos e a parede é variavelmente fibrótica e às vezes calcificada. Raramente, o apêndice está extensivamente calcificado, uma condição conhecida como “apêndice de porcelana” (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

Ao exame microscópico, as células epiteliais mucinosas são colunares e ricas em mucina, e apresentam graus variáveis de atipia de baixo grau, com núcleo hipercromático central e alongado, pseudoestratificação, mitoses raras e detritos de apoptose nuclear (MISDRAJI *et al*, 2003). O acúmulo de mucina leva à dilatação cística do tumor com atenuação progressiva do epitélio de revestimento. O epitélio mucinoso com uma única camada geralmente demonstra estratificação nuclear focal e citoplasma mucinoso menos abundante do que as áreas vilosas, característica típica de displasia de baixo grau em qualquer lugar do trato gastrointestinal (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

Muitos LAMNs demonstram divertículos com herniação do epitélio neoplásico dentro ou através da camada muscular própria, e essa pode ser a rota por onde esses tumores disseminam para a cavidade peritoneal (MISDRAJI e YOUNG, 2004). Segundo Misdráji e Graeme-Cooke (2003), a parede apendicular costuma mostrar graus variados de fibrose que é muitas vezes hialina em aparência (MISDRAJI *et al*, 2003), particularmente em LAMNs císticos, presumivelmente devido à pressão intraluminal aumentada (MISDRAJI e YOUNG, 2004). Em muitos casos, há focos de mucina irregularmente arranjados na parede apendicular e nas áreas com mucina ressecada, é comum a calcificação distrófica. A presença de mucina na

superfície serosa justifica busca rigorosa por células epiteliais na mucina extra-apendicular e por um sítio de ruptura (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

Com relação ao tratamento, Misdraji (2015) esclarece que este varia muito de acordo com o estágio da doença, sendo a apendicectomia simples um tratamento suficiente apenas para LAMNs confinadas ao apêndice. A ressecção do ceco não é rotineiramente realizada, e normalmente não há tumor residual no ceco ressecado, indicando que o tratamento conservador é uma opção aceitável. Quando um LAMN rompe, é preciso analisar a presença ou ausência de células na mucina extravasada, e os pacientes com mucina acelular devem ser acompanhados por meio de imagens radiográficas do abdome e da pelve a fim de garantir que não se desenvolva o Pseudomixoma peritoneal. Os tumores que se disseminaram amplamente em toda a cavidade peritoneal foram tratados historicamente por “debulking”, mas mais recentemente, são tratados com cirurgia citorrredutiva e quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). Importante frisar que a hemicolectomia à direita não oferece nenhum benefício adicional quando comparada à apendicectomia sozinha. (MISDRAJI, 2015). Devido à possibilidade de recorrência peritoneal em pacientes com tumores rompidos, um seguimento com acompanhamento médico é importante, e se há epitélio neoplásico na margem de ressecção apendicular, deve-se realizar uma colonoscopia para determinar se há mucosa displásica no orifício apendicular (MISDRAJI e YOUNG, 2004).

O prognóstico de LAMN é muito dependente da presença ou ausência de ruptura e de células epiteliais fora do apêndice, fazendo com que os tumores que estão confinados à mucosa apendicular tenham prognóstico excelente (MISDRAJI *et al*, 2003). Tumores que têm ruptura podem estar associados com derramamento de mucina acelular na cavidade peritoneal (MISDRAJI *et al*, 2003), e à medida que essa mucina se organiza, pode ser acompanhada por hiperplasia mesotelial e neovascularização; mas isso deve ser distinguido da mucina dissecada com fibrose abrigando células epiteliais mucinosas, que é a característica do “pseudomixoma peritoneal” clássico (MISDRAJI e YOUNG, 2004). Se a mucina na cavidade peritoneal for acelular, o prognóstico é excelente. De qualquer forma, a simples presença de ruptura apendicular aumenta a possibilidade de a neoplasia recorrer no peritônio como um pseudomixoma peritoneal, que, em mulheres, frequentemente se espalha para os ovários (MISDRAJI *et al*, 2003).

Adenocarcinoma do apêndice

É uma neoplasia epitelial maligna do apêndice com invasão além da mucosa muscular (CARR e SOBIN, 2010). Os adenocarcinomas do apêndice são raros, sendo a maioria deles encontrada acidentalmente em apendicectomias realizadas para apendicite. Os adenocarcinomas do apêndice são apenas 0,08% de todos os cânceres e o tratamento continua controverso (RUOFF *et al*, 2011). Porém, segundo Carr e Sobin (2010), o adenocarcinoma do apêndice é observado em 0,1 a 0,2% das apendicectomias, correspondendo a uma incidência estimada de 0,2 por 100000 por ano, sendo a idade média de apresentação na sexta ou sétima década de vida (CARR e SOBIN, 2010), parecendo ser os homens os mais afetados que mulheres (DEANS e SPENCE, 1995). As causas do adenocarcinoma apendicular não são claras, mas parece existir uma associação com a neoplasia no intestino grosso. Colite ulcerativa crônica pode também ser um fator de risco, tendo adenoma e adenocarcinoma do apêndice sido descritos em pacientes acometidos por colite ulcerativa de longa data (CARR e SOBIN, 2010).

Muitos pacientes com adenocarcinoma apendicular têm características clínicas que são indistinguíveis daquelas da apendicite aguda, outros apresentam uma massa abdominal ou pélvica palpável (DEANS e SPENCE, 1995), ou uma tumoração dolorosa na fossa ilíaca direita (WOLNICZAK *et al*, 2016), obstrução intestinal, sangramento gastrointestinal, ou sintomas relacionados a metástases (MISDRAJI, 2015). É importante esclarecer que a maioria dos adenocarcinomas do apêndice são assintomáticos, sendo 9 anos o tempo médio para o tumor se tornar sintomático (RUOFF *et al*, 2011). Na propagação para a cavidade peritoneal, o adenocarcinoma apendicular muitas vezes produz um Pseudomixoma peritoneal, e o grande volume de muco pode causar distensão abdominal ou se apresentar com um saco herniário (CARR e SOBIN, 2010).

Adenocarcinomas apendiculares são designados como mucinosos se >50% da lesão consiste de mucina extracelular (CARR e SOBIN, 2010), se >50% da lesão consiste de células em anel de sinete, o termo carcinoma de células em anel de sinete é apropriado, e tais lesões devem ser incluídas na categoria de alto grau (CARR *et al*, 2000). LAMNs podem ter morfologia vilosa, serrilhada ou ondulada, mas, diferente dos adenomas, eles repousam no tecido fibroso mais do que na lamina própria. A maioria das neoplasias apendiculares não carcinoides são LAMNs ou adenocarcinomas (CARR e SOBIN, 2010).

Eles tendem a envolver o apêndice de uma maneira circunferencial com atrofia do tecido linfóide subjacente. O apêndice pode mostrar desnudação epitelial disseminada, especialmente em lesões bem diferenciadas, então esses blocos múltiplos podem ser utilizados para

demonstrar células tumorais. Adenocarcinomas não mucinosos do apêndice lembram seus similares colorretais (CARR e SOBIN, 2010). Carcinoides de células caliciformes são caracterizados por crescimento submucoso predominante. Este tipicamente infiltra a parede apendicular em uma maneira concêntrica, produzindo uma massa tumoral mal definida. A mucosa é caracteristicamente poupada, com exceção das áreas de conexão dos ninhos tumorais com a base das criptas. O tumor é composto de ninhos pequenos e arredondados de células parecidas com as células caliciformes intestinais, lembrando as verdadeiras células caliciformes, exceto pela compressão nuclear. Lúmen glandular é infreqüentemente observado. As células demonstram suave para moderada atipia e atividade mitótica baixa (CARR e SOBIN, 2010).

Adenocarcinomas mucinosos de alto grau podem também produzir Pseudomixoma peritoneal, mas são mais propensos a invadir os órgãos mais profundos e exibir metástases hematogênicas e linfáticas. Em ocasiões muito raras, o crescimento do tumor no retroperitônio pode produzir “Pseudomixoma retroperitoneal”. O comportamento do carcinoma não mucinoso é semelhante àquele dos seus equivalentes colônicos (CARR *et al*, 2000).

É assumido que ocorra no apêndice uma sequência adenoma-carcinoma, comparando-se ao que acontece no resto do intestino grosso, e o achado de adenoma residual em alguns casos de adenocarcinoma apoia essa constatação. Alguns adenocarcinomas parecem surgir de tumores carcinoides de células caliciformes (CARR *et al*, 2000). Adenomas são definidos como lesões que são confinadas ao apêndice sem evidencia de invasão. A maioria dos adenomas apendiculares é de baixo grau, e a designação de adenoma deve implicar que a lesão é curável por excisão completa. Uma alternativa diagnóstica, como LAMN, é apropriada se existe alguma dúvida. A presença de qualquer mucina fora do apêndice (mesmo se a mucina é acelular) é incompatível com um diagnóstico de adenoma (CARR e SOBIN, 2010). A lesão pré-maligna mais comum no apêndice é o adenoma/pólipo serrilhado séssil (CARR e SOBIN, 2010).

Adenomas e adenocarcinomas do apêndice podem ser demonstrados com confiança por Tomografia Computadorizada (TC). Eles tipicamente apresentam dilatação cística ou uma massa de tecido mole. Um apêndice com um diâmetro maior que 15 mm na TC é suspeito para a presença de neoplasia e Pseudomixoma peritoneal é caracterizado por ascite mucinosa de baixa atenuação na TC, embora áreas de alta atenuação se desenvolvam em doenças de grande volume. Os rebordos do fígado e de outras vísceras são característicos (CARR e SOBIN, 2010). Em casos de adenocarcinoma primário, o apêndice pode estar aumentado, deformado ou

completamente destruído. Um inchaço cístico do apêndice devido ao acúmulo de muco no lúmen pode ser chamado mucocele, mas esse é um termo puramente descritivo, não um diagnóstico patológico. Raramente, o muco forma pequenas esferas, uma condição chamada mixoglobulose (CARR e SOBIN, 2010).

Em pacientes com neoplasia mucinosa ovariana e adenocarcinoma mucinoso apendicular, o apêndice é quase invariavelmente o sítio primário e o ovário é secundário, com base em análises moleculares. O carcinoma do apêndice foi incluído como carcinoma colorretal na sexta edição da classificação TNM, mas é estagiado separadamente desde a sétima edição. As categorias básicas T, N, e M são essencialmente semelhantes às do colo. A separação do carcinoma mucinoso do não mucinoso é necessária, e T4 e M1 foram modificadas para acomodar a natureza particular dos carcinomas mucinosos (CARR e SOBIN, 2010).

Estádio avançado, alto grau, e histologia não mucinosa são características associadas com prognóstico ruim em adenocarcinomas apendiculares. Quando há Pseudomixoma peritoneal, é preciso distingui-lo em alto ou baixo grau para prognóstico. A disseminação de muco além do quadrante inferior direito do abdome é uma variável prognóstica independente (CARR *et al*, 2000), e se o depósito de mucina parece acelular, o prognóstico pode ser melhor (CARR e SOBIN, 2010). Em termos de agressividade, carcinoides de células calciformes são mais agressivos que carcinoides convencionais, mas menos agressivos que adenocarcinomas do apêndice. Metástase para os ovários são frequentemente vistas e podem ser confundidas com tumores ovarianos primários. A sobrevivência em 5 anos de pacientes com carcinoide de células calciformes é 86% para doença localizada, 74% para doença regional e 18% quando há metástase à distância (CARR e SOBIN, 2010).

O tratamento do adenocarcinoma do apêndice é cirúrgico, sendo tradicionalmente conhecido que a apendicectomia é suficiente para tratar lesões não invasivas (restritas à mucosa), e que lesões invasivas deveriam ser tratadas por hemicolectomia direita. (BURGESS, 1989). Hesketh (1963) demonstrou que, na presença de invasão tumoral, a apendicectomia seguida de hemicolectomia direita aumenta a sobrevida em 5 anos para 63%, sendo que, na apendicectomia apenas, é de 21% (HESKETH, 1963). A quimioterapia adjuvante pode ser utilizada seguindo os mesmos critérios estabelecidos para o câncer de cólon (MOERTEL, 1987).

A abordagem por meio de hemicolecotomia à direita com dissecação dos linfonodos é justificado pelo adenocarcinoma invasivo do apêndice, a fim de estadiar o tumor e assegurar a ressecção completa. Algumas autoridades defendem a ooforectomia nas mulheres, tanto para fins de estadiamento quanto para remover um local frequente de metástase. O tratamento de pacientes com disseminação peritoneal depende da ressecabilidade do tumor. Os pacientes cujos tumores são ressecáveis devem ser tratados de forma agressiva com peritonectomia e quimioterapia intraperitoneal pós-operatória (MISDRAJI, 2015).

#### PSEUDOMIXOMA PERITONEAL (CARCINOMA MUCINOSO PERITONEAL)

O Pseudomixoma peritoneal é descrito como a presença de material mucinoso na superfície peritoneal. O termo se aplica à imagem clínica em que o crescimento de células neoplásicas mucino-secretoras na cavidade peritoneal produz um lento, mas consistente acúmulo de mucina causando ascite gelatinosa. Em LAMNs, células podem ser muito escassas nesse material mucinoso. O apêndice é o sítio primário na grande maioria dos casos (CARR e SOBIN, 2010).

A propagação do epitélio neoplásico mucinoso para a cavidade peritoneal ocorre mais frequentemente em associação com LAMN e adenocarcinoma mucinoso. Os pacientes apresentam Pseudomixoma peritoneal tipicamente nas 6<sup>a</sup> a 7<sup>a</sup> décadas de vida, e em algumas séries, as mulheres predominam sobre os homens. Os depósitos mucinosos peritoneais tendem a se acumular em áreas específicas, como o omento maior, a superfície inferior do hemidiafragma direito, a pelve, o espaço retrohepático direito, a calha abdominal esquerda e o ligamento de Treitz. Este chamado fenômeno de "redistribuição" pode ser explicado pela hipótese de que o tumor se acumula em locais anatômicos onde o líquido ascítico é reabsorvido do abdômen e em áreas onde o líquido ascítico se acumula no abdômen (MISDRAJI, 2015).

Em geral, as características morfológicas e, em particular, o grau do epitélio neoplásico correlacionam-se com o grau do tumor e o grau de invasão do tumor apendicular primário. O Pseudomixoma peritoneal clássico, que ocorre em pacientes com LAMN, demonstra abundante mucina, hialinização, estroma fibrótico e tiras ocasionais de epitélio mucinoso de baixo grau. Os tumores mucinosos peritoneais com atipia citológica de alto grau do epitélio neoplásico e a arquitetura mais complexa são geralmente associados a adenocarcinomas mucinosos do

apêndice (MISDRAJI, 2015), podendo ocasionalmente surgir de adenocarcinomas mucinosos de outros órgãos, como cólon e reto, vesícula biliar, estômago, pâncreas, tubas uterinas, pulmão e mama (COSTA, 1994).

A lesão causando o pseudomixoma pode ser classificada como baixo-grau ou alto-grau. Os termos “baixo grau” e “carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau” podem ser utilizados como alternativas. Em geral, pseudomixoma peritoneal de baixo grau é associado com LAMNs, enquanto doença de alto grau é associada como adenocarcinoma mucinoso, mas casos discordantes podem ocorrer (CARR e SOBIN, 2010).

A ultrassonografia pode ter um papel importante no diagnóstico de PMP se os sinais sugestivos de derrame e lesão mucinosa peritoneal são visíveis, juntamente com o tumor primário, que geralmente apresenta aparência cística (CHIRA *et al*, 2016).

Quando vista à ultrassonografia, a adenomucinosose peritoneal geralmente se apresenta com uma quantidade moderada de ascite, contendo septação e ecos, podendo haver ainda outros sinais, como a descamação da superfície visceral, nódulos parenquimatosos invasivos e massas peritoneais. Esses achados podem estar presentes em todos os tipos de neoplasia mucinosa, mas são mais frequentes na carcinomatose. A visualização de um omento aumentado hipocogênico (bolo omental) ou gânglios celíacos aumentados sugerem fortemente uma carcinomatose mucinosa peritoneal (LI *et al*, 2013).

A Tomografia Computadorizada e a Ressonância Magnética são úteis para o diagnóstico de neoplasias mucinosas apendiculares e Pseudomixoma peritoneal, e a TC Multislice é considerado o melhor método imaginário para o diagnóstico da patologia da região ileocecal. (CHIRA *et al*, 2016).

Não há um tratamento padronizado para os pacientes com Pseudomixoma peritoneal, tendo o “debulking” sido a principal terapia utilizada durante décadas, mas foi observado que a maioria dos pacientes tratados dessa maneira apresentou recidiva da doença, o que exigiu procedimentos repetidos de “debulking” até que, eventualmente, as adesões impedissem cirurgia adicional (MISDRAJI, 2015).

Sugarbaker (1999) foi um dos primeiros a abordar agressivamente o Pseudomixoma peritoneal, envolvendo peritonectomias, para alcançar a citorredução completa e realização da quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). O procedimento de citorredução, além das

peritonectomias, inclui ressecção de órgãos afetados. Com esse procedimento, o nível de sobrevida em 5 anos foi de 71,9% e de 10 anos foi de 54,5% (GONZALEZ-MORENO e SUGARBAKER, 2004). Dos vários fatores associados ao sucesso do tratamento do Pseudomixoma peritoneal, um dos mais importantes, segundo Moran *et al* (2008), é a obtenção da citorredução completa, propósito que é alcançado em 40 a 91% dos casos (MORAN *et al*, 2008). O grau de tumor peritoneal também afeta fortemente o resultado, bem como o envolvimento extensivo do intestino delgado ou do mesentério, o que prevê uma alta probabilidade de citorredução incompleta (SMEENK *et al*, 2007).

**OBJETIVOS**

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Geral:

- Descrever as características morfológicas e clínicas em uma série de casos de neoplasias mucinosas do apêndice cecal;
- Realizar uma revisão da literatura no contexto da evolução histórica da classificação destas lesões, até o conceito atual referendado pela classificação da WHO-OMS (2010)

#### 3.2. Específicos:

- Identificar a presença de aspecto macroscópico de mucocele;
- Analisar o aspecto externo do órgão (íntegro, roto, presença de muco);
- Graduar a displasia epitelial (baixo grau ou alto grau);
- Identificar o padrão de invasão na parede (expansiva, infiltrativa/destrutiva);
- Observar a presença de atrofia e/ou descamação do epitélio;
- Constatar a presença de alterações reparativas na parede (fibrose, calcificação);
- Identificar a presença microscópica de permeação da parede por muco (restrita a parede, extensão a serosa);
- Especificar o padrão do muco (acelular, com filetes epiteliais);
- Apontar a presença de quadro inflamatório associado;
- Isolar evidências morfológicas de Pseudomixoma peritoneal;
- Documentar evidências morfológicas de Neoplasia mucinosa em ovários



#### 4. REFERÊNCIAS

BOSMAN, F. T. *et al* eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010. World Health Organization Classification of Tumours; vol. 3.

BURGESS, P.; DONE, H. J. Adenocarcinoma of the appendix. *J R Soc Med.* 1989; 82: 28-29.

BURKE, A. P. *et al.* Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am J Clin Pathol*, 1990; 94: 27-35.

CAPELLA, C. *et al.* Endocrine tumours of the appendix, in Hamilton SR, Aaltonen LA (eds): World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Press, 2000; 99-101.

CARR, N. J. The pathology of acute appendicitis. *Ann Diag pathol*, 2000; 4:46-58.

CARR, N. J. *et al.* Adenocarcinoma of the appendix, in Hamilton SR, Aaltonen LA (eds): Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, IARC Press, 2000; 5:95-102.

CARR, N. J. *et al.* A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia. The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol* 2016; 40:14-26.

CARR, N. J.; SOBIN, L. H. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2010; 122–126.

CARR, N. J.; SOBIN, L. H. Neuroendocrine tumors of the appendix. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2004; 21: 108-119.

CHIRA, R. I. *et al.* Appendicular mucinous adenocarcinoma associated with pseudomyxoma peritonei, a rare and difficult imaging diagnosis. *Medical Ultrasonography*, [S. I.], 2016; v. 18, n. 2, p. 257-259.

COSTA, M. J. Pseudomyxoma peritonei. Histologic predictors of patient survival. *Arch Pathol Lab Med*, 1994; 118: 1215-1219.

DEANS, G. T.; SPENCE, R. A. J. Neoplastic lesions of the appendix. *Brit J Surg*, 1995; 82: 299-306.

GOEDE, A. C.; CAPLIN, M. E.; WINSLET, M. C. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg*, 2003; 90: 1317-1322.

GONZALEZ-MORENO, S.; SUGARBAKER, P. H. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg*, 2004; 91:304-311.

GRAY, G. F.; WACKYM, P. A. Surgical pathology of the vermiform appendix. *Pathol Ann*, 1986; 21: 111-144.

HESKETH, K. T. The management of primary adenocarcinoma of the vermiform appendix. 1963; 4: 158-168.

KIM, J. Y.; HONG, S. Recent updates on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatobiliary tracts. *Arch Pathol Lab Med*, 2016; vol. 140.

LAMPS, L. W. Appendicitis and infections of the appendix. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2004; 21:86-97.

LI, Y. *et al.* Role of preoperative sonography in the diagnosis and pathologic staging of pseudomyxoma peritonei. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 1565–1570.

LONGACRE, T. A.; FENOGLIO-PREISER, C. M. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1990; 14(6):524-37.

LOPES-JÚNIOR, A. G.; SAQUETI, E. E.; CARDOSO, L. T. Q. Tumor do Apêndice Vermiforme. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2001; 28:228-229.

MISDRAJI, J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomixoma peritonei. *Modern Pathology*. 2015; 28: S67-S79.

MISDRAJI, J. *et al.* Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*, 2003; 27:1089-103.

MISDRAJI, J.; YOUNG, R. H. Primary epithelial neoplasms and other epithelial lesions of the appendix (excluding carcinoid tumors). *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2004; 21: 120-133.

MOERTEL, C. G. *et al.* Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1699-1701.

MORAN, B. *et al.* Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol*, 2008; 98:227-82.

PAI, R. K. *et al.* Appendiceal mucinous neoplasms: clinicopathologic study of 116 cases with analysis of factors predicting recurrence. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1425–1439.

PAI, R. K.; LONGACRE, T. A. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems and proposed classification. *Adv Anat Pathol*, 2005; 12:291-311.

RUOFF, C. *et al.* Cancers of the Appendix: Review of the Literatures. *ISRN Oncology*, 2011, 728579.

SMEENK, R. M. *et al.* Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007; 245:104–109.

TANG, L. H. *et al.* Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Appendix. Based on AJCC/ UICC TNM, 7th edition. College of American Pathologists, 2016.

WILLIAMS, R. A.; MYERS, P. Pathology of the Appendix and Its Surgical Treatment. London, Chapman and Hall Medical Press, 1994.

WOLNICZAK, I.; AGUILA, A. C.; CALLIRGOS, J. A. S. Adenocarcinoma mucinoso de apéndice: Reporte de un caso. *Rev. gastroenterol.* 2016; Perú, Lima, v. 36, n. 2.

YOUNG, R. H. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part 1. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the Krukenberg tumor. *Adv Anat Pathol.* 2006; 13:205-227.



## **5. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

### **REVISTA DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES**

Instruções para autores

#### **Alvo e política**

A revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC), uma divisão oficial da CBC, é publicada bimestralmente em um volume anual e propõe a divulgação de artigos de todas as especialidades cirúrgicas, contribuindo para o seu ensino, desenvolvimento e integração nacional.

Os artigos publicados na revista do Colégio Brasileiro de cirurgiões seguem os requisitos de uniforme recomendados pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e são submetidos à revisão por pares. A revista do Colégio Brasileiro de cirurgiões apoia as políticas de registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do ICMJE, reconhecendo a importância dessas iniciativas para registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Assim, só aceita para publicação os artigos de pesquisa clínica que receberam um número de identificação em um registro de ensaio clínico validado pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deve ser registrado no final do resumo. O Conselho Consultivo (encarregado da revisão por pares) recebe o texto anonimamente e decide por sua publicação. Em caso de conflito de opiniões, o Diretor de publicações avaliará a necessidade de uma nova avaliação. Os artigos rejeitados são devolvidos aos autores. Somente os trabalhos nas normas de publicação da revista serão submetidos à avaliação. Os artigos aprovados podem sofrer alterações de tipo editorial, desde que não alterem o mérito do trabalho.

#### **Informações gerais**

O Jornal do Colégio Brasileiro de Cirurgiões avalia artigos para publicação em português (autores brasileiros) e em inglês (autores estrangeiros) que seguem as regras para manuscritos submetidos a revistas biomédicas preparadas e publicadas pelo Comitê

Internacional de Editores de Revista Médica (ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) [CIERM Rev Col Bras Cir. 2008; 35 (6): 425-41] ou artigo no site da revista ([www.revistadocbc.org.br](http://www.revistadocbc.org.br)) com as seguintes características:

### **Editorial**

É o artigo inicial de uma questão, geralmente sobre um assunto atual, solicitado pelo Editor ao autor de capacidade técnica e científica reconhecida.

### **Artigo original**

É a conta completa da pesquisa clínica ou experimental, com resultados positivos ou negativos. Deve consistir em Resumo, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Referências, o último limitado a um máximo de 35, visando a inclusão, sempre que possível, de artigos de autores nacionais e revistas nacionais.

O título deve ser escrito em português e inglês, e deve conter o máximo de informações com o mínimo de palavras, sem abreviaturas. Deve ser acompanhado do (s) nome (s) completo (s) do (s) autor (es) seguido do (s) nome (s) da (s) instituição (ões) onde o trabalho foi realizado. Se for multicêntrico, os números árabes devem indicar a proveniência de cada um dos autores em relação às instituições listadas. Os autores devem enviar junto com seus nomes apenas um título e um que melhor represente sua atividade acadêmica.

O resumo deve ter um máximo de 250 palavras e ser estruturado da seguinte forma: objetivo, métodos, resultados, conclusões e palavras-chave no formulário referido pelo DeCS (<http://decs.bvs.br>).

### **Artigo de revisão**

O Conselho Editorial incentiva a publicação de assuntos de grande interesse para as especialidades cirúrgicas contendo análises sintéticas e críticas relevantes e não apenas uma descrição cronológica da literatura. Deve conter uma introdução com a descrição dos motivos que levaram à redação do artigo, ao critério de pesquisa, seguido do texto encomendado em títulos e subposições de acordo com a complexidade do assunto e resumo não estruturado. Quando aplicável, no final pode haver conclusões e opiniões de autores que resumem os conteúdos da revisão. Deve conter no máximo 15 páginas e 45 referências.

### **Cartas ao Editor**

Comentários científicos ou controvérsia sobre artigos publicados no jornal da CBC. Em geral, essas cartas são enviadas para o autor principal do artigo para resposta e ambas as letras são publicadas no mesmo problema de revista, nenhuma réplica sendo permitida.

### **Comunicação científica**

Conteúdo que trata da forma de apresentação da comunicação científica, investigando os problemas e propondo soluções. Devido às suas características, esta seção pode ser multidisciplinar, recebendo contribuições de médicos, cirurgiões e não cirurgiões e outros profissionais de várias áreas. Deve ter um resumo não estruturado, palavras-chave e texto livre.

### **Nota técnica**

Informações sobre uma determinada operação ou procedimento de importância na prática cirúrgica. O original não deve exceder seis páginas, incluindo imagens e referências, se necessário. Deve ter um resumo não estruturado, palavras-chave e texto livre.

### **Educação**

Conteúdo de forma livre que aborda o ensino de cirurgia, tanto em níveis de pós-graduação quanto pós-graduação. Resumo não estruturado.

### **Bioética em cirurgia**

Discussão de aspectos bioéticos em cirurgia. O conteúdo deve abordar dilemas bioéticos no desempenho da atividade cirúrgica. Forma livre. Resumo não estruturado.

### **Relatórios de casos**

Podem ser submetidos para avaliação e os relatórios aprovados serão publicados, principalmente em revistas eletrônicas, que podem ser acessadas através do site do Colégio Brasileiro de Cirurgiões ([www.cbc.org.br](http://www.cbc.org.br)).

### **Submissão do artigo**

O envio de artigos para a Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões só pode ser feito através da plataforma on-line para envio de trabalhos científicos, que podem ser acessados através do site do Colégio Brasileiro de Cirurgiões ([www.cbc.org.br](http://www.cbc.org.br)).

## **Formatação e estilo**

### **Texto**

A forma textual dos manuscritos submetidos para publicação deve ser original e enviada em formato digital (Word - .doc), espaçamento duplo e fonte arial, tamanho 12. As imagens devem ser enviadas separadamente, em formatos JPG, GIF ou TIF, com o site de inserção referido no texto. Os artigos devem ser concisos e escritos em português, inglês ou espanhol. As abreviaturas devem estar no menor número possível e limitadas aos termos mencionados repetidamente, desde que não prejudiquem a compreensão do texto e devem ser definidas em sua primeira aparição.

### **Referências**

Deve ser predominantemente trabalhos publicados nos últimos cinco anos, sem esquecer de incluir autores e periódicos nacionais, restritos aos citados no texto, por ordem de citações, numerados consecutivamente e apresentados de acordo com o formato de Vancouver (regras para manuscritos submetidos para Revistas Biomédicas ICMJE- [www.icmje.org](http://www.icmje.org) - CIERM RevColBras Cir. 2008; 35 (6): 425-41- [www.revistadocbc.org.br](http://www.revistadocbc.org.br)). Anais de congressos e comunicações pessoais não serão aceitos como referências. As citações de livros e teses devem ser desencorajadas. Os autores do artigo são responsáveis pela exatidão das referências.

### **Agradecimentos**

Deve ser feito para pessoas que contribuíram de forma importante para a realização do trabalho.

### **Tabelas e figuras**

Tabelas e figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos, com legendas no topo contendo uma ou duas frases e explicações de símbolos na parte inferior. Cite as tabelas no texto em ordem numérica, incluindo apenas informações necessárias para a compreensão de

pontos importantes do texto. Os dados apresentados não devem ser repetidos em gráficos. As tabelas devem seguir os padrões acima mencionados de Vancouver.

As figuras são todas as fotos, gráficos, pinturas e desenhos. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por números árabes e acompanhadas de legendas descritivas.

Os autores que desejam publicar figuras coloridas em seus artigos podem fazê-lo a um custo de R \$ 650,00 por um valor por página. Figuras adicionais na mesma página custarão R \$ 150,00 cada. O pagamento será efetuado através de um recibo de pagamento bancário, enviado ao autor principal quando o artigo for aprovado para publicação.

### **Condições obrigatórias**

É expressado que, com a submissão eletrônica, o (s) autor (es) concordam (s) com os seguintes pressupostos:

- 1) que não há conflito de interesses, conforme a resolução CFM nº 1595/2000 que impede a publicação de obras e materiais com fins promocionais de produtos e / ou dispositivos médicos;
- 2) que se deve citar a fonte de financiamento, se houver;
- 3) que o trabalho foi submetido ao respectivo Comitê de Ética em Pesquisa que o aprovou, fornecendo o número de aprovação no texto;
- 4) que todos os autores concedem os direitos autorais e autorizam que o artigo sofra alterações no texto enviado para ser padronizado no formato de idioma do Jornal, o que pode resultar na remoção de redundâncias, bem como tabelas e / ou figuras que são consideradas desnecessárias para entender o texto, desde que não altere o seu significado. Se houver desentendimentos com os autores sobre esses pressupostos, eles deveriam escrever uma carta deixando explícito o ponto em que eles não concordam, o qual será avaliado pelo Editor, que decidirá se o artigo pode ser encaminhado para publicação ou devolvido aos autores;
- 5) se houver conflito de interesses, deve ser citado com o texto: "o (s) autor (es) (fornecer nomes) receberam suporte financeiro da empresa privada (forneça o nome) para este estudo". Quando existe uma fonte de financiamento de fomento da pesquisa, também deve ser citada;

6) a responsabilidade por conceitos ou declarações emitidos em artigos e anúncios publicados na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões é inteiramente até o (s) autor (es) e anunciantes;

7) os trabalhos já publicados ou submetidos simultaneamente para avaliação em outros periódicos não serão aceitos. 8), tendo em vista o alto custo de publicação do Diário, aconselhe-se que, da Revista 1/2017, cada passagem de artigo custará R \$ 1000,00 (1000 reais) para os autores.



**Neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice cecal:  
estudo clínico-patológico em uma série de casos e revisão  
da literatura.**

**BRITO, H. L. F. <sup>1</sup>, FEITOSA, S. J.<sup>2</sup>**

1 - Universidade Federal de Sergipe (UFS) / SOLIM Laboratórios, Aracaju, SE, Brasil.

2 - Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

**Autor para correspondência**

E-mail: [hugoleite.brito@gmail.com](mailto:hugoleite.brito@gmail.com) (Hugo Brito).

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever o perfil clínico e morfológico de dez casos de neoplasia mucinosa de baixo grau do apêndice cecal, com revisão da literatura.

**Métodos:** Estudo de série de casos, com seleção de casos de neoplasia mucinosa do apêndice cecal a partir de consulta aos arquivos de Serviço de Anatomia Patológica abrangendo um período de 05 anos. Foram revistos parâmetros morfológicos (macroscópicos e microscópicos), clínicos e evolutivos em todos os casos.

**Resultados:** Foram selecionados dez casos (06 mulheres e 04 homens). A idade variou de 30 a 89 anos (média de 57, 3 anos). Aspecto macroscópico de mucocele foi observado em 09 casos (90%), com tamanho variando entre 3,0 e 23,0 cm (Média: 8,3 cm). Um caso apresentou quadro clínico e histológico de apendicite aguda. Ruptura da parede com muco na superfície externa foi observado em 03 casos. Todos os casos exibiram displasia de baixo grau, proliferação epitelial intraluminal de padrão viliforme, fibrose e adelgaçamento da parede. Calcificação e lagos de muco acelular na parede foram observados em 09 casos. Muco acelular no tecido periapendicular presente em 07 casos. Pseudomixoma peritoneal foi identificado em 02 casos e estava associado a presença de ruptura macroscópica do órgão. Neoplasia mucinosa de baixo grau em ovários foi identificada em 02 casos, ambos com muco acelular extra-apendicular, um deles com ruptura macroscópica do apêndice e quadro de Pseudomixoma peritoneal.

**Conclusões:** No grupo estudado houve predomínio de mulheres, aspecto macroscópico de mucocele e presença de muco acelular extra-apendicular. Pseudomixoma peritoneal esteve sempre associado a ruptura da parede. Apesar da

ausência de padrão infiltrativo, displasia de alto grau ou muco contendo epitélio neoplásico, 02 casos apresentaram disseminação para ovários.

Descritores: Mucocele; Neoplasias; Apêndice

## **INTRODUÇÃO**

As neoplasias do apêndice cecal são raras, predominantemente representadas por tumores epiteliais e tumores neuroendócrinos. Estima-se que até 0,5% dos pacientes com apendicite apresentam neoplasia no apêndice e 0,1 a 0,2% das apendicectomias apresentam um Adenocarcinoma<sup>1</sup>. Neoplasias epiteliais do apêndice frequentemente são mucossecretoras (mucinosas) e o acúmulo de muco leva a dilatação da luz, configurando quadro descrito como mucocele. Embora raras, as neoplasias mucinosas do apêndice têm sido objeto de intenso estudo nos últimos anos devido as dificuldades na adequada classificação e as peculiaridades relacionadas ao aspecto morfológico e comportamento clínico destas lesões<sup>2</sup>. Neoplasia mucinosa de baixo grau é a terminologia proposta para um grupo de tumores que, apesar do aspecto histológico brando e padrão de crescimento não destrutivo da parede apendicular, podem evoluir para quadro de Pseudomixoma peritoneal<sup>3</sup>. Este trabalho tem como objetivo descrever uma série de casos de neoplasias mucinosas de baixo grau do apêndice cecal e revisar os conceitos atuais de classificação destes tumores.

## **MÉTODOS**

Estudo de série de casos, com seleção de casos de neoplasia mucinosa do apêndice cecal a partir de consulta aos arquivos de Serviço de Anatomia Patológica abrangendo um período de 04 anos. Foram revistos parâmetros morfológicos (macroscópicos e

microscópicos), clínicos e evolutivos em todos os casos. Cortes histológicos representativos da margem proximal, lesão apendicular e tecido adiposo periapendicular foram realizados em todos os casos. O material, que foi fixado em formalina, foi incluído em parafina e os cortes histológicos corados pela técnica de Hematoxilina e Eosina (HE).

Todas as lâminas foram revistas por patologista participante deste estudo. Foram parâmetros morfológicos analisados: aspecto externo do órgão (íntegro, roto, dilatado, presença de muco), grau de displasia epitelial (baixo, alto), padrão de invasão na parede (expansiva, infiltrativa/destrutiva), presença de atrofia e/ou descamação do epitélio, alterações reparativas na parede (fibrose, calcificação), presença microscópica de permeação da parede por muco (restrita a parede, extensão a serosa), padrão do muco (acelular, com filetes epiteliais), presença de quadro inflamatório associado (apendicite), evidência morfológica de Pseudomixoma peritoneal, evidência morfológica de Neoplasia mucinosa em ovários.

Padrão de crescimento expansivo foi caracterizado pela substituição da camada muscular da mucosa por tecido fibroso, lagos de muco ou estruturas glandulares cisticamente dilatadas semelhante a divertículos permeando a parede. A presença de estruturas glandulares em meio a estroma desmoplásico, brotamento tumoral ou células em anel de sinete foram parâmetros morfológicos de exclusão para o diagnóstico de Neoplasia mucinosa de baixo grau.

Foram parâmetros clínicos avaliados: gênero, idade, sintomatologia, evidência clínica de Pseudomixoma peritoneal, evidência clínica de Neoplasia mucinosa em ovários. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFS/HU e está de acordo

com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e segue os preceitos éticos da declaração de Helsinque, 2000.

## RESULTADOS

Foram selecionados dez casos (06 mulheres e 04 homens). A idade variou de 30 a 89 anos (média de 57, 3 anos). Aspecto macroscópico de mucocele (figuras 1 e 2) foi observado em 09 casos (90%), com tamanho variando entre 3,0 e 23,0 cm (Média: 8,3 cm).

Um caso apresentou quadro clínico e histológico de apendicite aguda. Ruptura da parede com muco na superfície externa foi observado em 03 casos. Todos os casos exibiram displasia de baixo grau, proliferação epitelial intraluminal de padrão viliforme, áreas de achatamento e descamação do epitélio (figura 3). Padrão de infiltração expansiva, não destrutiva, foi observada em todos os casos e caracterizada por adelgaçamento da parede, com substituição da camada muscular da mucosa, submucosa ou mesmo muscular própria por tecido fibroso.

Calcificação e lagos de muco acelular na parede foram observados em 09 casos. Muco acelular no tecido peri-apendicular esteve presente em 07 casos. Pseudomixoma peritoneal, caracterizado por comprometimento peritoneal ou do omento por massas de muco, foi identificado em 02 casos e estava associado à presença de ruptura macroscópica do órgão.

Comprometimento dos ovários foi identificado em 02 casos, ambos com muco acelular extra-apendicular, um deles com ruptura macroscópica do apêndice e quadro de Pseudomixoma peritoneal associado (figura 4). A margem cirúrgica proximal estava

comprometida em apenas um caso. Os achados clínicos e patológicos estão compilados na Tabela 1.

## **DISCUSSÃO**

Estudamos uma série de casos de neoplasias mucinosas do apêndice cecal, que predominou em mulheres de meia idade. Exceto um caso, todos os apêndices examinados exibiam dilatação da luz ou mucocele. Descrita desde o século XIX por Rokitsansky (1842) e Virchow (1863), a mucocele representa apenas alteração secundária ao acúmulo de muco decorrente de várias etiologias, incluindo condições não neoplásicas <sup>4,5</sup>.

Higa et al (1973) <sup>6</sup> estudaram uma série de casos de mucoceles e classificaram as lesões em três grupos: hiperplasia mucosa, cistoadenoma mucinoso e cistoadenocarcinoma mucinoso. Estudos subsequentes mostraram que os adenomas do apêndice eram a etiologia mais frequente de mucocele e, não obstante histologicamente benignos, podiam romper e semear a cavidade peritoneal causando quadro de Pseudomixoma <sup>7,8</sup>.

Ronnett et al <sup>7</sup> sugerem o termo adenomucinosose peritoneal disseminada para quadros de Pseudomixoma peritoneal caracterizados por abundante material mucoide, com escassos elementos epiteliais com atipias discretas de permeio, supostamente oriundos de um adenoma roto. Estes casos apresentavam evolução mais favorável em relação aos casos com maior celularidade, atipias e padrão de infiltração destrutiva na parede do apêndice.

De acordo com Misdraji et al <sup>9</sup>, estas lesões, embora indolentes, exibem potencial de agressividade que não justificam o diagnóstico de Adenoma, por definição uma neoplasia benigna. Sugerem o termo Neoplasia mucinosa de baixo grau, posteriormente referendado pela classificação da organização mundial da saúde (WHO, 2010).

Pai et al <sup>10</sup> observaram que no grupo de neoplasias mucinosas de baixo grau, a presença de mucina acelular estava associada a baixo risco de recorrência enquanto a presença de muco contendo filetes epiteliais costumava recorrer e evoluir para quadro de Pseudomixoma peritoneal. Achados semelhantes foram descritos por Yantiss et al <sup>11</sup> que também verificaram baixa incidência de Pseudomixoma nos casos associados a mucina acelular. No presente estudo, foi observado muco acelular recobrando a superfície externa do órgão em 80% dos casos. Embora não tenha sido identificado elementos epiteliais permeando o muco, dois casos apresentavam quadro de Pseudomixoma caracterizado por massas de muco acelular no omento e peritônio. Entretanto, estes casos não foram totalmente submetidos a estudo histopatológico, não sendo possível afastar com segurança a possibilidade de não representação do componente epitelial por conta da amostragem subtotal.

Embora descrita há vários anos, a classificação das neoplasias mucinosas do apêndice ainda é controversa. Uma mesma lesão pode ser referida como adenoma, neoplasia mucinosa de baixo grau, neoplasia mucinosa de baixo potencial ou mesmo adenocarcinoma de baixo grau a depender dos critérios utilizados <sup>10, 12, 13</sup>. Recentemente, o grupo internacional de oncologia da superfície peritoneal (PSOGI) descreveu o consenso na classificação das neoplasias mucinosas do apêndice <sup>14</sup>. Adenomas, por definição, devem ser lesões restritas à mucosa. Neoplasia mucinosa de baixo grau apresenta invasão expansiva da parede apendicular, caracterizada na

histologia por perda da camada muscular da mucosa, fibrose na submucosa e permeação por estruturas glandulares com padrão semelhante a divertículo <sup>14</sup>. Todas estas alterações foram observadas nos casos deste trabalho, o que caracteriza estas lesões como neoplasias mucinosas de baixo grau. Frequentemente há achatamento ou erosão do epitélio e proliferação formando projeções onduladas intraluminais. Nos casos estudados as áreas de erosão e achatamento do epitélio eram predominantes. As alterações proliferativas do epitélio frequentemente eram focais e poderiam passar despercebidas nos casos com pouca amostragem tecidual. O ideal, nestas lesões, é a submissão de todo o órgão para estudo histológico <sup>2</sup>. A maioria dos casos estudados apresentou áreas de calcificação, o que reforça o caráter crônico e indolente destas neoplasias, cujo crescimento lento causa erosão e inflamação com fibrose e calcificação subseqüentes. Um dos casos apresentou apendicite aguda supurativa associada e foi submetido a tratamento cirúrgico por esta suspeita clínica.

Nenhum dos casos estudado apresentou padrão de invasão destrutiva, com brotamento tumoral, células em anel de sinete ou displasia de alto grau, que poderia caracterizar um Adenocarcinoma invasivo. Os critérios para classificação das neoplasias mucinosas do apêndice estão resumidos na Tabela 2.

No grupo estudado, observamos dois casos (20%) de neoplasia mucinosa concomitante em ovários. De acordo com Young et al <sup>15</sup>, nestes casos a neoplasia ovariana usualmente representa disseminação do tumor do apêndice. Segundos estes autores, não é incomum ocorrer ruptura da ponta do órgão com extrusão de células neoplásicas e posterior cicatrização da área rota. O consenso do PSOGI considera a presença de lesão ovariana com parte do espectro do Pseudomixoma peritoneal <sup>14</sup>.

A maioria dos casos estudados (7/10) foi tratada com apendicectomia simples. Um dos pacientes apresentou margem cirúrgica proximal comprometida pela lesão. A apendicectomia é considerada tratamento adequado da neoplasia mucinosa de baixo grau restrita ao apêndice <sup>2,16</sup>. O comprometimento da margem proximal pela lesão pode indicar ressecção complementar do ceco ou mesmo uma hemicolectomia direita <sup>2,16</sup>. Entretanto, a necessidade de ampliação cirúrgica nestes casos é questionada na literatura, uma vez que frequentemente não se observa neoplasia residual nas ressecções do ceco <sup>2,4,17</sup>. Arnason et al <sup>17</sup> relatam ausência de neoplasia residual no seguimento de uma série de casos de neoplasias mucinosas com margem proximal comprometida. Nos casos de rotura com presença de muco extra-apendicular é necessário seguimento dos pacientes devido a possibilidade de recorrência e evolução para Pseudomixoma peritoneal. O Pseudomixoma peritoneal é tratado com cirurgia citorrredutora para ampla retirada das massas de muco (“debulking”) e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) <sup>18, 19</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A maioria dos casos analisados de neoplasia mucinosa do apêndice cecal revelou aspecto macroscópico de mucocele e histologia caracterizada por proliferação epitelial viliforme de baixo grau com frequente substituição fibrosa da parede, calcificação e lagos de muco acelular. Lesão peritoneal ou ovariana foi observada em 20% dos casos, não obstante a ausência de displasia de alto grau, padrão infiltrativo ou muco com fragmentos epiteliais na amostra. Todos os casos associados a Pseudomixoma peritoneal exibiram ruptura e muco na superfície externa do órgão, observados na macroscopia.

## ABSTRACT

**Aims:** The aim of this study is to delineate clinical and histopathological features of mucinous neoplasia of the appendix.

**Methods:** This is a retrospective and descriptive study of mucinous neoplasia of the appendix over a four years period. Cases were selected from a Pathology Laboratory files.

**Results:** 10 cases of low grade mucinous neoplasia were selected (6 females and 4 males). Mean age was 57,3 years, with a range of 30-89 years. Mucocele was detected in 9 cases (90%). Mean size was 8,3 cm, with a range of 3,0-23,0 cm. Acute appendicitis was observed in one case. All cases showed low-grade dysplasia, villiform intraluminal epithelial mucinous proliferation, loss of muscularis mucosae, fibrosis of submucosa and pushing invasion. Calcifications and dissection of acellular mucin in the wall were detected in 09 cases and extra-appendicular acellular mucin in 08 cases. 03 cases disclosed rupture of appendix with free mucus in external surface and in 02 cases Pseudomixoma peritonei was also detected. Concomitant mucinous tumors in ovaries were observed in 02 cases, both with rupture of appendiceal wall.

**Conclusion:** Appendiceal low-grade mucinous neoplasia was mostly detected in females, with a gross picture of mucocele and mucin outside appendix. All cases of Pseudomixoma peritonei showed a rupture of the appendix wall. Mucinous tumor in ovaries was observed in 02 cases (20%).

**Key words:** Mucocele, Neoplasia, Appendix.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Lopes Júnior AG, Saqueti EE, Cardoso LTQ. Tumor do Apêndice vermiforme. *Rev do Col Bras de Cir.* 2000; 28(3): 228-229.
2. Misdranj J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Modern Pathology.* 2015; 28: S67-S79.
3. Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification of tumors of the digestive system.* 4th edition. Lyon.2010.
4. Abreu Filho JG, Lira EF. Mucocele of the appendix – appendectomy or colectomy? *Journal of Coloproctology.* 2011; 31(3): 276-284.
5. Misdraji J, Young RH. Primary epithelial neoplasms and other epithelial lesions of the appendix (excluding carcinoid tumors). *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2004; 21: 120-133.
6. Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA, Wise L. Mucosal Hyperplasia, mucinous cystadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. A re-evaluation os appendiceal “mucocele”. *Cancer.* 1973; 32 (6): 1525-1541.
7. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated Peritoneal Adenomucinosi s and Peritoneal Mucinous Carcinomatosis. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19(12): 1390-1408.
8. Wirsfeld DA, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli N. Disseminated Peritoneal Adenomucinosi s: a critical review. *Ann Surg Oncol.* 1999; vol 6 (8): 797-801.
9. Misdraji J, Yantiss RK, Graem-Cook, FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal Mucinous Neoplasms. A clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(8): 1089-1103.

10. Pai RK, Beck AH, Norton JA, Longacre TA. Appendiceal Mucinous Neoplasms. Clinicopathologic study of 116 cases with analysis of factors predicting recurrence. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33:1425-1439.
11. Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misdraji J. Prognostic Significance of Localized Extra-Appendiceal Mucin Deposition in Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 248-255.
12. Nogueira FR, Arruda FWS, Bezerra CCR, Andrade Neto BR, Lopes MIPS, Souza EM et al. Giant appendiceal mucinous cystadenoma treated by laparoscopy: a case report and review of the literature. *Journal of Proctology*. 2017; 37(2): 152-156.
13. Darriba-Fernandez UM, Madrazo-Gonzales Z, Aranda-Danso H, Sanjuan-Garriga X, Hernández-Ganán. Mucinous appendiceal neoplasms. Do we all speak the same language? Letters to the editor. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*. 2012; 104(1): 44-45.
14. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 14-26.
15. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous Tumors of the Appendix Associated with Mucinous Tumors of the Ovary and Pseudomyxoma Peritonei. A clinicopathologic analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15(5): 415-429.
16. Fonseca LM, Sassine GCA, Luz MMP, Silva RG, Conceição SA, Lacerda-Filho A. Cistoadenoma do apêndice – Relato de caso e revisão da literatura sobre

- tumores mucinosos do apêndice vermiforme. Rev Bras Coloproct. 2008; 28(1): 89-94.
17. Arnason T, Yang M, Yantiss RK, Misraji J. Significance of Proximal Margin in Low Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139: 518-521.
18. Sugarbaker PH. New Standard of Care for Appendiceal Epithelial Neoplasms and Pseudomyxoma Peritonei Syndrome? Lancet Oncol. 2006; 7:69-76.
19. MacDonald JR, O'Dwyer ST, Chakrabarty B, Sikand K, Fulford PE, Wilson MS, Reneham AG. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. Br J Surg. 2012; 99:987-992.

## ANEXOS

Tabela 1 - Distribuição das alterações morfológicas em casos de neoplasia mucinosa do apêndice

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gênero	F	M	F	M	F	F	F	F	M	M
Idade	43	48	89	61	67	61	30	30	35	82
Procedimento	HCD	AP	AP	APA	AP	AP	AP	AP	APA	AP
"Mucocele"	Presente	Presente	Ausente	Presente						
Tamanho	11,5 cm	6,5 cm	6,5 cm	8,5 cm	3,0 cm	4,0 cm	5,0 cm	5,7 cm	23,0 cm	10,0 cm
Aspecto externo	Íntegro	Íntegro	Íntegro	Íntegro	Roto	Íntegro	Íntegro	Roto	Íntegro	Roto
Margem proximal	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre	Comprometida
Displasia epitelial	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau	Baixo grau
Padrão de invasão	Expansivo	Expansivo	Expansivo	Expansivo	Expansivo	Expansivo	Expansivo	Expansivo	Expansivo	Expansivo
Alteração na parede	Fibrose Calcificação Muco acelular	Fibrose Calcificação Muco acelular	Fibrose	Fibrose Calcificação Muco acelular						
Inflamação associada	RICI + RGCE	RICI + RGCE	Aguda supurativa	RIC	Ausente	RICI + RGCE	Ausente	Ausente	RIC	Ausente
Muco na serosa apendicular	Ausente	Ausente	Ausente	Presente Acelular						
PMP	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente Omento-Peritônio	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente Omento
Lesão ovariana	Ausente	X	Ausente	X	Ovário D+E	Ausente	Ovário D+E	Ausente	X	X

*Tabela 1 - HCD: Hemicolecotomia direita, AP: apendicectomia, APA: apendicectomia alargada, RICI: reação inflamatória crônica inespecífica, RGCE: reação gigantocelular do tipo corpo estranho*

Tabela 2 – Critérios para classificação das lesões mucinosas do apêndice

<b>Padrão da lesão</b>	<b>Classificação</b>
Neoplasia mucinosa com epitélio displásico, restrita a camada mucosa, com “muscularis mucosae” íntegra	Adenoma
Neoplasia mucinosa com displasia de baixo grau, invasão expansiva da parede, fibrose da submucosa, lagos de muco acelular, epitélio ondulado ou achatado. Rotura e muco extra-apendicular podem ocorrer.	Neoplasia mucinosa de baixo grau
Neoplasia mucinosa com padrão infiltrativo. Células em anel de sinete podem estar presentes.	Adenocarcinoma invasivo de padrão mucinoso (bem, moderadamente, pouco diferenciado).
Adenocarcinoma invasivo com padrão não mucinoso, tipo intestinal tradicional	Adenocarcinoma invasivo (bem, moderadamente, pouco diferenciado).



Figura 1 – Apêndice cecal com dilatação do lúmen e aspecto de mucocele.



Figura 2 – Apêndice cecal aberto, exibindo luz dilatada e preenchida por abundante muco.

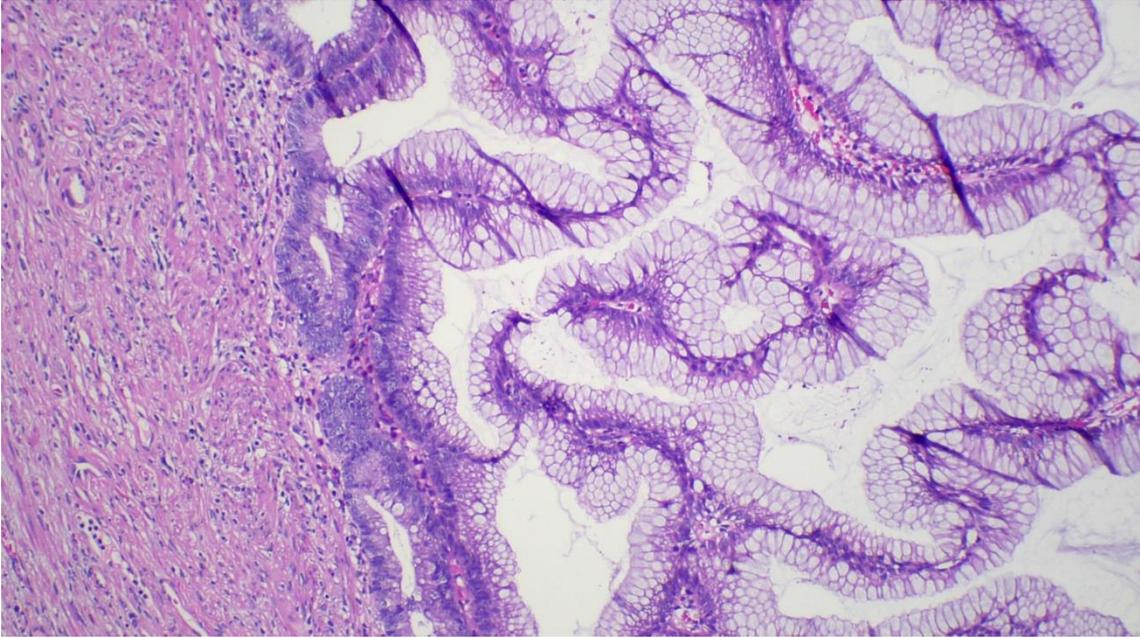


Figura 3 – Apêndice cecal apresentando proliferação epitelial mucinosa de padrão viliforme.

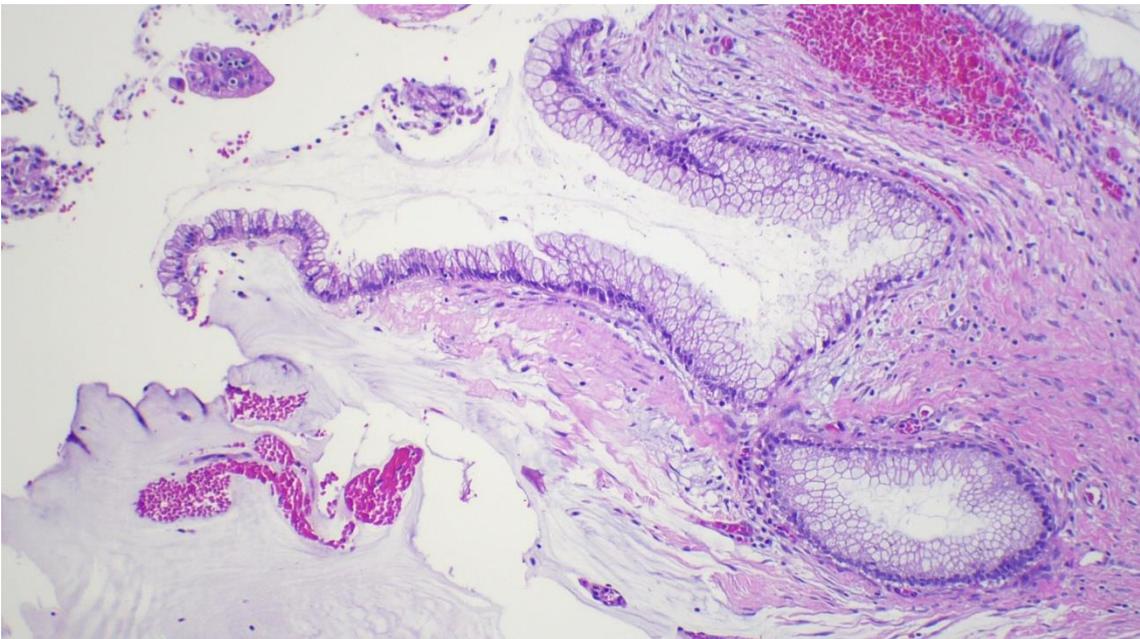


Figura 4 – Neoplasia mucinosa em ovário.