

Biopatologia – 21º Seminário Patologia do Endométrio e Ovário

Seminário das 16H, 21/03/2007

Aula leccionada por Prof Schmitt

Desgravada por: Nuno Couto, Patrícia Amaral, Paula Sousa e Pedro Sousa *(sim somos daquela turma de gente parva... T16... para o ano diz que vai ficar ainda mais parva)*

Organização da aula: As perguntas da aula e as respostas que foram projectadas estão a **comic sans**, seguidas da desgravação integral da aula a **Maiandra GD** e finalmente alguns apontamentos do livro, aulas desgravadas e webpath a **Berlin sans FB**.

CASO 1

Mulher de 55 anos com metrorragias.

Metrorragia – hemorragia fora do período menstrual.

Mulher de 55 anos, provavelmente na menopausa. Pode ter uma metrorragia? Sim, pode. Pode ter cancro na menopausa como na pré-menopausa. Quando a hemorragia está aumentada durante o período menstrual chama-se menorrágia.

Quando uma mulher na menopausa tem uma metrorragia isto é um sinal de alerta, ela tem de certeza uma lesão seja no colo do útero, seja no útero, ou eventualmente na parede da vagina.

Distúrbios da função menstrual:

- Menorragia hemorragia profusa ou prolongada no período menstrual
- Metrorragia – hemorragia irregular entre os períodos menstruais
- Hemorragia ovulatória (intermenstrual)

As causas comuns incluem: pólipos, leiomiomas, carcinoma endometrial, carcinoma cervical, endometrite, endometriose, hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial.

Uma hemorragia anormal na ausência de uma lesão orgânica bem definida no útero é denominada hemorragia uterina disfuncional. A causa mais provável da hemorragia uterina anormal, disfuncional ou orgânica (relativo a uma lesão bem-definida), depende da idade da paciente.

As várias causas de hemorragia disfuncional podem ser separadas em 4 grupos funcionais:

- Falha da ovulação
- Fase lútea inadequada
- Hemorragia induzida por contraceptivos
- Distúrbios endometriais, que incluem endometrite crónica, pólipos endometriais e leiomiomas submucosos

1. Descreva a lesão representada na [fig. 1](#).

Lesão de configuração polipóide na cavidade uterina.

Tumefacção polipóide que cresce para dentro da cavidade do útero.

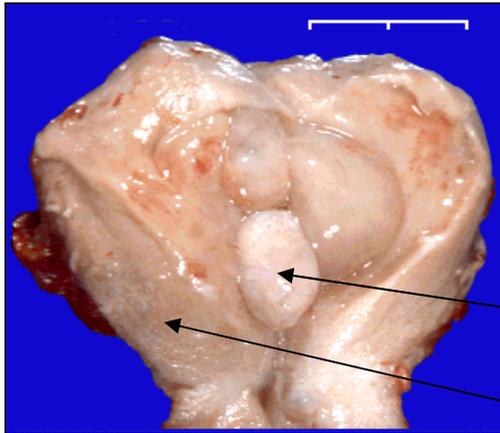


Fig. 1 – Vê-se o útero aberto com a lesão. Existe uma tumefacção que cresce, projectando-se para o lúmen do útero, que se chama genericamente: pólipo. Nesta imagem existem vários pólipos.

Tumefacção polipóide

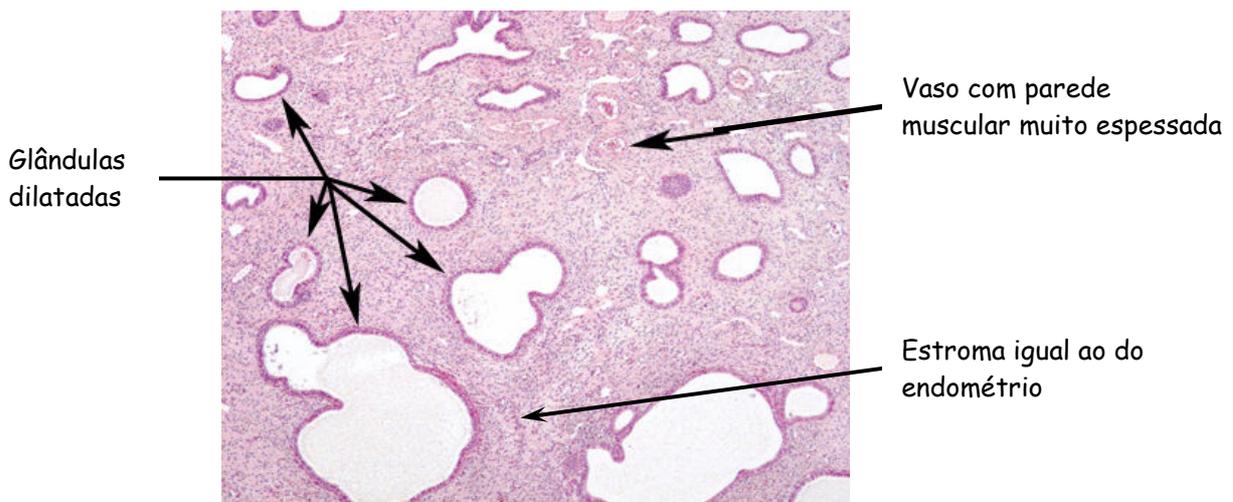
Leiomioma seria aqui no miométrio

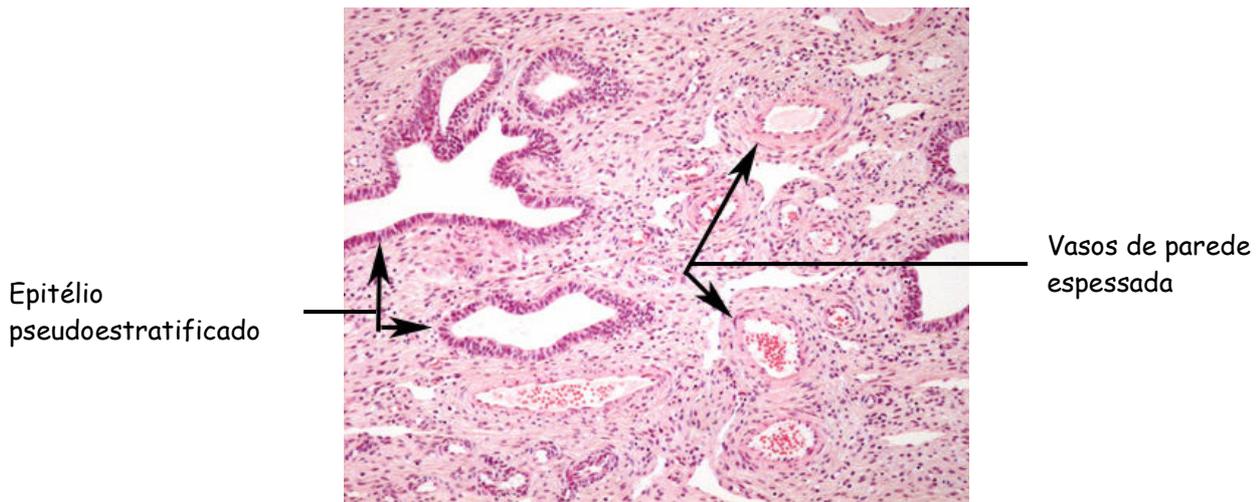
2. Quais são os diagnósticos mais prováveis?

Pólipo endometrial, adenocarcinoma polipóide e Tumor Mülleriano Misto - pode formar glândulas, cartilagem, etc.

Pólipo endometrial que seria uma hiperplasia, o que podia ser mais? Não podia ser um leiomioma porque este estaria localizado no miométrio. Podia ser um adenocarcinoma do endométrio que cresce sob forma de pólipo, que se chama adenocarcinoma polipóide. Podia ser também este tipo de tumor que é raro, primário do endométrio e que frequentemente cresce sob a forma de pólipo que é chamado o Tumor Mülleriano Misto. O que significa este Mülleriano? Derivado do epitélio dos canais de Müller, que só existem no embrião. Que estruturas formam estes canais no adulto? Trompas, parte interna do útero e terço superior da vagina. Este epitélio mülleriano tem capacidade de se diferenciar em vários tecidos e é daqui que vem a palavra “misto”, porque tem um componente epitelial e um componente mesenquimal que pode formar cartilagem, osso, glândulas, etc. Normalmente pode ter um comportamento muito maligno e a doente morre rapidamente depois do diagnóstico com metástases. Macroscopicamente cresce também sob a forma de pólipo.

3. Descreva as Figuras 2 e 3. Que indicam as setas?





Esta é a histologia da lesão (pólipo): setas – glândulas com estroma entre elas. Este estroma que é igual ao do endométrio tem estas estruturas (que a seta também está a apontar) que são vasos, com uma parede muscular muito espessada que é muito característico das artérias do endométrio. Como é que se chamam a artérias do endométrio? Artérias espiraladas. Quer o pólipo endometrial, quer esta lesão são constituídos por glândulas que estão aumentadas de número, estão dilatadas tipicamente e se vocês olharem para o revestimento epitelial desta glândula é pseudoestratificado (o tipo de epitélio normal é cilíndrico simples). Isto significa que estas glândulas estão aumentadas de número, têm um aumento do número de células. E esta descrição: proliferação das glândulas císticas, estroma fibroso com vasos de parede espessada é característica desta lesão que é o pólipo endometrial. E o pólipo endometrial não é mais que uma forma de hiperplasia do endométrio.

4. Qual é o diagnóstico?

Pólipo endometrial.

CASO 2

Mulher de 58 anos, obesa, G1, P1, com antecedentes de tratamento médico por ovários poliquísticos, recorre à consulta por metrorragias de 4 meses de evolução. Na exploração temos um útero aumentado de volume.

A doente foi submetida a uma curetagem (Fig. 4).

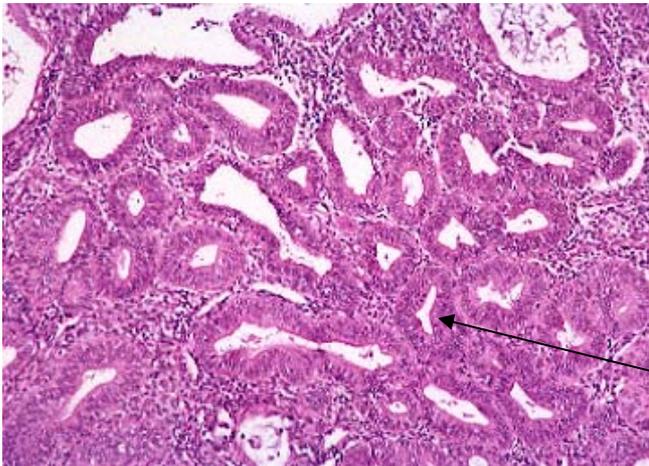
G1, P1 – Levou a gestação a termo (1 gestação, 1 parto).

O que são ovários policísticos? São ovários com pequenos cistos e o que são estes cistos do ovário? São folículos, são folículos ovarianos que não chegam a maturar, a ovular portanto estão cheios de líquido e esse líquido quando não há ovulação, o que é que tem? Qual é a hormona predominante? O estrogénio. Estão cheios de estrogénio.

Esta mulher de 58 anos tem uma condição (obesidade) que a predispõe durante muito tempo ao hiperestrogenismo. Muitas vezes uma mulher com um ovário policístico por que é que vai procurar um médico? Acne, hirsutismo, também pode ter irregularidades menstruais mas a principal razão pela qual vai ao médico é porque não consegue engravidar, é por infertilidade. Quando se vai estudar qual a causa de infertilidade daquele casal faz-se uma ecografia e vê-se que tem ovários policísticos. Pode-se tratar, esta mulher conseguiu engravidar, apesar de ter tido uma única gestação.

1. Descreva a lesão observada no material obtido por curetagem uterina.

Observamos um aumento do número e do tamanho das glândulas endometriais, com glândulas encostadas, dilatadas e irregulares e com estratificação epitelial (setas).



Epitélio muito proliferado

Se nós olharmos a lesão que apareceu na curetagem uterina, o que é uma curetagem uterina? É uma raspagem dentro do útero. Ela é anestesiada, faz uma dilatação do orifício cervical do cervix, coloca um instrumento que é a cureta (que parece que é uma colher) e raspa o endométrio.

Fig.4 - Material da curetagem uterina, o que tem de diferente esta imagem da do pólipio?

Muitas mais glândulas e muito menos estroma. Outra coisa que nesta foto não dá para ver muito bem (provavelmente na internet dá para ver melhor), este epitélio está muito mais proliferado e tem muitas figuras de mitose. Há uma alteração da arquitetura do endométrio, as glândulas estão muito próximas umas das outras, têm tamanhos variáveis e há muita proliferação exterior e isto é o que se chama de hiperplasia do endométrio.

A hiperplasia do endométrio pode ser classificada de 3 formas: de acordo com a arquitetura, ela é chamada de hiperplasia simples ou complexa. Complexa é quando a arquitetura é muito complexa¹, tem muitas glândulas como esta aqui; simples é como há no pólipio, são glândulas aumentadas mas mantêm a arquitetura. Depois tanto a simples como a complexa, mas principalmente a complexa, podem ter atipia citológica. Assim a hiperplasia pode ser simples sem atipia, simples com atipia, complexa com atipia, complexa sem atipia. Qual é a importância disto? A importância disto é que as hiperplasias evoluem de hiperplasia simples, para hiperplasia complexa, para hiperplasia atípica, para carcinoma do endométrio, a evolução natural.

Se vocês compararem com a lesão anterior vêem que as diferenças são estas que eu disse, ou seja: há muitas mais glândulas que aqui (fig.1 - pólipio), e aqui (fig.1) há muito estroma, aqui (fig.1) as glândulas são mais dilatadas e na hiperplasia complexa (fig.4) há mais atipia citológica (vê-se melhor no site).

Um excesso de estrogênio relativamente à progesterona, se suficientemente prolongado ou marcado, pode induzir hiperplasia endometrial, desde uma hiperplasia simples a uma complexa, e possivelmente para hiperplasia atípica. Estas três categorias representam uma continuidade relativamente ao nível e duração do excesso de estrogêneos. Não é surpreendente que com o tempo a hiperplasia endometrial possa evoluir para carcinoma do endométrio, estando o risco dependente da gravidade das alterações hiperplásticas e atípicas celulares associadas.

Hiperplasia atípica aumenta em 20-25% o risco de progressão para adenocarcinoma do endométrio.

¹ Para aqueles que pensavam que a arquitetura era simples desenganem-se..... É mesmo muito complexa!!



O cancro endometrial aparece mais frequentemente entre os 55 e os 65 anos e é muito incomum em mulheres com menos de 40 anos. Os factores de risco são:

- Obesidade
- Diabetes
- Hipertensão
- Infertilidade

2. Quais são os diagnósticos mais prováveis?

Hiperplasia complexa com atipia / adenocarcinoma.

Então esta mulher numa curetagem uterina, o diagnóstico que se faz aqui é de hiperplasia complexa com atipia, sendo que não é possível, olhando apenas para esta imagem de uma curetagem uterina vocês dizerem se ela tem lá um adenocarcinoma ou não. Isto não é muito importante nesta altura, porque uma mulher de 58 anos com diagnóstico de hiperplasia complexa atípica do endométrio, a conduta é exactamente a mesma: histerectomia. Só há uma situação que perante hiperplasia complexa atípica não se faz histerectomia: quando é em mulheres antes dos 40 anos. Mas é muito raro acontecer, se isto acontecer antes dos 40 anos vocês podem dar a opção de ela engravidar (se não tiver filhos), de engravidar antes de fazer histerectomia. Se ela não quiser engravidar ou já tiver filhos a conduta é sempre histerectomia, mesmo antes do adenocarcinoma. A hiperplasia do endométrio pode evoluir.

3. Compare com a lesão anterior (Figs. 2 e 3).

Número de glândulas e atipias epiteliais

Esta lesão que vocês vêem na curetagem tem características do aumento do número e tamanho das glândulas endometriais, com glândulas encostadas que a gente chama “back to back”, dilatadas e irregulares e com estratificação epitelial. O diagnóstico é hiperplasia complexa com atipia/adenocarcinoma não consegue captar se existe adenocarcinoma. E comparando com a lesão anterior, aqui o que existe são mais glândulas com atipia epitelial.

4. Enumere várias condições que se relacionem com o aparecimento desta lesão.

Estimulação estrogénica prolongada e aumento na produção de estrogénio (ex: menopausa, síndrome dos ovários policísticos, tumores ováricos de células da granulosa, terapia estrogénica de substituição...).

O que é que vocês acham de isto estar relacionado com o facto desta mulher ser obesa? Qual é a relação entre hiperplasia endometrial e obesidade? Hiperestrogenismo, de novo. Vocês sabem que o estrogénio é sintetizado na gordura periférica, e também é acumulado na gordura periférica. Nas mulheres obesas, há libertação lenta de estrogénio e há maior índice de estrogénio, portanto a obesidade é um factor de risco para o cancro do endométrio.

Além disso quais são outras condições que favorecem o aparecimento da hiperplasia e do cancro do endométrio? Já vimos obesidade, que mais? Os ovários policísticos e um tumor que produz estrogénios, tumores ováricos de células da granulosa.

Quando é que se usa esta terapêutica estrogénica de substituição? Na menopausa. Esta terapêutica hormonal de substituição na menopausa aumenta o risco de hiperplasia e de carcinoma do endométrio. E os contraceptivos orais? Acham que aumenta o risco de hiperplasia do endométrio? Os só de estrogénio, mas estes já não existem mais². Então os contraceptivos orais não aumentam o risco de cancro do endométrio e, pelo contrário, diminuem o risco de cancro do ovário.

²A terapêutica de estrogénios sem contraposição com progestativos é um factor de risco para hiperplasia e carcinoma do endométrio, o que levou a que algumas drogas que estavam a ser utilizadas como terapêutica hormonal de substituição tivessem de ser retiradas do mercado, já que na sequência do seu uso surgiu um “surto” de carcinomas do endométrio.

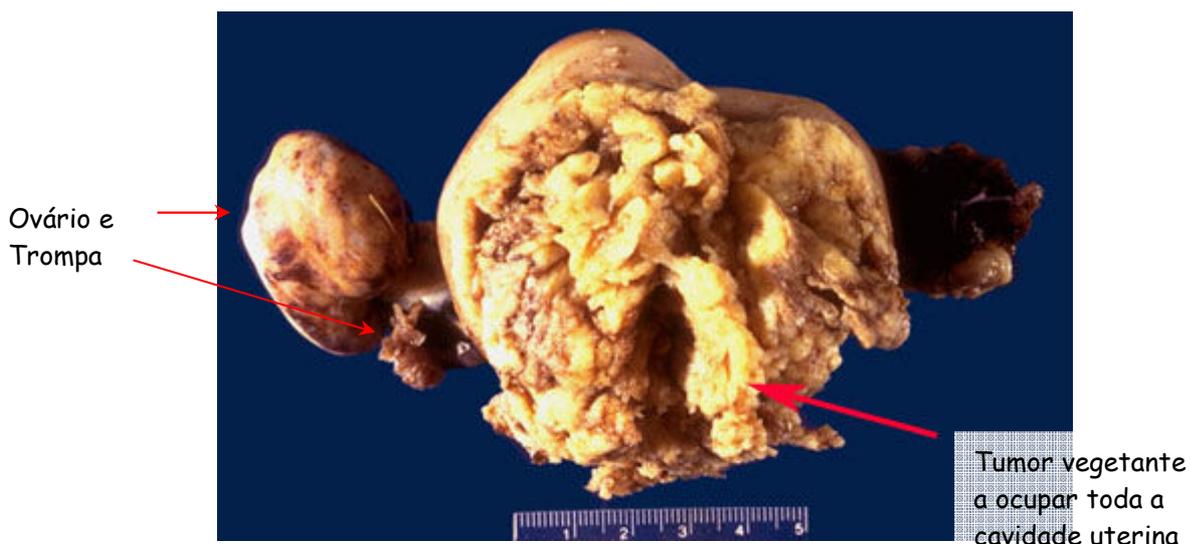
Vocês já ouviram falar de uma droga chamada tamoxifeno? Para que é que serve? É um anti-estrogénico que serve para o cancro da mama. E se eu vos disser que o tamoxifeno também aumenta o risco de hiperplasia e de cancro do endométrio? Como é que vocês explicam isto? O tamoxifeno na mama tem uma acção anti-estrogénica, e no endométrio tem uma acção pró-estrogénica. Portanto, é uma droga que tem uma acção diferente de acordo com os tecidos do corpo. Por exemplo, no osso o tamoxifeno é pró-estrogénico. Portanto a mulher que toma tamoxifeno tem menos osteoporose. Mas porquê? Ele é um agonista parcial dos receptores dos estrogénios, mas porque é que tem acções diferentes? Porque é que na mama ele não faz crescer o cancro, faz parar? Os receptores são diferentes. Então, na mama quem predomina são os receptores do tipo alfa, e no endométrio e no osso do tipo beta. Por isso podemos apresentar nesta lista que o uso de tamoxifeno aumenta o risco de hiperplasia e de cancro do endométrio.

Aula desgravada antiga:

Factores de risco que predis põem para o desenvolvimento de hiperplasia e carcinoma do endométrio:

- Obesidade (associa-se a um risco aumentado);
- As mulheres que são nulíparas (nunca tiveram filhos) têm um maior risco em relação às multíparas – nuliparidade → risco aumentado
- Menopausa tardia
- Menarca muito precoce (o que está implícito nesta situação é que as mulheres que têm maior risco são sujeitas a um maior período de exposição a estrogénios, sem oposição de progesterona e daí se associar a hiperestrogenismo ao risco aumentado de carcinoma.
- Diabetes mellitus
- Terapêutica de estrogénio sem contraposição com progestativos,
- Terapêutica com tamoxifeno;
- Uso de contraceptivos orais sequenciais quando não eram bem balanceados com os estrogénios (os contraceptivos actuais estão associados a um risco muito mais baixo de carcinomas de endométrio).

Posteriormente a doente foi submetida a histerectomia ([Fig. 5](#)). Descreva a lesão indicada pela seta.



Legenda da imagem: Adenocarcinoma do endométrio. Massas irregulares de tumor branco são visíveis na superfície do útero, que foi aberto anteriormente. O colo está na parte inferior da imagem. No exame físico, este útero aumentado era sem dúvida palpável. Uma neoplasia deste tipo apresenta-se muitas vezes com hemorragias anormais.

Devido àquele diagnóstico (hiperplasia endometrial complexa com atipia), a doente foi hysterectomizada. E aqui está a peça de hysterectomia, aqui estão os ovários e as trompas. Como é que vocês descrevem esta lesão que encontram aqui e que está marcada com a seta? É um tumor grande vegetante localizado na cavidade uterina, cresce e ocupa praticamente toda a cavidade uterina.

5. Qual é o diagnóstico mais provável?

Adenocarcinoma do endométrio

O diagnóstico mais provável para esta massa é um adenocarcinoma do endométrio. Os tumores mais comuns do endométrio são epiteliais, derivados do epitélio, e os tumores derivados do epitélio são carcinomas ... e como o endométrio é um epitélio glandular é um adenocarcinoma.

A primeira indicação clínica de carcinoma do endométrio é normalmente leucorreia marcada e hemorragias irregulares, o que levanta “uma bandeira vermelha” numa mulher na pós-menopausa. *(Ou seja, o primeiro sinal de suspeição é hemorragia numa mulher pós-menopausa, é um sinal de alarme)*. Estes sinais reflectem erosão e ulceração da superfície endometrial. À medida que progride, o útero pode estar aumentado conseguindo ser palpado, e eventualmente fixa-se às estruturas que o rodeiam por extensão da neoplasia para além do útero. Felizmente, estas neoplasias metastizam tarde, mas a disseminação ocorre eventualmente, com envolvimento dos nódulos linfáticos regionais e de locais mais distantes.

Nos EUA e em muitos outros países ocidentais, o carcinoma do endométrio é a causa mais frequente de cancro no tracto genital feminino³. Há alguns anos atrás era muito menos comum do que o cancro do colo, mas a detecção precoce do CIN por exames citológicos periódicos e o seu tratamento apropriado diminuíram dramaticamente a incidência do cancro invasivo do colo.

O cancro do endométrio aparece mais frequentemente entre os 55 e 65 anos e é muito incomum antes dos 40. Já foram definidos alguns factores de risco: obesidade, diabetes, hipertensão e infertilidade (as mulheres tendem a ser solteiras e nulíparas, tendo muitas vezes ciclos não-ovulatórios).

6. Que dois subtipos conhece e, em que se diferenciam?

Tipo I (80-85%) = estrogénio-dependente e frequentemente associados a hiperplasia atípica e em mulheres mais jovens

Tipo II (10-15%) acontece em mulheres de idade mais avançada, tem pior prognóstico e são o tipo de células claras ou papilar seroso.

Existem 2 subtipos do adenocarcinoma do endométrio, e são distintos em relação aos factores de risco, em relação ao tipo histológico, e em relação ao prognóstico. O que nós falamos até agora foi o tipo I, que também se chama adenocarcinoma endometrióide. Este é aquele adenocarcinoma que é precedido por hiperplasia, e que está relacionado com o hiperestrogenismo. É a grande maioria, 80 a 85% dos adenocarcinomas do endométrio são estes do tipo I. Os do tipo II (papilar seroso ou células claras) não tem nada a ver com hiperestrogenismo, não são precedidos por hiperplasia e são muito mais agressivos.

Alguns dos factores de risco referidos acima apontam para uma estimulação aumentada por estrogénios, tendo já sido reconhecido que uma terapia prolongada de substituição de estrogénio, dependendo da duração e da dose, aumenta o risco desta forma de cancro, tal como os tumores do ovário que secretam estrogénio. Muitos destes factores de risco são os mesmos da hiperplasia

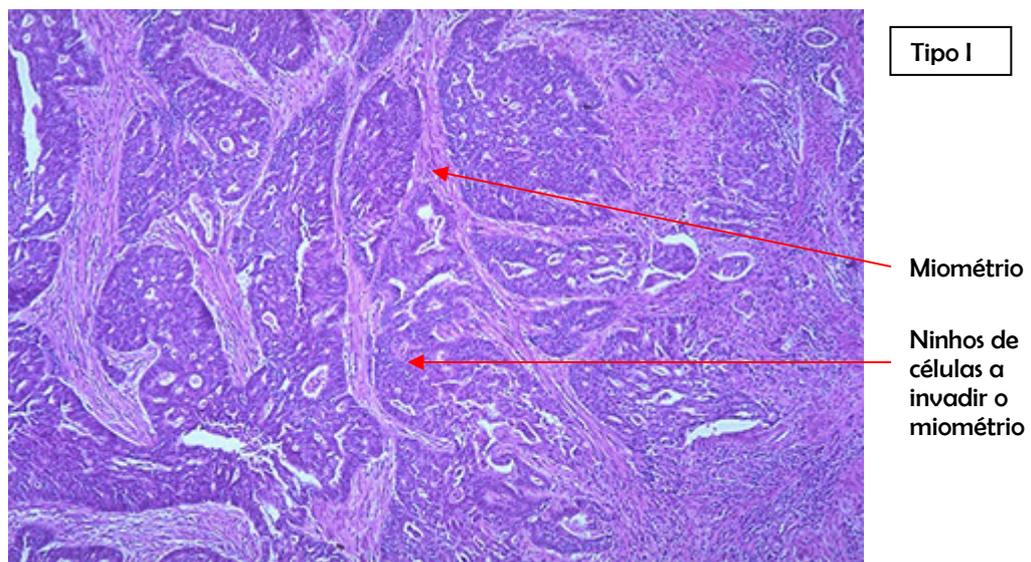
³ Isto porque nestes países não há uma alta prevalência e/ou incidência de infecções por HPV (que é o grande factor etiológico responsável pelo carcinoma do colo do útero). Nos países pouco desenvolvidos, onde há uma grande incidência de infecção por HPV e não há grandes programas de rastreio para detecção de neoplasia, o carcinoma do colo do útero é o mais frequente. *2º a aula desgravada de 2003, em Portugal os dados não são muito fiáveis, mas estaremos algures pelo meio.*

endometrial, e o carcinoma endometrial frequentemente surge numa mulher com história de hiperplasia endometrial. Estes tumores são chamados carcinomas endometrióides (**tipo I**), pela sua semelhança com as glândulas endometriais normais. Da mesma maneira, o carcinoma da mama ocorre em mulheres com cancro do endométrio (e vice versa) mais frequentemente do que devido apenas ao acaso.

No entanto, há uma percentagem significativa de neoplasias (*no livro diz 20%*) que não parecem estar associados com hiperestrogenismo ou hiperplasia pré-existente. Em média, estas neoplasias aparecem numa idade mais tardia, são menos diferenciados e têm um pior prognóstico. Este grupo de neoplasias inclui os carcinomas papilares serosos e os de células claras (**tipo II**), que têm uma aparência semelhante às suas partes correspondentes no ovário.

7. Descreva a microscopia da [Fig. 6](#) que representa a lesão anterior ([Fig. 5](#)).

Glândulas malignas (irregulares e complexas) que invadem o miométrio.



Esta é a histologia daquele tumor que viram no útero. É um adenocarcinoma do tipo I ou II? Mesmo que vocês não saibam nada de histologia, é do tipo I, se é precedido por hiperplasia e tudo. E, histologicamente, ele não é papilar seroso nem de células claras, é um adenocarcinoma endometrióide.

Qual é a diferença, por exemplo, desta imagem histológica daquela da curetagem, o que é que distingue isto (fig. 6), disto (fig. 4). Porque é que vocês aqui diziam adenocarcinoma? Porque está a invadir o miométrio (vermelho). Estes ninhos de células tumorais estão a invadir o miométrio. Isto é um tumor invasivo, é maligno. É um adenocarcinoma.

Então, o diagnóstico deste caso é um adenocarcinoma do endométrio, porque são glândulas malignas (irregulares e complexas) que invadem o miométrio.

8. Com que frequência a hiperplasia complexa atípica evolui para cancro endometrial?

Aproximadamente 25%

9. Que sabe sobre genética molecular da hiperplasia endometrial e do carcinoma do endométrio?

Inativação do PTEN (63% das hiperplasias atípicas e 50-80% dos carcinomas endometriais).

Mutação do P53 no subtipo II

Quais são os genes que estão alterados no carcinoma do endométrio? O PTEN, MLH1, MSH2 que são genes que estão envolvidos e que quando estão mutados dão instabilidade de microssatélites. E mais o p53.

O que é que faz o PTEN? Qual é a função da proteína codificada pelo PTEN? “é um gene oncosupressor” Está bem, mas o que é que faz a proteína? Qual é a função dentro da célula do PTEN? *Alunos dão palpites...* Não... isso é outra coisa. Isso é o PNET. Não tem nada a ver com o PTEN. O que é que faz o PTEN na célula normal? MSH1 e MLH2 são genes que reparam erros do DNA. E o PTEN o que é que faz normalmente? *aluna: "eu sei que quando ele está ausente as célula vão ficar mais sensíveis a estimulação de outros genes..."* Mas por exemplo, o que faz o PTEN na sua célula da pele? É uma fosfatase, desfosforila. Portanto, normalmente quando há um estímulo, por exemplo, um factor de crescimento que se liga ao receptor, ou então uma cascata intracelular (fosforilações), quando aquilo termina o PTEN desfosforila e torna essa cascata inactiva. Quando o PTEN perde a função, essas cascatas ficam permanentemente fosforiladas e a célula pode crescer continuamente. E é por isso que a perda do PTEN favorece o desenvolvimento do cancro.

Portanto, 63% das hiperplasias atípicas e 50-80% dos carcinomas endometriais, principalmente nos carcinomas do tipo I, têm alterações do PTEN. As alterações do p53, principalmente mutações, são encontradas nos carcinomas papilares serosos ou de células claras, são mais do tipo II. E as alterações do gene que regula instabilidade microsatélite também são mais encontradas no carcinoma do tipo I. E vocês sabem que doentes que têm uma mutação germinativa nesse gene têm um síndrome que se chama Síndrome de Lynch que dá carcinomas do cólon não poliposos e dá também carcinomas do endométrio.

Esta parte não vinha muito explícita no livro... o texto que vem a seguir foi tirado de um artigo (1º parágrafo) e depois da aula desgravada de 2003, estando, portanto, sujeito a erros ☹. O que é dito sobre o PTEN foi retirado do livro.

Os carcinomas do tipo I frequentemente apresentam mutações de genes de reparação do DNA (MLH1, MSH2, MSH6), PTEN, k-ras e beta-catenina, enquanto que os carcinomas do tipo II são caracterizados por aneuploidia, mutações da p53 e amplificação her2/ neu.

As alterações genéticas do endométrio podem ser hereditárias ou adquiridas.

Nas hereditárias, os carcinomas do endométrio do tipo I estão associadas ao síndrome de Lynch (S. de Lynch especificamente do tipo II).

Está associado a instabilidade de microsatélites que tem uma relação causa-efeito com os genes de reparação do ADN:

- MSH2
- MLH1

Dentro dos oncogenes e dos genes supressores tumorais:

- Her-2/neu ocorre em poucos casos em carcinomas de tipo II e sabe-se que tem um significado de prognóstico por amplificação ou sobreexpressão
- O K-ras tanto pode ocorrer por mutação em carcinomas de tipo I ou II, nunca se encontrou uma associação com prognóstico e curiosamente encontraram-se mutações do K-ras numa hiperplasia o que significa que a ter alguma importância será nas fases iniciais, nas fases precoces do carcinoma.

Dos genes supressores tumorais:

- TP53 está alterada por mutação nos adenocarcinomas do tipo II ou nas fases tardias dos de tipo I, o que significa que neste último caso essas mutações serão alterações importantes nessa progressão;
- O PTEN. Um factor chave no desenvolvimento de hiperplasia endometrial e neoplasias relacionadas é a inactivação do gene supressor tumoral PTEN, através de deleção e /ou inactivação. Este gene codifica uma fosfatase com especificidade dual lipídica e proteica. A sua função mais importante é como uma fosfatase lipídica que bloqueia a fosforilação do Akt na via P13K. Os estrogénios normalmente aumentam a

produção de proteínas PTEN pela glândula endometrial nativa, as quais são constantemente expressas durante a fase proliferativa, mas ausentes na fase secretora. Na ausência de PTEN, as células endometriais tornam-se mais sensíveis à estimulação por estrogénios, e isto pode ser essencial para o desenvolvimento de hiperplasias endometriais pré-malignas e em 50 a 80% dos carcinomas endometriais. Note-se que a perda do PTEN foi documentada em algumas glândulas endometriais aparentemente normais de 43% mulheres pré-menopausa. Esta observação sugere que a perda da expressão do PTEN possa ser um passo precoce na carcinogénese endometrial.

Alterações genéticas:

Hereditárias	Classe	Alteração	Frequência
MSH2	Reparação do DNA	Mutação	Rara
MLH1	Reparação do DNA	Mutação	Rara

Oncogenes esporádicos	Classe	Alteração
Her-2/neu	Tirosina-cinase	Amplificação/overexpression
c-jun	Tirosina-cinase	Amplificação/overexpression
k-ras	Proteínas G	Mutação
c-myc	Factores de transcrição	Amplificação/overexpression

Genes supressores tumorais	Classe	Alteração
P53	Factores de transcrição	Mutação/overexpression
PTEN	Tirosina-fosfatase	Delecção/inactivação

*****e agora de volta à desgravada*****

Staging of endometrial adenocarcinoma is as follows:

Stage I - Carcinoma is confined to the corpus uteri itself.

Stage II - Carcinoma has involved the corpus and the cervix.

Stage III - Carcinoma has extended outside the uterus but not outside the true pelvis.

Stage IV - Carcinoma has extended outside the true pelvis or has obviously involved the mucosa of the bladder or the rectum.

Cases in various stages can also be subgrouped with reference to histologic type of adenocarcinoma as follows:

G1: Well differentiated adenocarcinoma

G2: Differentiated adenocarcinoma with partly solid (less than 50%) areas

G3: Predominantly solid or entirely undifferentiated carcinoma serous and clear cell

carcinomas are automatically classified as grade 3

O factor prognóstico mais importante do cancro endometrial é o estadiamento - *você pode medir as chances* de sobrevivência da doença, estão directamente relacionadas com o estadio em que se diagnostica o cancro do endométrio.

Então cancro do estadio I do endométrio é aquele que é confinado ao corpo do útero, não invade o colo.

O estadio 2 envolve o corpo e o cervix (o colo do útero).

Estadio 3 o carcinoma está fora do útero mas ainda se mantém dentro da pelve. Por exemplo, quando ele invade a parede posterior da vagina, é um carcinoma de estadio 3. Saiu do útero mas ainda está dentro da pelve.

Uma exceção é o aparecimento sincrónico de tumores endometrióides no útero e no ovário. Este cenário muitas vezes significa 2 neoplasias primárias separadas e não uma doença no estadio 3, tendo um diagnóstico favorável.

O carcinoma que sai para fora da pelve, por exemplo metástases, cancros retroperitoneais, do pulmão, do cérebro, do fígado, é estadio 4. Quando invade a bexiga ou o recto também já é considerado estadio 4 e o prognóstico é muito mau.

Também os carcinomas do endométrio são classificados de acordo com o grau de diferenciação.

O grau 1 é o adenocarcinoma bem diferenciado.

O grau 2 é o adenocarcinoma diferenciado mas que tem menos de 50% de tumor com partes sólidas.

O grau 3 aquele que tem mais de 50% do tumor com áreas sólidas.

Os carcinomas papilares serosos e os de células claras não são graduados.

Além disso, todos os carcinomas serosos ou de células claras, automaticamente são classificados como grau 1(?) e por essa razão, como vocês viram antes, esses adenocarcinomas têm pior prognóstico.

Com terapia, os carcinomas no estadio 1 estão associados com uma taxa de sobrevivência de 90% aos 5 anos; esta taxa baixa para 30% a 50% no estadio 2 e para menos de 20% nos estádios 3 e 4. O prognóstico para os carcinomas papilares serosos está fortemente dependente da extensão do tumor, como determinado pelo estadiamento operativo com citologia peritoneal. Isto é crítico, visto que mesmo carcinomas serosos muito pequenos ou superficiais podem mesmo assim disseminar-se para a cavidade peritoneal para a trompa de Falópio.

Alguma pergunta sobre o endométrio? Não?

Silêncio... tirando a bela da tosse...

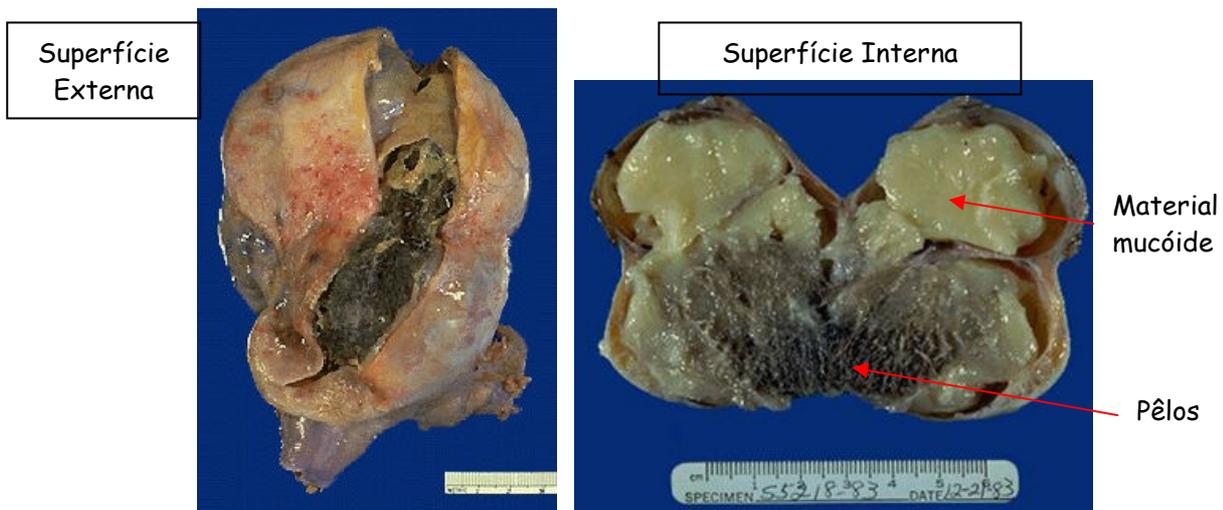
Então vamos passar para o ovário.

CASO 3

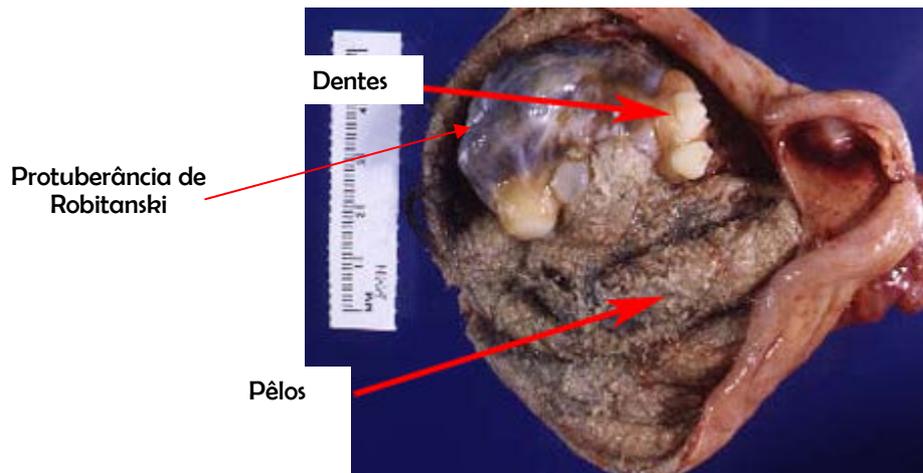
Mulher de 30 anos com tumefacção ovárica esquerda.

1. Observe as Figuras 7 e 8, descreva a lesão e diga qual é o diagnóstico mais provável.

Repita o exercício anterior na Figura 9. Acha que se trata da mesma lesão?



Tumefacção ovárica de superfície externa lisa, ao corte, é cística e contém predominantemente material sebáceo e pêlos.



Tumefacção ovárica cística contendo um nódulo protuberante com pêlos (protuberância de Robitanski) e material sebáceo e dentes.

Teratoma maduro

Como é que vocês descreveriam esta lesão (fig. 7 e 8)? Aqui vêem a superfície externa, e aqui vêem a superfície de corte. A superfície externa é lisa ou é irregular? É lisa. Tumor relativamente bem delimitado, superfície externa lisa. E na superfície de corte o que é que se observa? Este material meio mucóide aqui? E isso aqui o que é? Pêlo. Então qual o diagnóstico mais provável? Teratoma maduro do ovário.

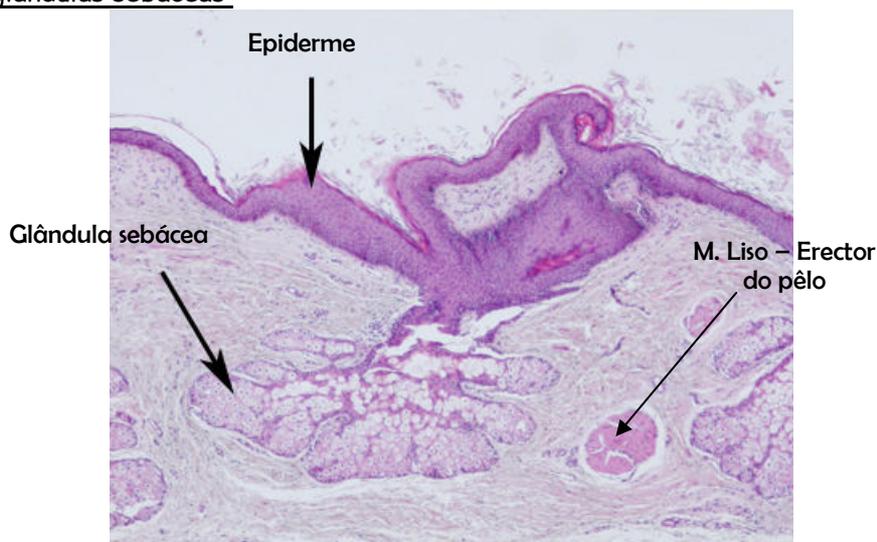
E esta lesão aqui (fig 9)? Vocês acham que é a mesma lesão anterior? O que é diferente do anterior? Tem uma área sólida aqui dentro, uma protuberância sólida chamada de Robitanski e aqui têm 3 dentes. E isso aqui o que é?! Pêlo e aqui a protuberância de Robitanski.

2. Que tipo de estruturas estão assinaladas com as setas?

Dentes e pêlos

3. A [fig. 10](#) documenta a histologia do tumor. Que tipo de tecidos estão indicados com as setas?

Epiderme e glândulas sebáceas



Esta figura mostra a histologia do tumor, por exemplo, mostra o quê? Pele! Pele não, o que é?! Epiderme! Sim é a epiderme e isto aqui? Glândula sebácea e isto aqui? Tecido conjuntivo, glândula sebácea, epiderme e isto aqui? Musculo! É o músculo liso que faz parte do *aparato* da glândula sebácea, o chamado músculo erector do pêlo!

4. Qual é o diagnóstico mais provável e que outros tecidos podem aparecer neste tumor?
Qualquer tecido maduro pode aparecer incluindo cartilagem, osso, epitélio do tracto GI, tecido adiposo, tecido encefálico.

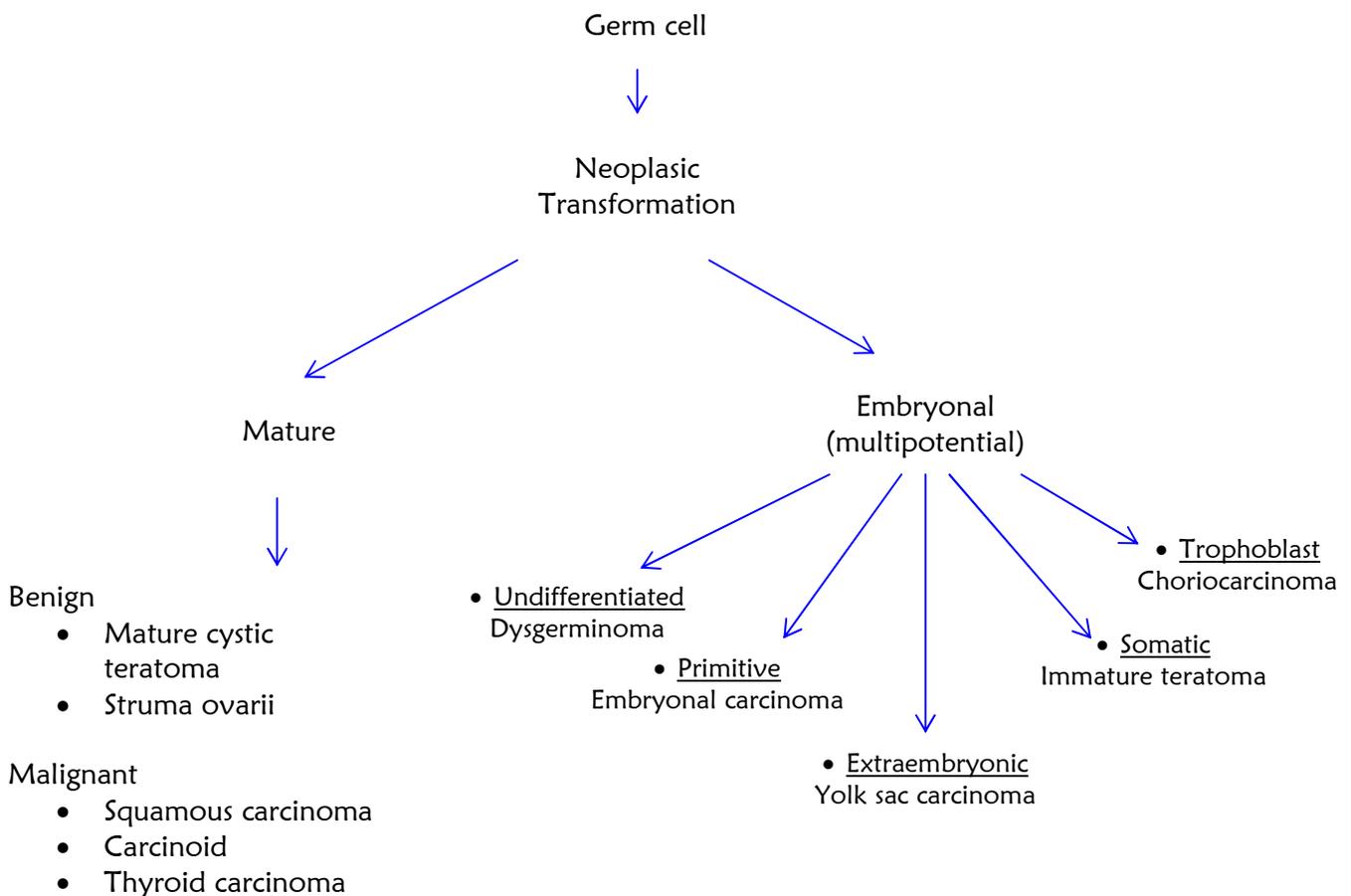
Também é um teratoma cístico maduro! E que outros tecidos podem aparecer? Cartilagem, osso, tiróide, cérebro, nervos. A gente disse que para ser um teratoma genericamente tem de ter elementos derivados dos três folhetos embrionários. Dêem exemplos de um tecido de cada folheto? Pele da ectoderme, músculo da mesoderme e epitélio intestinal ou respiratório da endoderme.

5. Em que categorias podemos dividir esta neoplasia?

Teratomas maduros (benignos), Teratomas imaturos (malignos) e monodérmicos.

Os teratomas podem ser de três tipos. Quais são os dois grandes tipos de teratoma? Maduro e imaturo. Em geral o maduro é benigno e o imaturo é maligno. E os teratomas fazem parte de que grande grupo citológico global?? Células germinativas.

E o teratoma monodérmico? É um teratoma que só tem um tecido especializado e o mais comum é tiróide. Dá uma lesão que se chama *struma ovarii*. Este é um teratoma só constituído por tiróide e muitas vezes este tecido tiroideu é funcionante logo algumas vezes uma mulher com teratoma desse tipo vem ao médico porque tem um quadro de hipertireoidismo; uma doença do tipo da de Graves. Vocês podem examinar a tiróide e está completamente normal só que as hormonas estão todas aumentadas (T3 e T4). A primeira coisa a fazer é uma ecografia ao ovário para ver se tem alguma coisa que demonstra ser teratoma produtor de T3 e T4. É o mais comum dos monodérmicos.



6. Dentro dos tumores do ovário como classificamos a lesão?

Teratomas maduros são neoplasias benignas. Pertencem ao grupo de células germinativas e que derivam mais frequentemente das células totipotenciais com diferenciação ectodérmica. Tecidos com diferenciação de meso e/ou endoderme também podem ser observados.

Esta é a classificação dos tumores de células germinativas dos ovários. Onde estão localizadas as células germinativas do ovário? Nos testículos estão dentro dos tubos seminíferos e nos ovários? No estroma, no epitélio? Onde? A histologia já foi com o caraças ☺ nada??? Estão nas paredes dos folículos! Estas células da parede dos folículos sofrem uma transformação neoplásica madura, embrionário ou imatura. Quando é madura dá origem a um teratoma cístico maduro. Quando é embrionário ele é multipotencial(??)(cofcof) e dá origem a vários tipos de tumores, por exemplo, quando esta transformação neoplásica ocorre numa célula germinativa numa fase muito precoce onde elas não diferenciam para nada, ela vai dar origem a um tumor do ovário chamado disgerminoma que é idêntico ao seminoma do testículo. Quando é uma célula embrionária num estado muito primitivo dão origem ao tumor da própria célula embrionária, chamado carcinoma embrionário.

Quando as células embrionárias dão origem a tecidos somáticos dão origem ao teratoma imaturo. Qual é a diferença entre o teratoma imaturo do maduro histologicamente? Tem tecido neuroblástico em vez de ter tecido do sistema nervoso central. Tem tecido nefroblástico em vez de ter rim maduro. São tecidos embrionários. E por isso é que eles são muito agressivos. Dão metástases e invadem como os tecidos embrionários. As células germinativas embrionárias também se podem diferenciar em estruturas extra embrionárias, como o saco vitelino, que dá origem a um carcinoma do saco vitelino ou uma placenta trofoblástica que dá origem a um coriocarcinoma.

É importante vocês saberem que dentro do teratoma maduro pode aparecer uma neoplasia maligna (AGRADEÇO AS MENINAS QUE TOSSEM PARA TOMAREM UM ANTIBIOTICO ANTES DOS SEMINARIOS) ou seja a pele de um teratoma maduro pode ter um carcinoma epidermóide. A tiróide de um teratoma maduro pode dar um carcinoma da tiróide. Não é um tumor embrionário mas sim uma neoplasia maligna originária dentro do teratoma maduro. Não é assim tão raro mas pode acontecer. Você pode ter um tumor na pele e o teratoma também pode ter um tumor na pele. Qual é a probabilidade disso acontecer? É muito raro, probabilidade igual a 1/3(??) Não, não é igual! Teoricamente a de um teratoma é maior, mas não é muito frequente! Em geral tumores germinativos em crianças são malignos e em adultos são benignos! Ter um tumor ovárico de células embrionárias numa mulher de 25-30 anos, em geral são teratomas maduros. Quando é uma criança de 5-6 anos são todos malignos.

CASO 4

Mulher de 64 anos com tumor ovárico bilateral

1. O tumor tornou impossível a distinção do ovário (Fig. 11). Que indicam as setas?

Área cística com papilas e área sólida do tumor



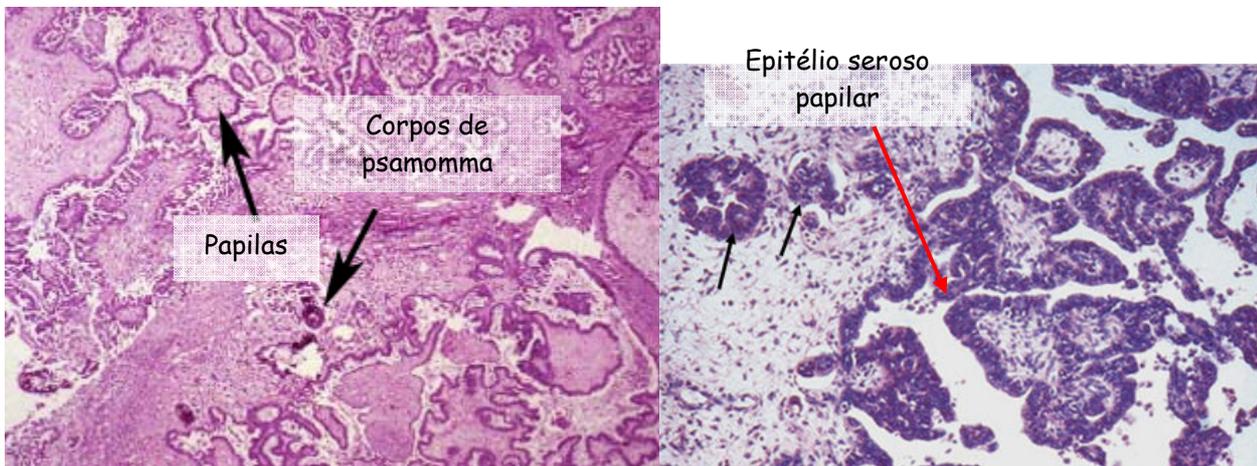
Como é que vocês descrevem estas duas áreas? O que é que elas têm de diferente? Esta é mais irregular, está mais avermelhada, e é uma área cística com pequenas vegetações dentro. Aqui é uma área sólida.

Vocês acham que isto é um tumor benigno ou maligno? Maligno. É infiltrativo, não está confinado a um espaço. Além disso é muito heterogêneo, tem áreas sólidas e císticas.

E este é um tumor derivado do epitélio do ovário. Onde é que o ovário tem epitélio? Nos folículos são células germinativas! O epitélio situa-se na cápsula do ovário. Epitélio seroso, que é o mesmo que da origem ao mesotélio. Os tumores do epitélio do ovário são os mais frequentes. São os tumores malignos mais frequentes.

2. Descreva as Figuras 12 e 13. Que indicam as setas?

Estruturas papilares complexas, estratificação das células epiteliais e corpos de psamomma.



Aqui é a histologia do tumor? Para onde apontam estas duas setas aqui?

Como é que vocês descrevem isso aqui? Aqui é uma papila, revestida por material seroso; aqui são aquelas papilas que vimos na macroscopia; mas aqui não é um vaso, é uma calcificação – são corpos psamomatosos. Aqui vocês vêem as papilas com o tal epitélio seroso; estas papilas são complexas e há múltiplas camadas de epitélio.

3. Qual é o diagnóstico mais provável?

Cistoadenocarcinoma seroso

As neoplasias malignas que derivam do epitélio de superfície do ovário, como é epitélio, chamam-se carcinomas, como a maior parte delas têm áreas císticas chamam-se cistoadenocarcinomas.

A contrapartida benigna chama-se cistoadenoma. Tanto o cistoadenoma, como o cistoadenocarcinoma do ovário, os mais frequentes são os serosos, quando o epitélio é seroso, parecido com o da trompa; mucinoso, quando o epitélio produz muco, parecido com o do endocérvix; ou endometrióide, quando é parecido com o endométrio. Portanto há cistoadenoma seroso, mucinoso ou endometrióide; e há cistoadenocarcinoma seroso, mucinoso ou endometrióide.

4. Dentro dos tumores do ovário como classificamos a lesão?

Tumores da superfície ovárica (epiteliais/estromais).

Estes tumores são derivados da superfície do ovário.

5. Em que categorias podemos dividir esta lesão? Quais são as diferenças entre elas?

Benignos - superfície externa lisa, sem espessamento epitelial ou pequenas projecções papilares.

Borderline - aumento do número e complexidade das papilas mas sem invasão do estroma.

Malignos - nodularidade da cápsula, irregularidade da massa tumoral e áreas sólidas e invasão do estroma.

Tanto os tumores serosos, mucinosos ou endometrióides, todos eles são classificados em três categorias: benignos, borderline ou malignos. Os benignos têm a superfície externa lisa, não têm projecções papilares para fora do tumor, só têm para dentro, e não invadem; os malignos são irregulares, têm projecções papilíferas para fora e para dentro do tumor, e invadem; os borderline têm

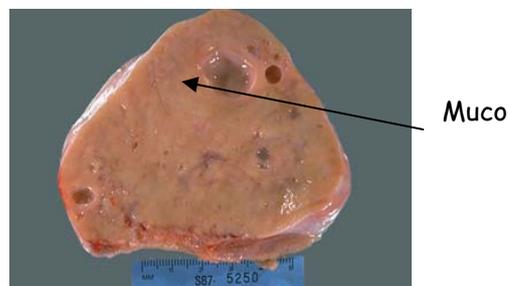
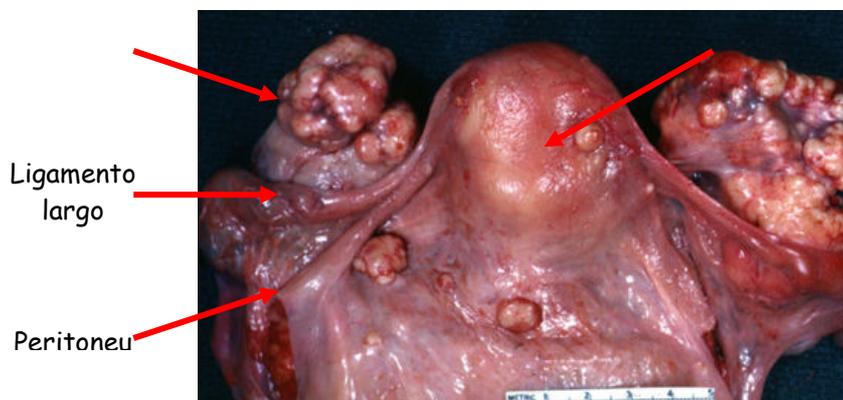
aumento do número e complexidade das papilas, mas não invadem o estroma. A diferença do borderline para o maligno é que o borderline não invade o estroma. Nos benignos, quando vocês tiram num dia, no dia seguinte está curado; nos malignos, no geral faz-se cirurgia e depois quimioterapia; nos borderline faz-se só cirurgia. Porque é que vocês acham que existe esta categoria “borderline”? 20% deles recidivam depois da cirurgia, recidivam na cavidade abdominal, portanto podem ter um comportamento maligno. Não tratamos todos como malignos porque 80% não vão ter esse comportamento. Se houver recidiva vai ter que ser tratado como maligno.

CASO 5

Mulher de 38 anos de idade com massas ováricas bilaterais

1. Descreva as Figuras 14 e 15.

Massas ováricas multinodulares bilaterais. Ao corte, sólidas e carnudas e acastanhadas com área de produção de muco.



É uma mulher de 38 anos que tem múltiplos nódulos bilaterais nos ovários. Qual o diagnóstico mais provável? Metástases. Porquê? Porque tem nódulos bilaterais nos ovários, mas também na serosa da parede do útero. Que estrutura é esta aqui? É o peritoneu. Esta região chama-se “paraménio”: é a zona do peritoneu que está ao lado do útero. Então, há nódulos bilaterais nos ovários, nódulos na parede do útero, e nódulos no paraménio.

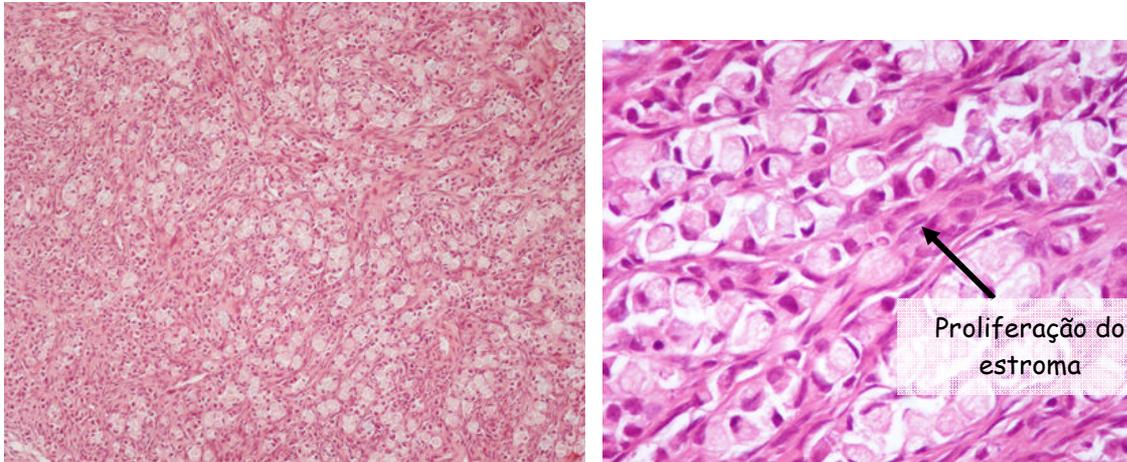
Este é o corte de um daqueles nódulos. Podem descrever isto assim: massas ováricas multinodulares bilaterais, ao corte são sólidas, carnudas e acastanhadas com áreas de produção de muco.

2. Qual é o diagnóstico mais provável?

Tumor metastático.

3. As Figuras 16 e 17 documentam a histologia do tumor. Que observamos?

As características típicas do carcinoma gástrico metastático (Tumor de Krukenberg), células em anel de sinete num estroma fibroso.



O que é que chama a atenção nesta histologia? Há muitas células em anel de sinete. E há progressão do estroma ovárico. Qual será o tumor primário? Provavelmente do estômago. Só que aqui há uma coisa curiosa, (o mais provável é que o tumor primário esteja localizado no estômago – é o chamado tumor de Krukenberg) Esta metástase induz proliferação do estroma do ovário. Quais são as células que existem no estroma do ovário? O que é que produzem as células do estroma do ovário? Que hormona produzem? Testosterona e androgénios. Vejam que esta mulher tem um tumor no estômago com metástases no ovário, e as queixas que levou ao médico foram sinais de virilização. Quando uma mulher tem sinais de virilização (bigode, voz engrossa, músculos aumentam) vocês têm que investigar patologia no ovário: pode ser um tumor do estroma ovárico, pode ser uma metástase no ovário que induziu proliferação das células do estroma (que é este caso), ou um tumor da suprarrenal (também produz androgénios, logo também dá virilização).

4. Que outros tumores metastizam frequentemente no ovário?

Cólon, estômago, mama e endométrio, assim como linfomas e leucemias.

Então esta histologia mostra a característica específica do carcinoma gástrico metastático: células em anel de sinete no estroma (que é o chamado tumor de Krukenberg). Há outros tumores que dão metástases para o ovário, por exemplo o cólon, da mama, do endométrio, e também os linfomas e leucemias.

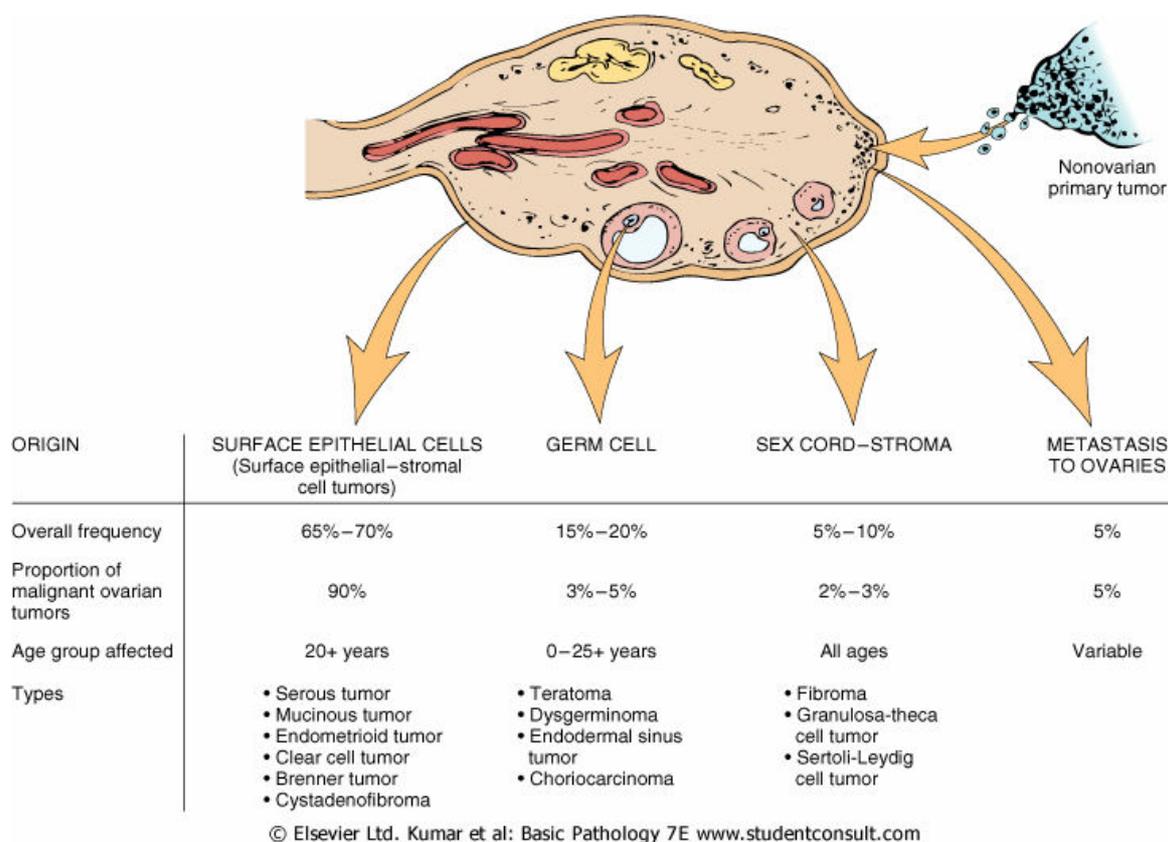


Figure 19-16 Derivation of various ovarian neoplasms and some data on their frequency and age distribution.

Este quadro, que vocês têm no Robbins, faz um sumário dos tumores do ovário. 65-70% dos tumores do ovário são do epitélio de superfície, que representam 90% dos tumores malignos do ovário; afectam a faixa etária acima dos 20 anos de idade; e podem ser serosos, mucinosos, endometrióides, de células claras, tumor de Brenner... Tumor de Brenner, que tipo de epitélio tem este tumor? Epitélio de transição, logo bexiga.

Os tumores da linha germinativa representam 15-20% dos tumores do ovário, mas só 3-5% dos tumores malignos; acontecem em crianças e depois dos 25 anos. São o teratoma, o disgerminoma, o tumor do seio endodérmico, e o coriocarcinoma.

Os tumores dos cordões sexuais são os tais do estroma; representam 5-10% dos tumores do ovário, 2-3% dos malignos; atingem todas as faixas etárias... Então o tumor de células granulosas produz o quê? Estrogénio (é um tumor benigno). E os tumores de Sertoli-Leydig produzem testosterona.

Um tumor “inventado” do estroma do ovário é o fibroma do ovário. Porque é que o fibroma é inventado? Porque às vezes uma doente com fibroma do ovário tem derrame pleural. Chama-se síndrome de Meigs: é uma doença com fibroma do ovário e derrame pleural. Têm que ter cuidado porque vocês vêm uma mulher que faz uma ecografia, tem tumor no ovário, faz um raio-x ao tórax e tem derrame pleural, qual é que é a primeira interpretação que vocês fazem? Tumor maligno do ovário com metástases no pulmão. Só para vocês saberem que às vezes esta situação do tumor do ovário é benigna (fibroma) e a doente tem derrame pleural; vocês tiram o fibroma e o derrame pleural desaparece. Se ao mesmo tempo uma mulher tem tumor ovárico e derrame pleural, significa tumor maligno com metástases, pode ser um fibroma. E a causa é síndrome de Meigs. Não se sabe a causa de derrame pleural, ou a sua fisiopatologia. Existem várias interpretações...

E finalmente as metástases são 5% de todos os tumores do ovário e como todas elas são malignas representam 5% dos tumores malignos.

Alguma dúvida??...

