



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
RESIDÊNCIA MÉDICA EM ONCOLOGIA CLÍNICA

Vinicius Freire da Silva

**Carcinoma Endometriode de Endométrio Associado
à Endometriose de Parede Abdominal**

Rio de Janeiro - RJ
2020

Vinicius Freire da Silva

**Carcinoma Endometriode de Endométrio Associado
à Endometriose de Parede Abdominal**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão
do programa de Residência Médica em
Oncologia Clínica

Orientador(a): Prof. Dr. Eduardo Paulino

Rio de Janeiro - RJ

2020

Vinicius Freire da Silva

**Carcinoma Endometriode de Endométrio Associado
à Endometriose de Parede Abdominal**

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado ao Instituto
Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a
conclusão do
programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica.

Aprovado em: ____ de ____ de 2020.

Banca examinadora:

Eduardo Paulino

Alexandre Mendonça Palladino

Rio de Janeiro - RJ

2020

RESUMO

SILVA, V. F. **Carcinoma Endometriode de Endométrio Associado à Endometriose de Parede Abdominal.** Monografia. (Residência Médica em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2020.

A endometriose é uma doença benigna que afeta geralmente mulheres em idade reprodutiva e é definida pela presença de uma glândula endometrial e estroma em funcionamento fora da cavidade uterina. A endometriose da parede abdominal ocorre principalmente após procedimentos obstétricos e ginecológicos e decorre do transplante iatrogênico de tecido endometrial na borda da ferida durante o procedimento cirúrgico. Cerca de 80% das neoplasias associadas à endometriose foram encontradas no ovário, enquanto 20% estão localizadas em locais extragonadaes, como intestino, septo retovaginal, parede abdominal, pleura e outros. Numerosos relatos estabeleceram que, dentre as neoplasias associadas à endometriose da parede abdominal o carcinoma de células claras é o mais comum (63%), seguido pelo carcinoma endometriode (22%). A queixa típica é uma massa na parede abdominal, geralmente adjacente a uma cicatriz de cirurgia anterior, com dor cíclica, correlacionada com os ciclos menstruais. A história clínica com ênfase em cirurgias ginecológicas anteriores é muito importante. Na revisão de Mihailovici *et al.*, todos os pacientes receberam ampla excisão local com histerectomia (47%), salpingooforectomia (47%) e omentectomia (25%). O tratamento adjuvante foi baseado principalmente em quimioterapia com terapia à base de platina (60%). Na maior revisão até o momento, o sistema operacional de 5 anos foi de cerca de 40% e o sistema operacional médio foi de 42 meses. Não foi possível obter nenhum resultado estatisticamente significativo, mas na análise univariada houve uma tendência a piores resultados para os pacientes com histologia de células claras, tumor maior que 8 cm e mais de 18 meses após o diagnóstico.

Palavras-chave: NEOPLASIAS DO ENDOMÉTRIO; ENDOMETRIOSE; PAREDE ABDOMINAL.

ABSTRACT

SILVA, V. F. **Endometrioid Endometrial Carcinoma Associated with Endometriosis of Abdominal Wall.** Monograph. (Medical Residency in Oncology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2020.

Endometriosis is a benign disease that usually affects women of reproductive age and is defined by the presence of an endometrial gland and stroma outside the uterine cavity. Abdominal wall endometriosis occurs mainly after obstetric and gynecological procedures and results from iatrogenic transplantation of endometrial tissue at the edge of the wound during the surgical procedure. About 80% of neoplasms associated with endometriosis were found in the ovary, while 20% were in the intestines, such as intestine, rectovaginal septum, abdominal wall, pleura and others. Numerous reports have established that, among the neoplasms associated with abdominal wall endometriosis, clear cell carcinoma is the most common (63%), followed by endometrioid carcinoma (22%). The typical complaint is a mass in the abdominal wall, usually adjacent to a scar from previous surgery, with cyclic pain, correlated with menstrual cycles. Clinical history of previous gynecological surgeries is very important. In the review by Mihailovici *et al.*, All patients received extensive local excision with hysterectomy (47%), salpingoophorectomy (47%) and omentectomy (25%). Adjuvant treatment was based mostly on chemotherapy with platinum-based therapy (60%). In the biggest revision to date, the 5-year operating system was around 40% and the average operating system was 42 months. It was not possible to obtain statistically significant results, but in the univariate analysis there was a tendency of worst results for patients with clear cell histology, tumors larger than 8 cm and more than 18 months after diagnosis.

Key-words: ENDOMETRIAL NEOPLASMS; ENDOMETRIOSIS; ABDOMINAL WALL.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	ASPECTOS PATOLÓGICOS	2
3	POTENCIAIS MECANISMOS DE TRANSFORMAÇÃO	3
4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA, ESTUDOS DE IMAGEM E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	4
5	ABORDAGEM CIRÚRGICA E TRATAMENTOS ADJUVANTES.....	5
6	PROGNÓSTICO.....	6
7	CONCLUSÃO.....	7
	REFERÊNCIAS.....	8

1 INTRODUÇÃO

A endometriose foi descrita pela primeira vez em 1860. É uma doença inflamatória benigna que afeta, geralmente, mulheres em idade reprodutiva sendo definida pela presença de uma glândula endometrial e estroma em funcionamento fora da cavidade uterina.

Embora as lesões possam ocorrer em vários locais (incluindo intestino, diafragma e cavidade pleural), elas geralmente estão localizadas na pelve (JENKINS *et al.*, 1986; GUSTOFSON *et al.*, 2006). Como a endometriose é uma doença inflamatória e dependente de estrogênio, os sintomas mais comuns são dismenorreia, dispareunia, dor crônica e infertilidade, que podem variar em intensidade de mínima a severamente debilitante (SINAI *et al.*, 2008; HICKEY *et al.*, 2014; VERCELLINI *et al.*, 2014).

A endometriose da parede abdominal ocorre principalmente após procedimentos obstétricos e ginecológicos e pode ser explicada pelo transplante iatrogênico de tecido endometrial na borda da ferida durante qualquer procedimento cirúrgico (ZHAO *et al.*, 2005). Robert Meyer fez a primeira descrição da endometriose em uma cicatriz cirúrgica em 1903. Os focos de tecido ectópico podem surgir em qualquer lugar da pele, camada subcutânea, tecido fascial ou até penetrar na cavidade peritoneal. A incidência de endometriose na cicatriz cirúrgica abdominal é de 0,03 a 1,08 após uma cirurgia pélvica. As localizações abdominais desses implantes ocorrem tipicamente após cesariana (0,03% -0,4%) ou histerectomia, embora também tenham sido relatadas em associação com episiotomia, cicatrizes de trocarte, apendicectomia e cicatrizes de reparo de hérnia (WOLF *et al.*, 1996; VAN GORP *et al.*, 2004; ZHAO *et al.*, 2005). A apresentação típica da endometriose nas cicatrizes cirúrgicas é a presença de um nódulo imóvel de desenvolvimento lento na cicatriz ou próximo a ela, com inchaço e dor durante a menstruação. A transformação maligna é muito rara (0,3 a 1%) (ZHAO *et al.*, 2005).

2 ASPECTOS PATOLÓGICOS

Em 1925, Sampson propôs 3 critérios para o diagnóstico de neoplasia maligna na endometriose: demonstração de tecidos endometriais benignos e neoplásicos no tumor; histologia compatível com a origem endometrial; e nenhum outro local primário de tumor encontrado (SAMPSON, 1925). Mais tarde, Scott introduziu um quarto critério: metaplasia entre endometriose e carcinoma (SCOTT, 1953). Em um estudo, 66% dos pacientes apresentaram coexistência de endometriose benigna com câncer (TABURIAUX *et al.*, 2015). Outro estudo de Modesitt e colaboradores mostrou a presença de " pontos de transição " em muitos desses tumores, onde uma glândula endometriótica benigna foi observada para se fundir com glândulas atípicas e abertamente malignas (MODESITT *et al.*, 2002). Esses achados apoiam a ideia de que a endometriose pode sofrer transformação maligna, em vez de simplesmente ser um diagnóstico coexistente.

Cerca de 80% das neoplasias associadas à endometriose foram encontradas no ovário, enquanto 20% estão localizadas em locais extragonadaís, como intestino, septo retovaginal, parede abdominal, pleura e outros (KRAWCZYK *et al.*, 2016). Numerosos relatos estabeleceram que as neoplasias associadas à endometriose da parede abdominal geralmente mostram histopatologia clara de células ou endometrioides, sendo o carcinoma de células claras (CCC) o mais comum (63% das pacientes), seguido pelo carcinoma endometriode (CE) (22% das pacientes) (TABURIAUX *et al.*, 2015).

3 POTENCIAIS MECANISMOS DE TRANSFORMAÇÃO

O conhecimento atual vincula a transformação maligna da endometriose a vias ou redes relacionadas à inflamação, estresse oxidativo e hiperestrogenismo. No endometrioma ovariano, a inflamação evoca altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (interleucina [IL] -1, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral- α e fator de necrose tumoral- β) que desempenham um papel vital na proliferação celular, angiogênese e produção de espécies reativas de oxigênio. Essa alteração do microambiente induz invasão tumoral e metástases. O estresse oxidativo causado pelo acúmulo de ferro livre nas lesões endometrióticas pode danificar proteínas, lipídios, DNA e a membrana celular através de inúmeras mutações ou perdas carcinogênicas do DNA. O hiperestrogenismo tem sido associado à transformação maligna de cistos endometrióticos e o microambiente proporcionado pela endometriose, com maior atividade da aromatase, facilita o acúmulo de excesso de estrogênio. Uma concentração local de estradiol na endometriose estimula a produção de ciclooxigenase-2 e prostaglandina E2, as quais estão implicadas na progressão do tumor.

Alguns eventos moleculares podem estar envolvidos na transformação, como:

- a) perda de heterozigosidade (LOH) e instabilidade genética: devido à maior prevalência de LOH em tumores malignos do que a endometriose (esse evento genético pode estar associado à transformação maligna) (ALI-FEHMI *et al.*, 2006);
- b) mutação na p53: alguns autores descobriram que a mutação na p53 foi observada na fase tardia da endometriose ou no tecido de transição adjacente ao carcinoma (NEZHAT *et al.*, 2002; BISCHOFF *et al.*, 2002);
- c) mutação do PTEN e K-ras: alguns autores mostraram alterações no PTEN em cerca de 15-20% da endometriose de transformação maligna e carcinoma ovariano endometriode e 8% da mutação K-ras no carcinoma ovariano endometriode acompanhado de endometriose (DINULESCU *et al.*, 2005; MARTINI *et al.*, 2002). Outros fatores também podem estar envolvidos, como: HNF-1B (KATO *et al.*, 2006), superexpressão de VEGF (DEL CARMEN *et al.*, 2003), interleucina e interferons (FURUYA *et al.*, 2007).

4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA, ESTUDOS DE IMAGEM E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A queixa típica é uma massa na parede abdominal, geralmente adjacente a uma cicatriz de cirurgia anterior, com dor cíclica, correlacionada com os ciclos menstruais (HENSEN *et al.*, 2006). Em uma revisão de Taburiax e colaboradores, a idade média dos pacientes foi de 47 anos e apareceu para consulta devido a uma massa na cicatriz cirúrgica (descrita em 100% dos pacientes) geralmente associada à dor cíclica ou contínua (descrita em 88% dos pacientes). O tipo histológico mais comum foi de células claras em 63% e endometrioides em 22% (TABURIAUX *et al.*, 2015). Em uma revisão sistemática, de 48 pacientes (o maior até o momento), a idade média no diagnóstico foi de 46 anos, o período médio de atraso da primeira cirurgia ao diagnóstico maligno foi de 19 anos e o diâmetro médio de 7 cm. Nesta análise, a histologia mais comum também foi a célula clara (66%) seguida pelo endometrioide (14%) (MIHAILOVICI *et al.*, 2017). Em outro artigo, com 15 anos de experiência em uma grande instituição acadêmica de Taiwan, seis pacientes com histologia celular clara foram tratados. A idade média foi de 52 anos, IMC médio de 22,6 kg / m² e a apresentação clínica foi uma massa próxima à cicatriz cirúrgica (média de 10,1 cm). Nesta revisão institucional, o tempo médio entre a cirurgia ginecológica obstétrica mais recente e o diagnóstico maligno foi de 20,2 anos (LAY *et al.*, 2019). A história clínica com ênfase em cirurgias ginecológicas anteriores é muito importante. Técnicas de imagem são muito úteis; recomenda-se o ultrassom de tecidos moles, complementado, se necessário, com aspiração da agulha por agulha fina guiada por ultrassom. Às vezes, uma ressonância magnética/tomografia computadorizada é necessária para obter informações adicionais.

O diagnóstico clínico diferencial de massas palpáveis na parede abdominal inclui hérnia, hematoma, linfadenopatia, lipoma, abscesso, cisto subcutâneo, neuroma, sarcoma de tecidos moles, tumor desmoide ou metástase (WOLF *et al.*, 1996).

5 ABORDAGENS CIRÚRGICAS E TRATAMENTOS ADJUVANTES

O manejo da transformação maligna da endometriose da parede abdominal não está bem estabelecido devido à sua taxa de incidência extremamente baixa. Na revisão de Mihailovici e colegas, todos os pacientes receberam ampla excisão local, com histerectomia em 47%, salpingooforectomia em 47% e omentectomia em 25% (MIHAILOVICI *et al.*, 2017). O tratamento adjuvante foi baseado principalmente em quimioterapia com terapia à base de platina (60%). Vinte e um pacientes (43%) também receberam radioterapia após cirurgia e quimioterapia.

No estudo de Taiwan, com 6 pacientes em 15 anos de experiência, os autores recomendam ressecção completa de tumores com cistectomia e ressecção de qualquer doença intra-abdominal macroscópica, quando possível, com ou sem dissecação de linfonodo inguinal bilateral. Após a cirurgia, eles também recomendam quimioterapia adjuvante (LAY *et al.*, 2019).

É importante notar que esses pacientes devem ser discutidos em equipe multidisciplinar com radioterapeutas e com oncologistas clínicos e ginecológicos, a fim de alcançar a melhor abordagem para cada indivíduo.

6 PROGNÓSTICO

Na maior revisão até o momento, o sistema operacional de 5 anos foi de cerca de 40% e o sistema operacional médio foi de 42 meses (MIHAILOVICI *et al.*, 2017). Não foi possível obter nenhum resultado estatisticamente significativo, mas na análise univariada houve uma tendência a piores resultados para os pacientes com histologia celular clara, tumor maior que 8 cm na histologia celular clara e mais de 18 meses após o diagnóstico. No estudo de Taburiax e colegas, a sobrevida média foi de 30 meses e concluíram que, devido ao baixo número de pacientes, não foi possível tirar conclusões (TABURIAUX *et al.*, 2015). Eles também destacaram que a transformação maligna do endometrióide ovariano geralmente afeta pacientes jovens, apresenta tumores de baixo grau e tem um prognóstico melhor do que aqueles com carcinoma de parede abdominal associado à endometriose

8 CONCLUSÃO

A paciente foi encaminhada novamente à equipe multidisciplinar e, devido ao atraso na cirurgia (3 meses entre as primeiras imagens e a cirurgia), sugeriu-se reavaliar a paciente a partir de novos exames de imagem antes da definição do melhor tratamento adjuvante. Suas novas imagens (tomografias pélvicas, abdominais e tórax) agora mostravam linfonodos bilaterais inguinais e axilares direitos (1,9 cm) suspeitos, sem outros locais de doença metastática. Foi realizada uma aspiração por agulha fina do linfonodo axilar que apresentou resultado positivo para células malignas sugestivas de origem endometrial. Como a paciente apresentava doença oligometastática sem sintomas, optou-se por tratar a paciente com acetato de megestrol 160 mg / dia.

REFERÊNCIAS

- ALI-FEHMI, R. *et al.* Patterns of Loss of Heterozygosity at 10q23.3 and Microsatellite Instability in Endometriosis, Atypical Endometriosis, and Ovarian Carcinoma Arising in Association with Endometriosis: **Int J Gynecol Pathol**, v.25, n.3, p.223–9, 2006.
- BISCHOFF, F.Z.; HEARD, M.; SIMPSON, J.L.; Somatic DNA alterations in endometriosis: high frequency of chromosome 17 and p53 loss in late-stage endometriosis. **J Reprod Immunol**. v.55, n.1–2, p.49–64, 2002.
- DEL CARMEN, M.G. *et al.* Endometriosis-associated ovarian carcinoma: Differential expression of vascular endothelial growth factor and estrogen/progesterone receptors. **Cancer**, v.98, n.8, p.1658–63, 2003.
- DINULESCU, D.M. *et al.* Role of K-ras and PTEN in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. **Nat Med**, v. 11, n.1, p.:63–70, 2005.
- FURUYA, M. *et al.* Up-regulation of CXC chemokines and their receptors: implications for proinflammatory microenvironments of ovarian carcinomas and endometriosis. **Hum Pathol**, v38, n.11, p.1676–87, 2007.
- GUSTOFSON, R.L. *et al.* Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. **Fertil Steril**, v.86, n.2, p.:298–303, 2006.
- HENSEN, J.H.J.; VAN BREDA VRIESMAN, A.C.; PUYLAERT, J.B.C.M. Abdominal Wall Endometriosis: Clinical Presentation and Imaging Features with Emphasis on Sonography. **Am J Roentgenol**, v.186, n.3, p.616–20, 2006.
- HICKEY, M.; BALLARD, K.; FARQUHAR, C. Endometriosis. **BMJ**, v.348, g.1752, 2014.
- JENKINS, S.; OLIVE, D.L.; HANEY, A.F. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. **Obstet Gynecol**, v.67, n.3, p.335–8, 1986.
- KATO, N.; SASOU, S.; MOTOYAMA, T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. **Mod Pathol**, v.19, n.1, p. 83–9, 2006.
- KRAWCZYK, N. *et al* Endometriosis-associated Malignancy. **Geburtshilfe Frauenheilkd**, v.76, n.2, p.176–81, 2016.
- LAI, Y.L. *et al.* Clear Cell Carcinoma of the Abdominal Wall as a Rare Complication of General Obstetric and Gynecologic Surgeries: 15 Years of Experience at a Large Academic Institution. **Int J Environ Res Public Health**, v.16, n. 4, p. 552, 2019.

MARTINI, M. *et al.* Possible involvement of hMLH1, p16^{INK4a} and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. **Int J Cancer**, v.102, n.4, p. 398–406, 2002.

MIHAILOVICI, A. *et al.* Endometriosis-associated malignant transformation in abdominal surgical scar: A PRISMA-compliant systematic review. **Medicine** (Baltimore), v.96, n.49, e.9136, 2017.

MODESITT, S.C. *et al.* Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. **Obstet Gynecol**, v.100, n.4, p.788–95, 2002.

NEZHAT, F. *et al.* Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. **Cancer**, v.1, n.94, n.11, p.2935–40, 2002.

SAMPSON, J.A. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. **Arch Surg**, v.10, n.1, p. 1-72, 1925.

SCOTT, R.B. Malignant changes in endometriosis. **Obstet Gynecol**, v.2, n. 3, p. 283-9, 1953.

SINAI, N. *et al.* Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. **Fertil Steril**, v.89, n.3, p.538–45, 2008

TABURIAUX, L., *et al.* Endometriosis-Associated Abdominal Wall Cancer: A Poor Prognosis? **Int J Gynecol Cancer**, v. 25, n.9, p.1633–8, 2015.

VAN GORP, T. *et al.* Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v.18, n.2, p.349–71, 2004.

VERCELLINI, P. *et al.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. **Nat Rev Endocrinol**, v.10, n.5, p.261–75, 2014.

WOLF, Y. *et al.* Endometriosis in abdominal scars: a diagnostic pitfall. **Am Surg**, v.62, n.12, p.1042–4, 1996.

ZHAO, X. *et al.* Abdominal wall endometriomas. **Int J Gynaecol Obstet**, v.90, n.3, p.218–22, 2005.