
ARTIGO DE REVISÃO

DEGENERAÇÃO MALIGNA DA ENDOMETRIOSE: REVISÃO DA LITERATURA**MALIGNANT DEGENERATION ENDOMETRIOSIS: LITERATURE REVIEW**

Elisa Simionato Alban¹
Thábata Machado Scridelli Mounzer²
Carla Vanin³
Andressa Biscaro⁴

RESUMO

Estima-se que ocorra transformação maligna em 0,3 a 1% dos casos de endometriose, sendo 75% nos ovários. Fatores hormonais, inflamação, predisposição familiar, alterações imunológicas, estresse oxidativo e fatores ambientais são apontados como possíveis fatores de carcinogênese. Estudos demonstram que pacientes com endometriose apresentam aumento do risco de câncer de ovário que pode variar de 1,3 a 1,9, podendo chegar a 2,7 naquelas com endometriose associada à infertilidade. Até o momento não existem ferramentas diagnósticas capazes de identificar quais mulheres estão sob maior risco e o instrumento diagnóstico mais promissor para avaliar a transformação maligna da endometriose parece ser a ressonância nuclear magnética. Esta revisão tem como objetivo avaliar a etiologia e possíveis causas da transformação maligna da endometriose através da realização de uma revisão da literatura.

Palavras-chave: Endometriose. Transformação maligna. Câncer de ovário.

ABSTRACT

It is estimated to occur in malignant transformation 0.3 to 1% of cases of endometriosis with 75% in the ovaries. Hormonal factors, inflammation, familial predisposition, immunological changes, oxidative stress and environmental factors are considered possible carcinogenic factors. Studies show that patients with endometriosis have an increased risk of ovarian cancer that can vary from 1.3 to 1.9, reaching 2.7 in those with endometriosis associated with infertility. So far there are no diagnostic tools able to identify which women are at highest risk and the most promising diagnostic tool for assessing the malignant transformation of endometriosis seems to be magnetic resonance. This review aims to evaluate the etiology and possible causes of malignant transformation of endometriosis by conducting a literature review.

Keywords: Endometriosis. Malignant transformation. Ovarian cancer.

¹ Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação Lato Sensu em Endoscopia Ginecológica, Laparoscopia e Histeroscopia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA. E-mail: elisaalban@hotmail.com.

² Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação Lato Sensu em Endoscopia Ginecológica, Laparoscopia e Histeroscopia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – SUPREMA.

³ Professora adjunta de Ginecologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre- UFCSPA e professora da Pós-Graduação em Endoscopia Ginecológica e Histeroscopia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora- SUPREMA.

⁴ Mestre em Saúde Materno Infantil pela Universidade Federal Fluminense, Niterói/RJ e professora de Ginecologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.



INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença comum em mulheres em idade fértil e rara antes de puberdade e após a menopausa. De etiologia ainda desconhecida, consiste na presença de endométrio responsivo a hormônios fora da cavidade endometrial.

Os sítios mais comuns da doença são ginecológicos, porém focos de endometriose podem ser encontrados em diversos tecidos extra-gonadais, como intestino, bexiga, pulmões, sistema nervoso central e eventualmente na pele.

Apesar da ocorrência rara, deve-se atentar para possibilidade de degeneração maligna de focos de endometriose, objeto de estudo desta revisão.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca de todos os artigos publicados nos últimos cinco anos no PubMed utilizando-se os descritores endometriose e transformação maligna na língua inglesa (*endometriosis and malignant transformation*).

No período acima especificado foram publicados 121 artigos, entre os quais 19 foram selecionados para esta revisão. Como a transformação maligna de focos de endometriose é de ocorrência rara, foi necessário incluir relatos de casos esporádicos e estudos não controlados.

Uma vez que definem os critérios diagnósticos de malignidade decorrentes de endometriose e por apresentarem relevância histórica, foram incluídas duas publicações fora do período acima especificado, datadas de 1925 (Sampson) e 1953 (Scott).^{1,2}

REVISÃO DA LITERATURA

Endometriose é uma doença comum, crônica e estrogênio-dependente que envolve aproximadamente 10-20% de mulheres em idade fértil, particularmente aquelas com dor pélvica e infertilidade, porém os dados podem variar devido ao grande número de casos assintomáticos ou pouco sintomáticos. Mulheres na pós-menopausa representam 2-5% de todos os casos de endometriose.³⁻⁶

É classicamente definida como a presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina.³

Separaram-se os casos em dois grandes grupos: gonadal e extra-gonadal. Os sítios gonadais mais comuns são ovários, trompas, ligamentos útero-sacros, fundo de saco de Douglas, septo reto-vaginal,



colo do útero e vagina. Já entre os extra-gonadais destacam-se o intestino (particularmente o reto-sigmóide), os pulmões, a bexiga, a pele e o sistema nervoso central.⁵

A etiologia da endometriose permanece obscura e especulam-se diversas teorias tais como refluxo do tecido endometrial através das trompas de falópio na época da menstruação (menstruação retrógrada ou teoria de *Sampson*), metaplasia celômica e disseminação vascular e linfática. No entanto, prevalece aceitação acerca da etiologia multifatorial, que inclui fatores genéticos, hormonais e imunológicos.^{3,4,6}

É considerada uma doença benigna, porém compartilha diversas características do câncer invasivo, uma vez que é capaz de invadir e danificar tecidos e promover disseminação à distância da doença.^{3,7}

Apesar de raros, são descritos casos de transformação maligna de focos de endometriose mesmo após histerectomia total com salpingo-oforectomia bilateral, motivo pelo qual, se necessária a utilização de terapia de reposição hormonal, recomenda-se uso da terapia combinada em mulheres com história pregressa da doença.⁸

Estima-se que a transformação maligna dos focos de endometriose ocorra em 0,3 a 1% dos casos, sendo 75% nos ovários, porém com possibilidade de ocorrer em qualquer local.^{5,9,10,11}

Estudos indicam que mulheres com endometriose possuem risco aumentado de desenvolver carcinoma epitelial do ovário sendo os subtipos histológicos de maior associação o carcinoma de células claras (40-55%) e o endometrióide (20-40%). Os subtipos mucinoso e seroso respondem por menos de 10% dos casos.^{3,7}

Na China, um estudo pioneiro realizado através da indução de transformação maligna de focos de endometriose em ratos observou que focos de endometriose apresentam maior susceptibilidade à transformação maligna que o tecido endometrial eutópico, uma vez que estão expostos a um microambiente inflamatório local específico capaz de estimular a proliferação celular e angiogênese, inibir a apoptose celular, produzir radicais livres que provocam danos ao DNA e mutações genéticas.¹²

O fluido peritoneal mostra níveis aumentados de mediadores pró-inflamatórios como o TNF- α , IL-1 β , IL-6, macrófagos disfuncionais e acúmulo de células T supressoras, conjunto de alterações que favorecem a inflamação crônica, promovendo a iniciação e progressão da endometriose associada ao câncer de ovário.^{3,7,13} Além disso, recentemente, Suryawanshi e colaboradores¹³, através da análise da expressão genética no tecido endometriótico, observaram que alterações na via do complemento podem ser o principal fator imunológico envolvido tanto nas lesões benignas quanto malignas da endometriose e um importante alvo de pesquisas para prevenção e tratamento da doença.

No estudo de Dong e colaboradores (2015) foi observada em pacientes com carcinoma de ovário associado à endometriose, uma superexpressão de miR-191, um subtipo de RNA capaz de



regular a expressão de gênica do TIMP3, inibidor tecidual da metaloproteinase 3 com atividade pró-apoptótica. Segundo os autores, o eixo mir-191-TIMP3 pode exercer papel fundamental na transformação maligna da endometriose uma vez que a diminuição do TIMP3 é também observada em outros tipos de câncer e acarreta um aumento da proliferação celular e invasão tissular.¹⁴

Outra alteração importante intimamente envolvida no desenvolvimento de tumores em humanos é a metilação aberrante do DNA. Vários estudos têm sido feitos na tentativa de identificar quais genes estariam envolvidos na transformação maligna dos focos de endometriose, sendo RASSF2, RUNX3, GSTZ1, CYP2A, GBGT1, NDUFS1, SPOCK2, ADAM22 e TRIM36 os nove genes mais estudados. Estudos iniciais apontam que a inativação epigenética de RASSF2 promove hipermetilação do DNA, sendo um evento precoce na transformação maligna da endometriose ovariana.¹⁰

Relatos de casos de progressão da endometriose para endometriose atípica sugerem que este pode ser um achado pré-maligno caracterizado por atipia citológica que surge devido à inflamação local ou ulceração superficial com consequente atividade regenerativa. Apesar dos fatores que predispõe à atipia ainda serem pouco compreendidos, a evolução da endometriose para endometriose atípica pode representar o primeiro passo na oncogênese, similar ao que ocorre na hiperplasia atípica de endométrio.¹⁵⁻¹⁷ Ela está presente em 23% dos casos de carcinomas endometrióides e 36% dos carcinomas de células claras.¹⁵

São critérios de malignidade decorrente de endometriose segundo Sampson e Scott: 1) presença simultânea de tecido endometrióide benigno e maligno no tumor; 2) achados histológicos compatíveis com origem endometrial; 3) ausência de outros tumores primários e 4) manifestação morfológica de um contínuo entre as células benignas e malignas.^{1,2}

O risco de câncer de ovário resultante de endometriose aumenta com a idade (13% em mulheres acima de 50 anos), predisposição genética, endometriose de longa data (acima de 10 anos) e endometriomas com diâmetro acima de 9 centímetros. Já o uso dos contraceptivos orais, a laqueadura tubárea, a histerectomia e a gravidez podem oferecer algum grau de proteção.^{4,7,15}

Apesar dos vieses relacionados aos tipos de estudos (caso-controle e coorte) e da possibilidade dos achados serem sub ou superestimados, a literatura parece consistente quanto ao fato de que as pacientes com endometriose apresentam um ligeiro aumento do risco de câncer de ovário, variando de 1,3 a 1,9 e podendo chegar a 2,7 naquelas inférteis.^{4,15}

A frequência de doença maligna extra-gonadal relaciona à endometriose segue a seguinte ordem: retovaginal (36%), colorretal (11%), bexiga (9%), vagina (7%), ligamentos pélvicos (4%), umbigo (4%), colo do útero (4%) e trompa de falópio (4%).⁹



A parede abdominal é o local extra-pélvico mais frequente de endometriose e pode resultar do implante cirúrgico de células endometriais, provavelmente após a realização de cesariana ou histerectomia. A observação de massa tumoral subcutânea de crescimento progressivo, associada à dor cíclica no período menstrual, adjacente a uma cicatriz cirúrgica, deve levantar a suspeita de transformação maligna de foco de endometriose.¹⁸ O tipo histológico mais comum na pele assim como no ovário, também é representado pelo carcinoma de células claras (71,4%), seguido pelo adenocarcinoma endometrióide (14,3%), adenocarcinoma seroso (9,5%) e carcinossarcoma (4,8%).¹¹

Casos de transformação maligna de focos de endometriose na bexiga são extremamente raros, existindo apenas 8 descritos na literatura inglesa, dos quais 7 foram submetidos à cirurgia anterior para endometriose.¹⁹

Nezjat e colaboradores⁶ recomendam sugerir àquelas mulheres com diagnóstico de endometrioma que se encontram no período peri ou pós menopausa, salpingo-ooforectomia bilateral, visando a redução do câncer epitelial do ovário. Os autores defendem ainda que, no momento da ressecção cirúrgica dos focos de endometriose em mulheres com prole constituída, independente do seu *status* hormonal, deve-se oferecer a realização de salpingectomia bilateral com intenção de eliminar a possibilidade do desenvolvimento de tumor nos casos de carcinoma seroso de alto grau e permitindo o bloqueio da via de passagem do trato genital inferior para a cavidade peritoneal, reduzindo com isso do desenvolvimento do carcinoma endometrióide ou de células claras, uma vez que impede o refluxo de endométrio e dos fatores que induzem inflamação local.^{6,16}

Câncer originado de endometriose ovariana ou extraovariana é uma categoria distinta de doença, com um perfil histológico diferente dos outros carcinomas epiteliais do ovário e possuem melhor prognóstico uma vez que raramente estão associados à linfadenopatias ou carcinomatose peritoneal. Geralmente as pacientes são 10-20 anos mais jovens que aquelas com outros subtipos de câncer epitelial do ovário e tem o diagnóstico feito mais precocemente, com melhor sobrevida global.⁹

Quanto aos exames complementares, os nódulos murais observados na ressonância nuclear magnética são o sinal mais sensível de malignidade associada à endometriose. Apesar da alta sensibilidade (97%), este achado é pouco específico (56%) podendo ocorrer em diversas situações benignas, tais como inflamação, reação decidual na gestação e uso de tamoxifeno. Cânceres que surgem em focos de endometriose extra-ovariana tipicamente se manifestam como lesões sólidas com sinal intermediário em T1 e T2 e realce após a administração endovenosa de gadolínio (quadro 01).

Até o presente momento não há nenhuma ferramenta diagnóstica capaz de identificar clinicamente quais pacientes estão sob maior risco de desenvolver carcinoma associado à endometriose.^{6,15} Porém, em pacientes com diagnóstico de endometrioma devemos considerar como sinal de alerta a ocorrência de mudança no quadro clínico como, por exemplo, evolução da dor pélvica



cíclica para dor contínua ou sangramento uterino anormal, principalmente se associado à ultrassonografia transvaginal que demonstre aumento do tamanho e/ou mudança na ecogenicidade típica do endometrioma com aparecimento de nódulos murais. Neste casos, a ressonância nuclear magnética parece o exame mais promissor para o diagnóstico da transformação maligna.⁶

CONCLUSÃO

Os dados desta revisão sugerem que pacientes com endometriose apresentam maior risco de desenvolver cânceres ginecológicos, principalmente ovarianos do subtipo histológico de células claras. Não há até o momento ferramenta diagnóstica capaz de prever quais mulheres com endometriose estão sob maior risco de transformação maligna e mais estudos precisam ser realizados com intuito de identificar a etiologia desta transformação, os fatores de risco e métodos de prevenção e diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Am J Obstet Gynecol.* 1925;9(1):111–4.
2. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstetrics and Gynecology.* 1953; 2(3):283–9.
3. Worley Jr MJ, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: A Review of Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:5367-79.
4. Zafrakas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. *Gynecology and Obstetrics* 2014;1(14):1-6.
5. Garcia-Marin JA, Pellicer-Franco EM, Soria-Aledo V, Mengual-Ballester M, Valero-Navarro G, Aguayo-Albasini JL. Malignant degeneration of rectal endometriosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(12):761-4.
6. Nezhat F, Apostol R, Mahmoud M, Daouk M. *Fertility and Sterility* 2014;102(2): 342-4.
7. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, Leiomyoma and Adenomyosis: the Risk of Gynecologic Malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5589-97
8. Bawazeer NA, Al-Jifree HM, Gari AM. Malignant transformation of persistent endometriosis after hysterectomy. *Saudi Med J.* 2014;35(11):1390-2
9. McDermott S; Oei T N, Iyer VR, Lee SI. MR Imaging of Malignancies Arising in Endometriomas and Extraovarian Endometriosis. *Radiographics.* 2012;32(3):845-63.



10. Ren F, Wang DB, Li T, Chen YH, Li Y. Identification of differentially methylated genes in the malignant transformation of ovarian endometriosis. *J Ovarian Res.* 2014;10;7:73.
11. Ijichi S, Mori T, Suganuma I, Yamamoto T, Matsushima H, Ito F et al. Clear Cell Carcinoma Arising from Cesarean Section Scar Endometriosis: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:642483.
12. Wang CT, Wang DB, Liu KR, Li Y, Sun CX, Guo CS et al. Inducing malignant transformation of endometriosis in rats by long-term sustaining hyperestrogenemia and type II diabetes. *Cancer Sci.* 2015;106(1):43-50.
13. Suryawanshi S, Huang x, Elishaev E, Budiu RA, Zhang L, Kim SH et al. Complement Pathway is Frequently Altered in Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6163-74.
14. Dong M, Yang P, Hua F. miR-191 Modulates Malignant Transformation of Endometriosis Through Regulating TIMP3. *Med Sci Monit.* 2015;21:915-20.
15. Wei JJ, William J, Bulun S. Endometriosis and Ovarian Cancer: A Review of Clinical, Pathologic, and Molecular Aspects. *Int J Gynecol Pathol.* 2011; 30(6): 553–68.
16. Tanase Y, Furukawa N; Kobayashi H, Matsumoto T. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. *Case Rep Oncol.* 2013;6:480–4.
17. Terasa T. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):924-7.
18. Sosa-Durán EE, et al. Adenocarcinoma de células claras originado de endometriosis en pared abdominal. *Cir Cir.* 2015 Aug 10. pii: S0009-7411(15)00152-8.
19. Tarumi Y, Mori T, Kusuki I, Ito F E Kitawaki J. Endometrioid adenocarcinoma arising from deep infiltrating endometriosis involving the bladder: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep.* 2015;15;13:68-70.



Quadro 01 - Critérios diagnósticos para malignidade em ovário e lesões endometrióticas extra ovarianas observados na ressonância nuclear magnética (RNM).

Malignidade em endometriose ovariana

- 1) Endometrioma com nódulo mural ou nódulos nas imagens de RNM com contraste
- 2) Endometrioma com aumento do tamanho na RNM
- 3) Endometrioma com perda de sombreado em imagens de RNM ponderadas em T2

Malignidade na endometriose extra-ovariana

- 1) Massa sólida em fundo-de-saco, assoalho pélvico, ligamentos, reto, vagina ou cúpula vaginal pós histerectomia, bexiga, cicatrizes cirúrgicas pós parto ou raiz nervosa vistas em imagens de RNM

Sinal intermediário da massa em T1 e imagens ponderadas em T2

Aumento da massa após administração de contraste endovenoso à base de gadolínio
- 2) Linfadenopatia
- 3) Lesões vistas em mulheres com diagnóstico prévio de endometriose ou quando simultaneamente observa-se uma lesão característica de endometriose e outra com características malignas ou em mulheres sem história conhecida de endometriose submetidas à cirurgia ginecológica (histerectomia, cesariana ou episiotomia)

Fonte: McDermott S; Oei T N, Iyer VR, Lee SI. MR Imaging of Malignancies Arising in Endometriomas and Extraovarian Endometriosis. Radiographics. 2012;32(3):845-63.