

CAPÍTULO 9



Patologia Ginecológica

Vanessa Fante Sogari

Médica Patologista do Laboratório Genoa/LPCM



9.1 Introdução

Para o completo entendimento das patologias que acometem o trato genital feminino, é necessário o conhecimento da sua embriologia e anatomia.

O saco vitelino origina as células germinativas até a 4ª semana do embrião. Então elas migram para crista urogenital, onde provocam a proliferação do epitélio mesonéfrico (gerando epitélio e estroma ovarianos).

Os ductos de Müller (paramesonéfricos) são originados a partir do celoma e, após sua fusão com o seio urogenital, produzem as tubas uterinas, corpo e colo uterinos e a porção proximal da vagina. O seio urogenital é formado a partir da cloaca e, em seu desenvolvimento, origina a porção distal da vagina.

Os ductos mesonéfricos (ou de Wolff) usualmente regridem nas mulheres, porém podem ser visualizados, ocasionalmente, como inclusões epiteliais.

O útero é situado posterior à bexiga e anterior ao reto. É recoberto pela reflexão do peritônio que, nas laterais, forma o ligamento largo, local em que passam os principais vasos sanguíneos e linfáticos uterinos. (Figura 9.1)

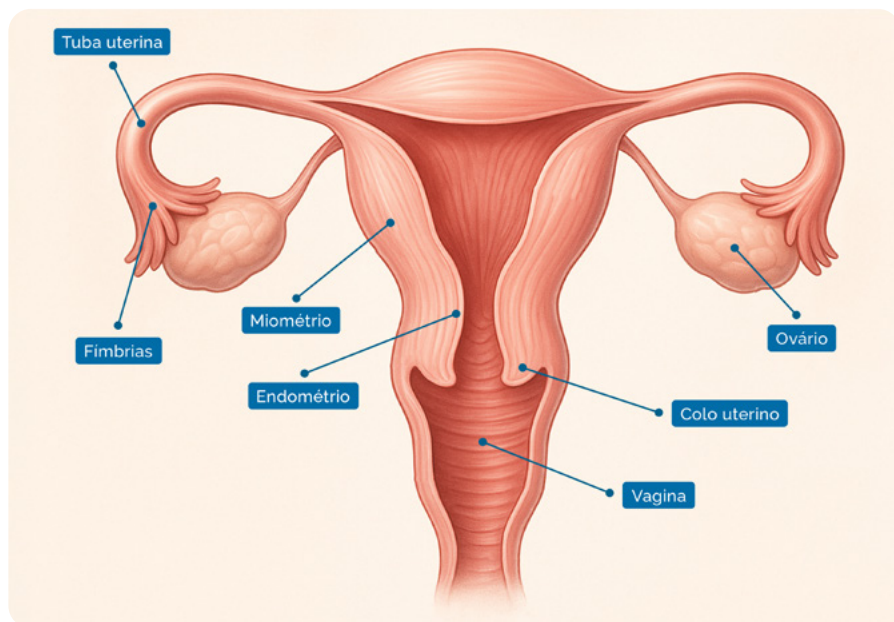


Figura 9.1: Anatomia do útero e anexos.

9.2 Vulva

A vulva pode apresentar diversas doenças inflamatórias e neoplásicas dermatológicas, que envolvem a pele também em outras topografias, como dermatite alérgica e psoríase.

Entretanto, visto ser uma área em constante exposição a umidade e secreção, a vulva é mais propensa a exibir infecções cutâneas.

9.2.1 Infecções

A infecção pelo **vírus herpes** em região genital costuma ocorrer por transmissão sexual e é a causa mais comum de úlceras genitais. O vírus herpes simples é vírus DNA e apresenta dois sorotipos: HSV-1 que resulta em infecções orais e HSV-2 que ocasiona lesões genitais.

Clinicamente, há uma erupção vesicular dolorosa, que ocorre 3 a 7 dias após a transmissão sexual, que pode ser acompanhada de febre, mialgia e linfadenopatia inguinal.

As lesões de pele e mucosa cicatrizam espontaneamente em 1 a 3 semanas, porém o vírus estabelece uma infecção latente em gânglios nervosos lombossacros. Dessa forma, é possível a recorrência das lesões, que são mais comuns em pacientes imunossuprimidos.

A consequência mais grave dessa infecção é a possível transmissão ao recém-nascido durante o parto. Por isso, se a gestante apresentar infecção ativa durante esse período, procede-se com parto cesariano.

O vírus pode ser detectado através de cultura, PCR e imunofluorescência direta. Em amostras anatomopatológicas, observa-se lesão vesicular intraepidérmica e inclusões virais intranucleares nos queratinócitos.

O tratamento normalmente é realizado com agentes antivirais – aciclovir ou fanciclovir – tanto em doença primária como recorrente.

O **molusco contagioso** é causado pelo poxvírus e pode afetar qualquer parte da pele. A infecção genital é considerada de transmissão sexual. O diagnóstico habitualmente é realizado a partir do aspecto clínico da lesão, com pápula única ou múltiplas, com umbilicação central – em que, na microscopia, são vistas células com inclusões virais intracitoplasmáticas.

As infecções fúngicas, especialmente a **Candidíase**, são extremamente comuns no trato genital. Isso ocorre porque a *Candida sp.* é parte da flora vaginal e, quando há um desequilíbrio dessa (em casos de imunossupressão, diabetes mellitus, uso de antibióticos), a paciente exibe quadro sintomático de infecção, com prurido vulvovaginal, eritema e secreção brancacenta e espessa. O diagnóstico é realizado pela visualização de hifas ou esporos em montagem úmida da secreção ou no esfregaço citopatológico (Figura 9.2).

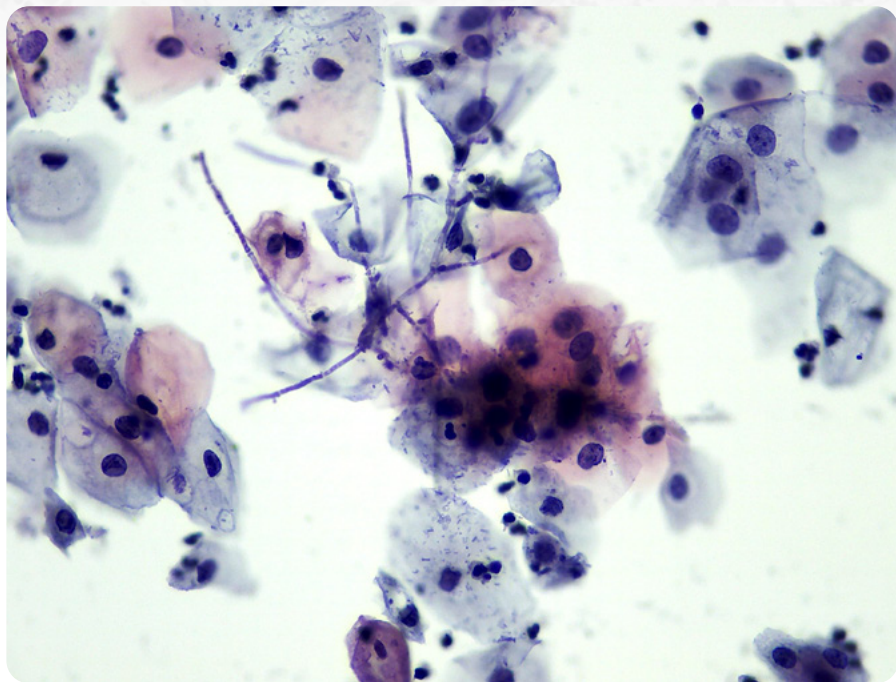


Figura 9.2: Candidíase vulvo-vaginal: as hifas são visualizadas, neste caso em citologia cérvico-vaginal, em meio às células escamosas.

9.2.2 Distúrbios de pele

Diversos tipos de lesões de vulva têm apresentação clínica descrita como leucoplasia – áreas opacas, esbranquiçadas e espessas da mucosa, que podem acompanhar prurido e descamação. Esse quadro pode representar lesões benignas ou malignas da pele/mucosa.

O **líquen escleroso** (ou escleroatrófico) se apresenta como placa branca com atrofia a epiderme e pode ocorrer em várias topografias, mas tem predileção pela região anogenital. É mais comum em mulheres após a menopausa e há um risco pequeno de desenvolvimento de CEC no local. Histologicamente, é caracterizado por epiderme adelgada com degeneração hidrópica das células basais, hiperqueratose e fibrose dérmica com leve infiltrado inflamatório mononuclear perivascular.

O **líquen simples crônico** é resultante do ato de coçar ou esfregar persistente. Ao exame físico, notam-se placas escamosas que podem ter escoriação. À microscopia, observa-se acentuado espessamento epidérmico sem atipias, com hiperqueratose e hipergranulose, que pode ser acompanhado de importante infiltrado inflamatório dérmico.

9.2.3 Cisto de Bartholin

Os cistos do ducto de Bartholin são comuns e podem ocorrer em qualquer faixa etária.

São resultado da obstrução do ducto por processo inflamatório, que pode se estender ao interior da glândula, culminando em abscesso.

Histologicamente, os cistos são revestidos por epitélio escamoso ou metaplásico. Quando sintomáticos (normalmente devido ao tamanho aumentado – até 5cm de diâmetro), pode-se fazer abertura permanente ou excisão cirúrgicas.

9.2.4 Lesões neoplásicas

9.2.4.1 Condiloma acuminado

O condiloma acuminado é uma lesão verrucosa benigna, produto de infecção pelo vírus papiloma vírus humano (HPV), usualmente de baixo risco oncogênico (como os subtipos 6 e 11). Costuma ocorrer em vulva, períneo e região perianal como lesão verrucosa única, pequena (até 0,5cm) e assintomática, porém em contexto de imunossupressão, podem-se ver múltiplas e extensas lesões. Microscopicamente, observa-se estroma vascularizado, de aspecto arborizado, revestido por epitélio escamoso com alteração citopática viral, também chamada coilocitose (queratinócitos com halo perinuclear, característico da ação viral) (Figura 9.3).

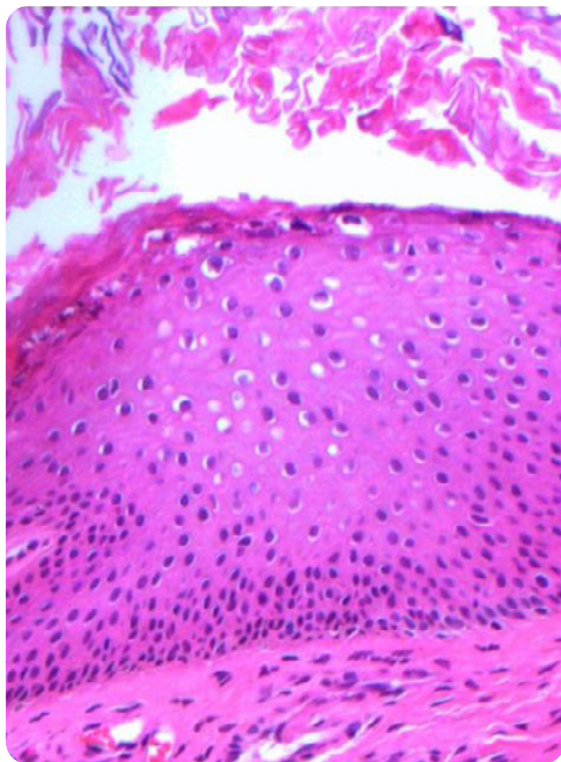


Figura 9.3: Hidradenoma papilífero da vulva: lesão circunscrita composta por papilas recobertas por duas camadas de epitélio sem atipias.

9.2.4.2 Lesão escamosa intraepitelial

As lesões escamosas intraepiteliais são lesões pré-cancerígenas com proliferação de células escamosas resultante de infecção por HPV.

Classicamente, há atipia celular, aumento do número de mitoses e alteração da maturação do epitélio. Costuma ocorrer em mulheres em idade fértil e os fatores de risco são semelhantes àqueles de lesões do colo uterino (visto na sequência).

Mais de 70% dos casos das neoplasias intraepiteliais vulvares (NIV) de alto grau tem relação com os HPV de alto risco, especialmente o HPV16. NIV é classificado em baixo (NIV I) e alto graus (II e III), conforme a progressão da lesão e imaturidade do epitélio.

9.2.4.3 Carcinoma de células escamosas

O CEC de vulva é um tumor maligno, que pode ser produto da progressão do NIV III (e, portanto, compartilha de sua etiologia) ou progressão do líquen escleroatrófico. O pico de incidência da neoplasia é na sétima década de vida e a doença costuma ser assintomática, mas pode apresentar tumoração ou úlcera, dor e sangramento (principalmente em casos avançados).

Microscopicamente, observam-se ninhos e cordões de células escamosas malignas que invadem o estroma adjacente, que podem estar associados a queratinização ou necrose.

O tratamento usualmente é cirúrgico. Os fatores prognósticos mais importantes são estadiamento (que envolve tamanho tumoral) e o status de linfonodos inguinais.

9.2.4.4 Lesões glandulares

a vulva exibe glândulas sudoríparas apócrinas modificadas semelhantes às do parênquima mamário, que podem originar lesões.

O **hidradenoma papilífero** é uma lesão benigna, constituída por nódulo pequeno e bem delimitado, recoberto por pele normal. Costuma ocorrer nos lábios menores ou nos sulcos interlabiais e faz diagnóstico diferencial com carcinoma devido a sua tendência a ulceração.

À microscopia, é idêntico ao papiloma intraductal da mama, com papilas recobertas por duas camadas epiteliais. (Figura 9.4)

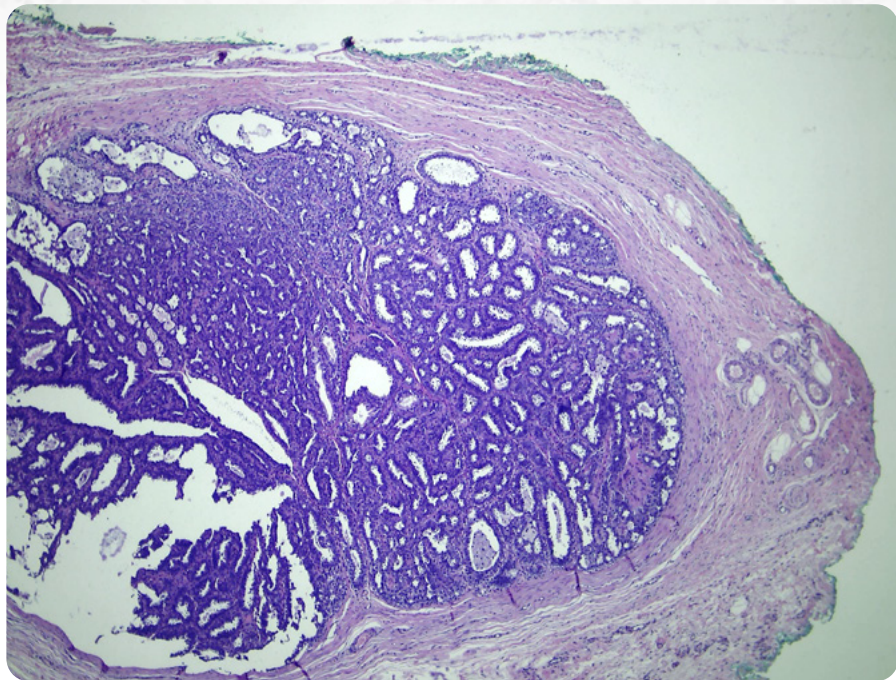


Figura 9.4: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIVA I): a proliferação celular fica no terço basal do epitélio.

A **doença de Paget extramamária** é uma lesão maligna rara, semelhante a adenocarcinoma *in situ*, que costuma ocorrer como área demarcada, avermelhada e pruriginosa em grandes lábios.

Microscopicamente, observam-se grandes células tumorais isoladas ou em pequenos agrupamentos, situadas ao longo da epiderme e anexos. As células tumorais tem um halo característico e um citoplasma com conteúdo mucopolissacarídeo (que cora pelas colorações de PAS, mucicarmim e Alcian-blue).

O tratamento é realizado com excisão cirúrgica da lesão e, se essa for incompleta, há uma alta taxa de recorrência.

9.3 Vagina

A patologia da vagina é usualmente extensão de doenças de outros sítios do trato genital feminino (como corpo ou colo uterinos). É rara a doença primária vaginal, que consiste em sua maioria de doenças infecciosas e, em maior gravidade o carcinoma de células escamosas.

9.3.1 Anormalidades de desenvolvimento

Um defeito na fusão total dos ductos de Müller acarreta em **vagina septada**, que acompanha útero didelfo (duplo).

A **adenose vaginal** é a persistência de epitélio glandular tipo endocervical (que recobre a superfície vaginal durante o período embrionário e, idealmente é substituído por epitélio escamoso) e pode ser identificado ao exame físico como áreas granulosas e avermelhadas na parede vaginal. É uma condição relacionada à exposição de DES na vida intraútero.

9.3.2 Lesões neoplásicas

9.3.2.1 Lesão intraepitelial escamosa

A lesão intraepitelial escamosa (NIVA) é pré-maligna (Figura 9.5). É associada à infecção por HPV e é mais frequente no terço superior da vagina, na transição com o colo uterino. Os critérios histológicos para o diagnóstico são os mesmos praticados para o colo uterino (visto na sequência).

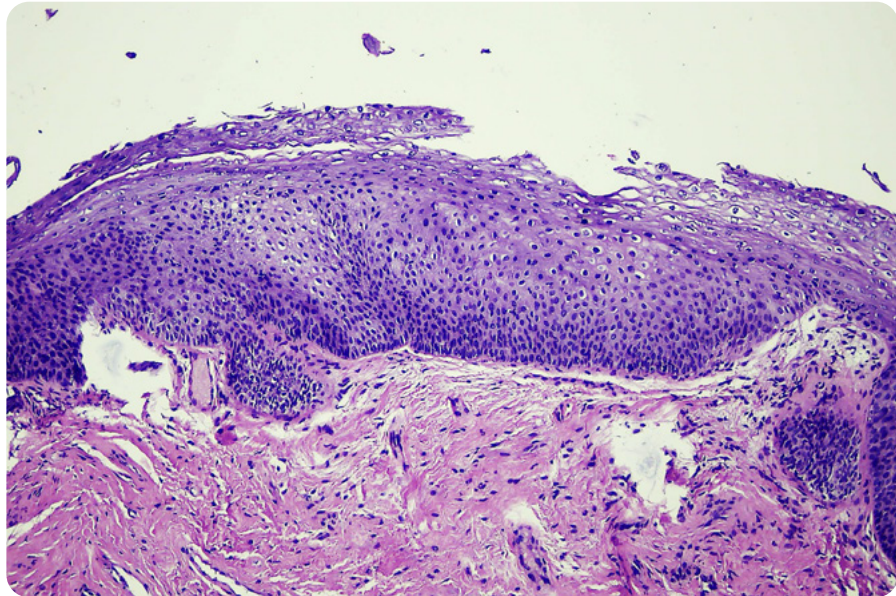


Figura 9.5: Junção escamo-colunar do colo uterino: a JEC usualmente fica junto ao orifício cervical externo é o local de mais frequente de inflamação e metaplasia.

9.3.2.2 Carcinoma de células escamosas

O CEC primário de vagina é uma lesão rara e é proveniente de NIVA de alto grau. O mais importante fator de risco associado é carcinoma prévio do colo uterino, que pode fazer extensão direta para a vagina. Ao exame físico, pode se apresentar como uma nodulação ou como ulceração da mucosa.

Microscopicamente, são vistos ninhos de células escamosas atípicas que infiltram o estroma, com ou sem queratinização associada.

9.4 Colo uterino

O colo uterino apresenta porção de ectocérvice (visualizada ao exame físico especular), que é recoberta por epitélio escamoso em continuidade com a vagina, e porção endocervical, que é recoberto por epitélio glandular. Esses dois epitélios convergem na junção escamocolunar (Figura 9.6) que habitualmente se encontra no orifício cervical externo.

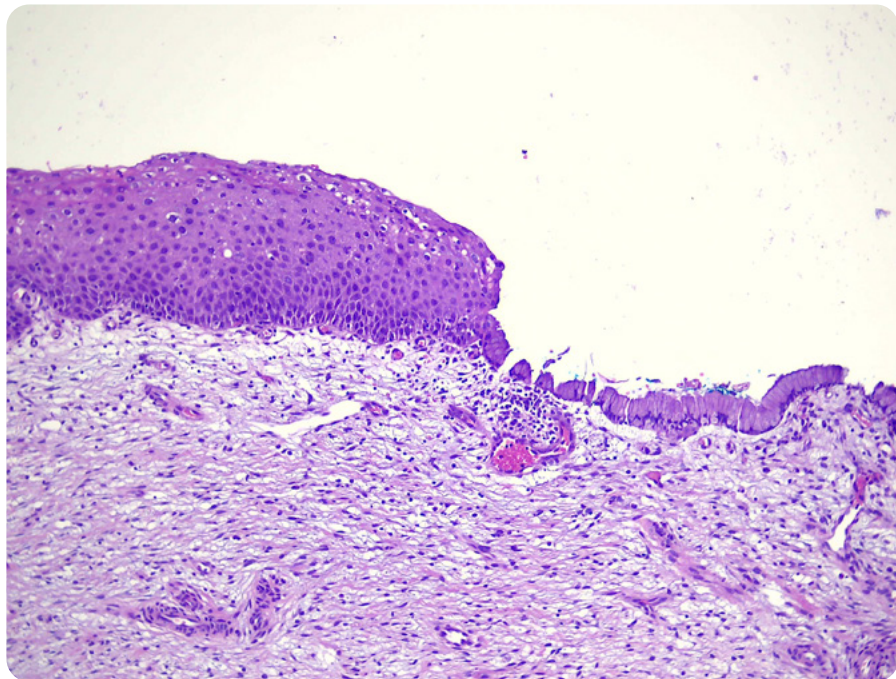


Figura 9.6: Cervicite crônica com metaplasia escamosa do epitélio glandular endocervical: há um importante infiltrado inflamatório no estroma cervical associado a uma sobreposição do epitélio escamoso sobre o glandular.

9.4.1 Inflamação

A **cervicite crônica** é uma condição comum em mulheres adultas e tem etiologia variável. Normalmente é assintomática e, ao exame especular, pode-se ver edema e hiperemia no orifício cervical externo. Uma vez que afeta preferencialmente a junção escamocolunar, é comum o achado microscópico de metaplasia escamosa do epitélio glandular associado à inflamação crônica (Figura 9.7).

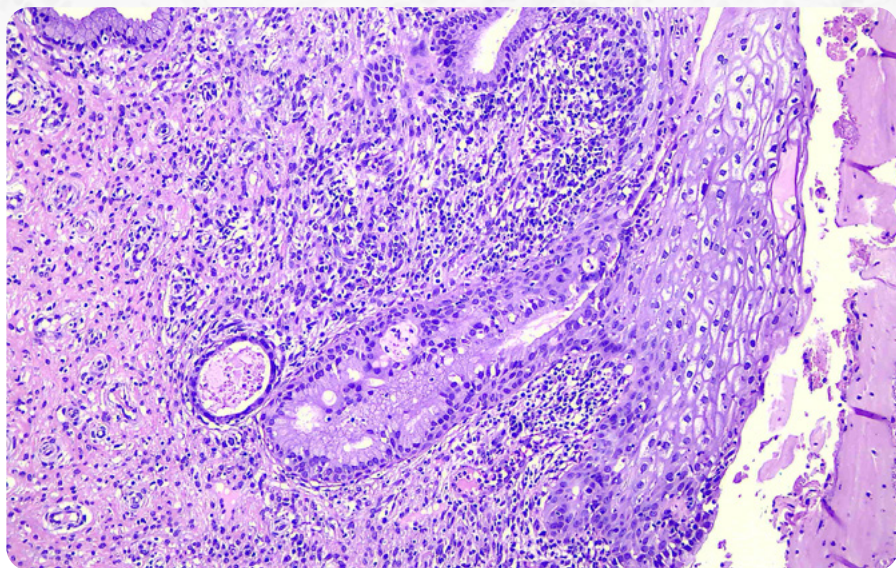


Figura 9.7: Infecção por herpes simples (em citologia do colo uterino): ao centro, observa-se uma célula multinucleada, que é resultado da inclusão viral.

A infecção por **herpes simples** pode ocorrer com achados microscópicos de infiltrado inflamatório inespecífico com ulceração e células escamosas com inclusão viral intranuclear. (Figura 9.8)

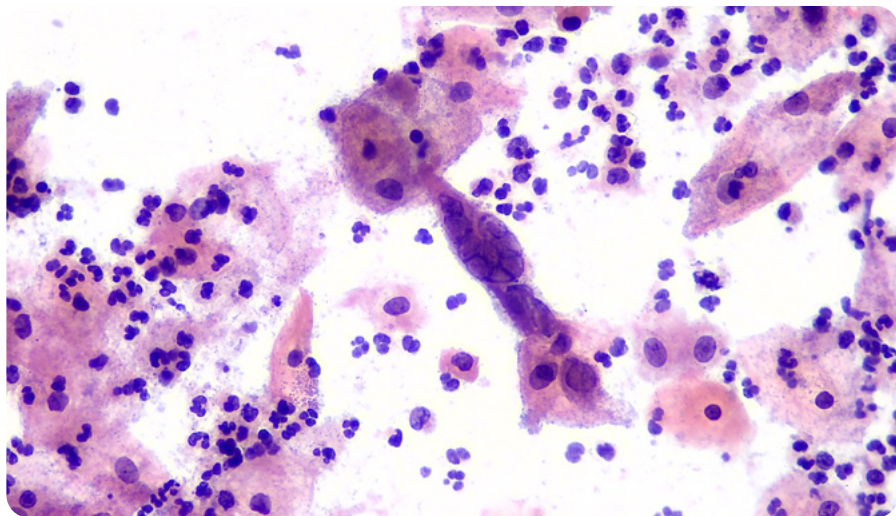


Figura 9.8: Pólio endocervical: lesão benigna composta por estroma fibroso e vascularizado, recoberto por epitélio tipo endocervical.

A infecção por *Chlamydia trachomatis* é uma doença sexualmente transmissível que provoca uma inflamação inespecífica com formação de folículos linfóides e atipia epitelial reativa. O micro-organismo não é visualizado na rotina da patologia, mas pode ser identificado através de exame imuno-histoquímico, PCR e de cultura.

9.4.2 Pólipo endocervical

O pólipo endocervical é uma lesão benigna exofítica que pode ocorrer em qualquer faixa etária e costuma ser assintomática, porém pode estar associada a sangramento vaginal. À histologia, observa-se tecido fibrovascular delimitado por epitélio tipo endocervical, e pode exibir infiltrado inflamatório associado. O tratamento é realizado com excisão cirúrgica. (Figura 9.9)

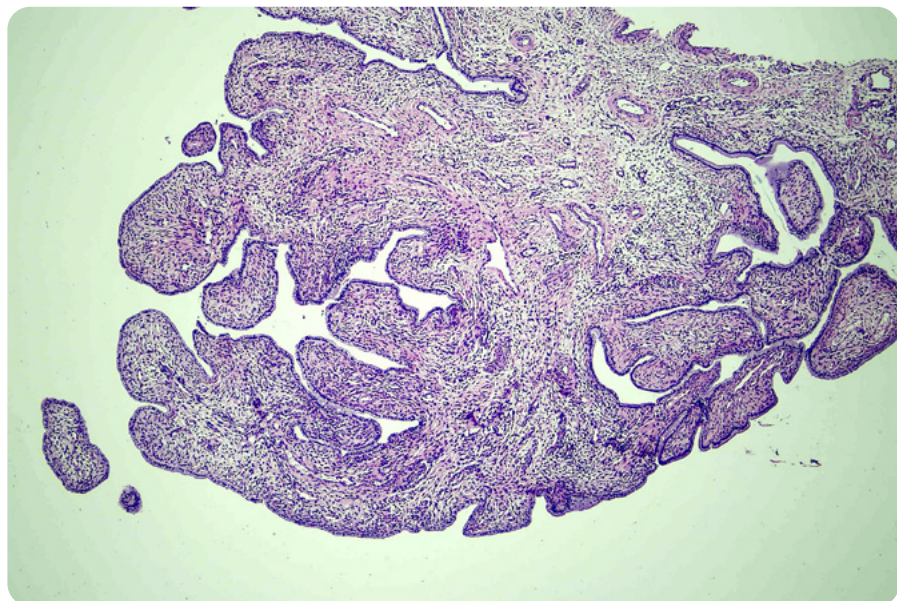


Figura 9.9: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau do colo uterino (NIC I). A- O epitélio escamoso exibe proliferação celular no terço inferior e, ao passo que apresenta amadurecimento, podem ser observados coilocitos (células com halo perinuclear, característico de infecção por HPV). B- Na citologia, observam-se células com cariomegalia e halo claro perinuclear (ao centro da foto).

9.4.3 Lesões neoplásicas

O câncer de colo uterino é o quarto mais comum em mulheres ao redor do mundo, e tem maior incidência e taxas de óbito em países em desenvolvimento.

O rastreamento de lesões do colo uterino através da citologia cérvico-vaginal, popularmente conhecida pelo nome de seu idealizador Papanicolaou é muito eficaz e tem influenciado diretamente o desfecho desses casos, já que consegue detectar, através da citologia, alterações compatíveis com lesões precursoras cervicais e, então, tratá-las de forma adequada, evitando o avanço para carcinoma.

O papel da infecção pelo HPV é bem estabelecido com relação à patogênese das lesões neoplásicas do colo uterino, especialmente os subtipos de alto risco oncogênico (como 16, 18, 45). Estes têm predileção por células metaplásicas da junção escamocolumnar e por células basais (ou imaturas) do epitélio escamoso.

O vírus não tem capacidade para infectar células escamosas maduras, portanto a infecção necessita de solução de continuidade do epitélio para acessar as células de interesse.

O vírus HPV age através da transcrição das proteínas virais E6 e E7 que interferem na função das proteínas supressoras tumorais, que regulam o crescimento, estabilidade genômica e apoptose celular.

A proteína E7 se liga ao gene RB, inativando sua função de controle do ciclo celular permitindo a proliferação celular descontrolada. Já a proteína E6 se liga ao p53, proteína fundamental de controle de múltiplas funções celulares como controle do ciclo celular, reparo do DNA e indução da apoptose. Dessa forma, tem-se o resultado clínico e histológico de proliferação desordenada de células epiteliais, propensas a adquirir outras mutações e desenvolver câncer.

A vacinação contra o vírus HPV, nesse contexto, reforça a esperança de redução significativa de casos no futuro.

9.4.3.1 Lesão intraepitelial escamosa

As lesões intraepiteliais escamosas – também conhecidas como neoplasia intraepitelial cervical – são proliferações do epitélio escamoso originadas pela infecção por HPV, conforme visto acima. Elas exibem anormalidades na maturação do epitélio e/ou alterações citopáticas virais.

Habitualmente, são lesões assintomáticas, identificadas através do exame citopatológico de rotina ou por alterações durante o exame colposcópico – a exemplo mosaicismo, alterações acetobranças ou iodo negativas.

A **lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL ou NIC I)** é caracterizada por proliferação celular no terço inferior do epitélio, com células com aumento da relação núcleo citoplasmática (N:C), hiper cromasia nuclear e variação do tamanho nuclear, e pode exibir mitoses e atipia coilocitótica – representada por células escamosas com halo claro perinuclear.

A LSIL costuma ter um comportamento menos agressivo (devido à associação com infecção por HPV de baixo risco) e dificilmente evolui para carcinoma invasivo, podendo inclusive sofrer regressão espontânea.

Por isso, a conduta pode ser expectante com nova coleta de citologia de 6 a 12 meses após o diagnóstico. (Figura 9.10)

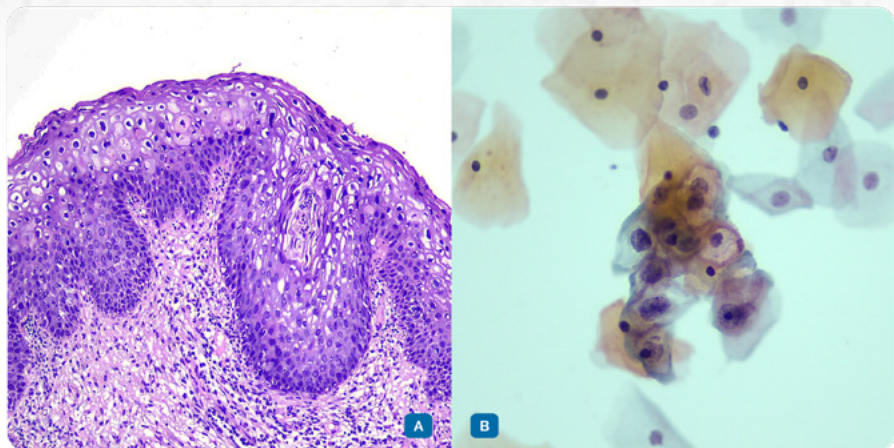


Figura 9.10: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau do colo uterino. A- Em NIC II, observa-se proliferação do epitélio escamoso além do terço basal, mas com maturação final. B- Em NIC III, a proliferação imatura do epitélio atinge toda sua espessura e C- são visualizadas mitoses além da camada basal. D- Na citologia, são vistas células com elevada relação N:C, núcleos irregulares e hipercromáticos.

A **lesão intraepitelial de alto grau (HSIL ou NIC II/III)** exibe proliferação celular acima de 1/3 da espessura do epitélio, com aumento importante da relação N:C, hipercromasia e membranas irregulares. Pode apresentar também mitoses atípicas na superfície epitelial.

A distinção entre NIC II e III é feita conforme a espessura do epitélio comprometido: se a proliferação das células atípicas atinge até 2/3 da espessura, a lesão é classificada como NIC II; já se a proliferação ultrapassa essa marca e atinge toda a espessura epitelial, é classificada como NIC III. (Figura 9.11)

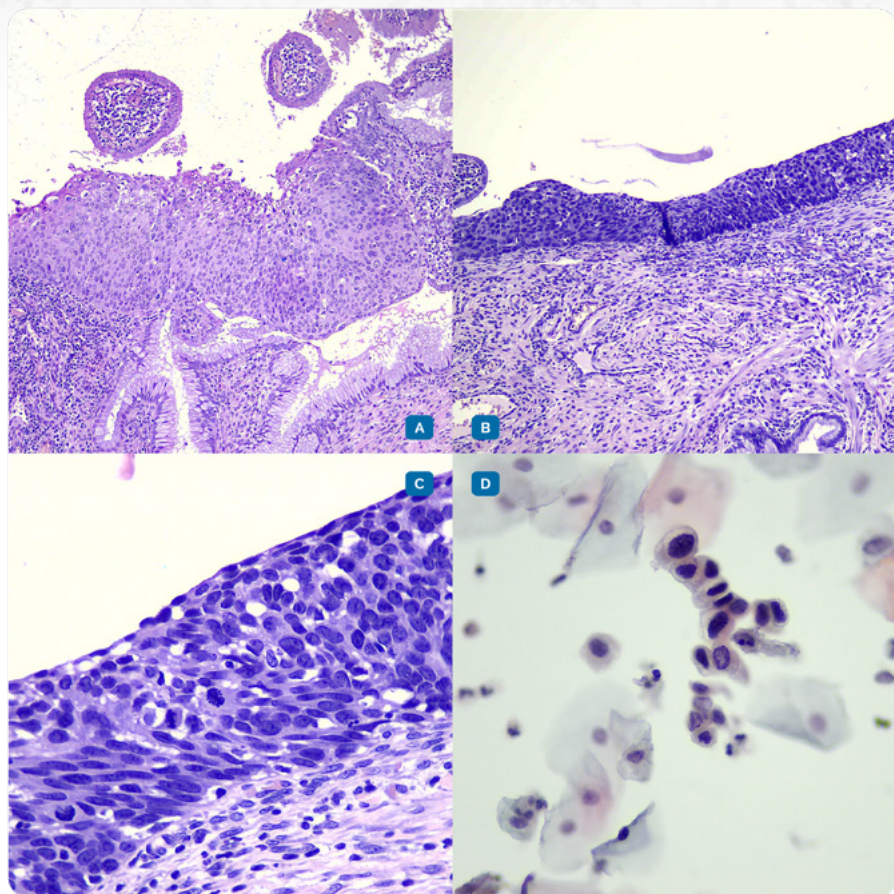


Figura 9.11: Carcinoma de células escamosas do colo uterino. A- Neoplasia maligna com diferenciação de células escamosas. B- Observa-se pérola córnea (processo de queratinização do tumor bem diferenciado).

Antigamente, o NIC III era chamado carcinoma *in situ*, uma vez que, se não tratado, evolui para o carcinoma invasivo.

As lesões de alto grau devem ser tratadas cirurgicamente com CAF ou conização do colo uterino.

9.4.3.2 Carcinoma de células escamosas

O CEC é o tipo mais comum de carcinoma invasivo do colo uterino e mais de 90% dos casos são associados ao HPV. A idade média das pacientes é de 45 anos. Clinicamente, tumores pequenos costumam ser assintomáticos; já lesões maiores normalmente cursam com sangramento vaginal, corrimento e dor.

Microscopicamente, observam-se ninhos de epitélio maligno infiltrando o estroma adjacente, com ou sem queratinização. (Figura 9.12)

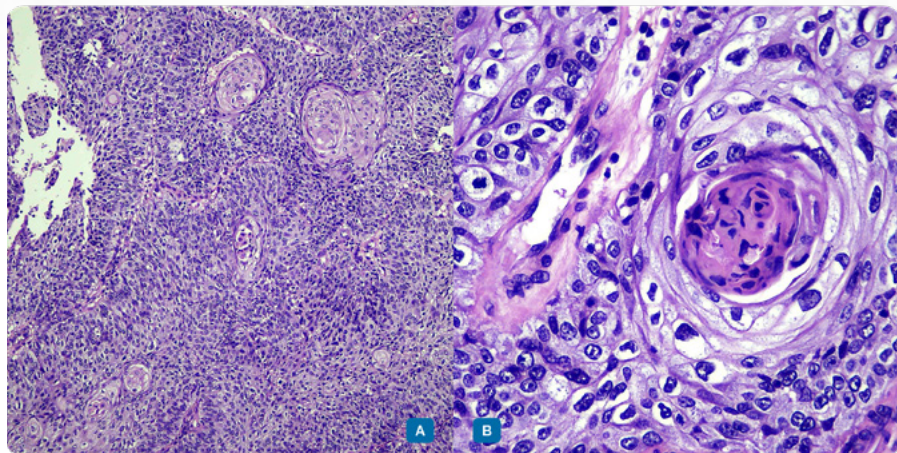


Figura 9.12: Adenocarcinoma do colo uterino. A- Carcinoma invasivo com diferenciação glandular. B- As glândulas neoplásicas têm estratificação do epitélio, mitoses e figuras de apoptose facilmente identificáveis.

Quando em estágio avançado, o carcinoma pode acometer por extensão direta os tecidos parametriaes, vagina, reto, bexiga e ureteres. A invasão linfovascular pode resultar em metástase para linfonodos regionais ou, ainda, em metástases à distância para pulmões, fígado, entre outros.

O prognóstico e tratamento dessas lesões dependem diretamente do estágio clínico da paciente, com opções cirúrgica, quimio e radioterápicas.

9.4.3.3 Adenocarcinoma

O adenocarcinoma invasivo é o segundo tipo mais comum de câncer do colo uterino. É um tumor glandular que pode ser exofítico ou com infiltração expansiva do estroma adjacente e, aproximadamente, 85% dos casos são associados a infecção por HPV de alto risco. As pacientes podem se apresentar com sangramento uterino anormal e/ou massa cervical.

Microscopicamente, observa-se proliferação do epitélio glandular com células exibindo núcleos grandes e hiper cromáticos, mitoses aparentes e citoplasma com diminuição de mucina. (Figura 9.13)

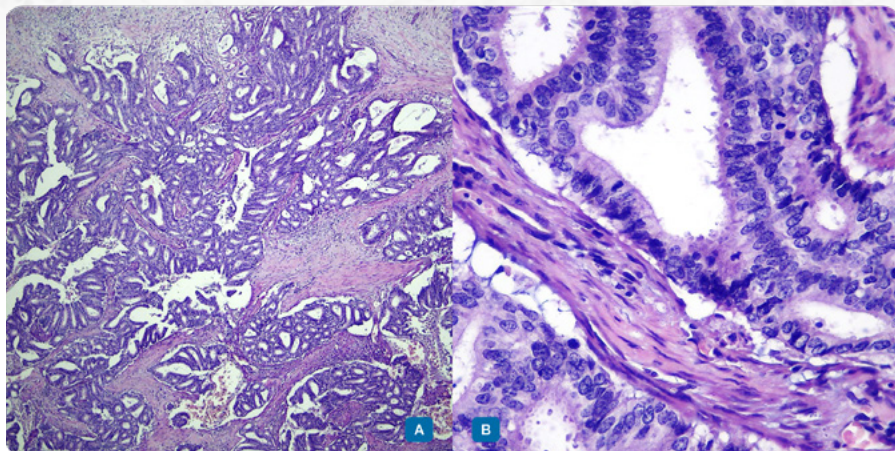


Figura 9.13: Ciclo menstrual. A- Endométrio de padrão menstrual com “quebra” das glândulas e hemorragia. B e C- Endométrio de padrão proliferativo com glândulas arredondadas, epitélio estratificado com mitoses aparente. D- Endométrio secretor com glândulas de aspecto serrilhado.

O tratamento é semelhante ao do CEC, descrito acima.

9.5 Corpo uterino

O corpo uterino é constituído por dois componentes principais: o endométrio – que é composto por glândulas em meio a estroma celular, que reveste a cavidade uterina – e o miométrio, composto por feixes de músculo liso que formam a parede uterina.

9.5.1 Histologia do ciclo menstrual

No período da menacme, o endométrio passa por mudanças morfológicas durante o ciclo menstrual, em resposta aos hormônios produzidos pelos ovários. Estes são influenciados por hormônios secretados pela hipófise, em resposta a sinais do hipotálamo. O eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal regula a maturação dos folículos ovarianos, a ovulação e a menstruação.

O ciclo menstrual normal tem 28 dias (com variações dentro da normalidade) e inicia na **menstruação**, quando a camada funcional solta da parede. (Figura 9.14A)

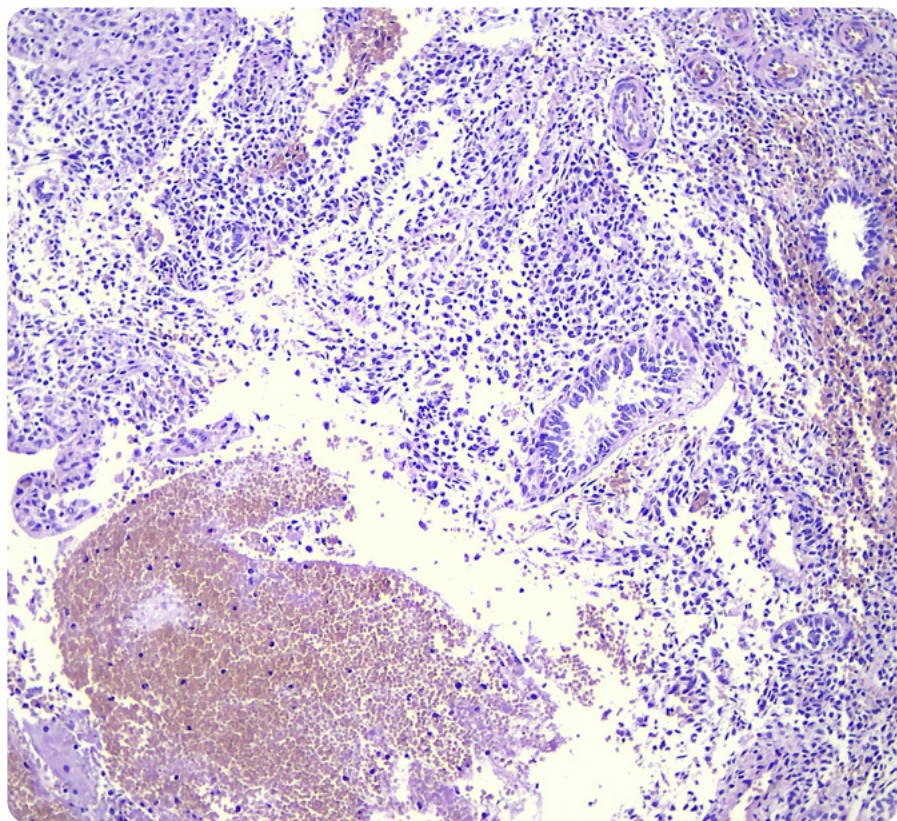


Figura 9.14A: Endometriose: glândula e estroma endometriais em meio a tecido fibroadiposo.

Em seguida, inicia-se a **fase proliferativa**: há um crescimento das glândulas e do estroma a partir da camada basal, em resposta ao estímulo estrogênico. As glândulas são arredondadas e revestidas por epitélio colunar alto, pseudestratificado e com mitoses numerosas. (Figura 9.14B)

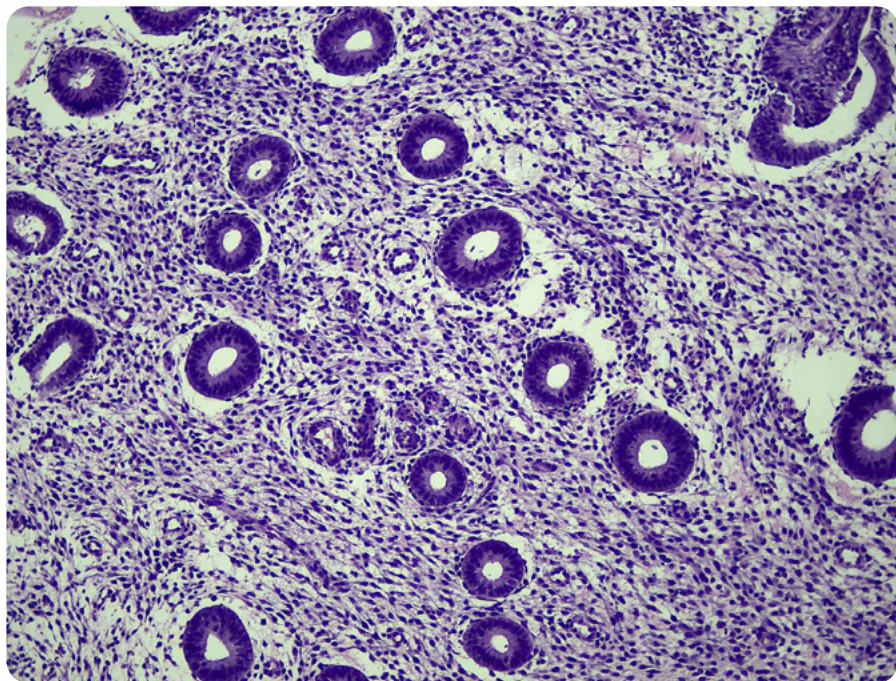


Figura 9.14B: Endometriose: glândula e estroma endometriais em meio a tecido fibroadiposo.

Após a ovulação, inicia-se a **fase secretora** (Figura 9.14C): as células glandulares ganham um vacúolo citoplasmático subnuclear, em resposta à ação da progesterona (produzida pelo corpo lúteo ovariano).

Com o passar da fase, os vacúolos migram para o ápice da célula e as glândulas adquirem uma arquitetura tortuosa, com aparência serrilhada. Ao final do período secretor, as arteríolas espiraladas ficam proeminentes, há alteração das células estromais (chamada alteração pré-decidual) que são associadas a infiltrado inflamatório esparsos.

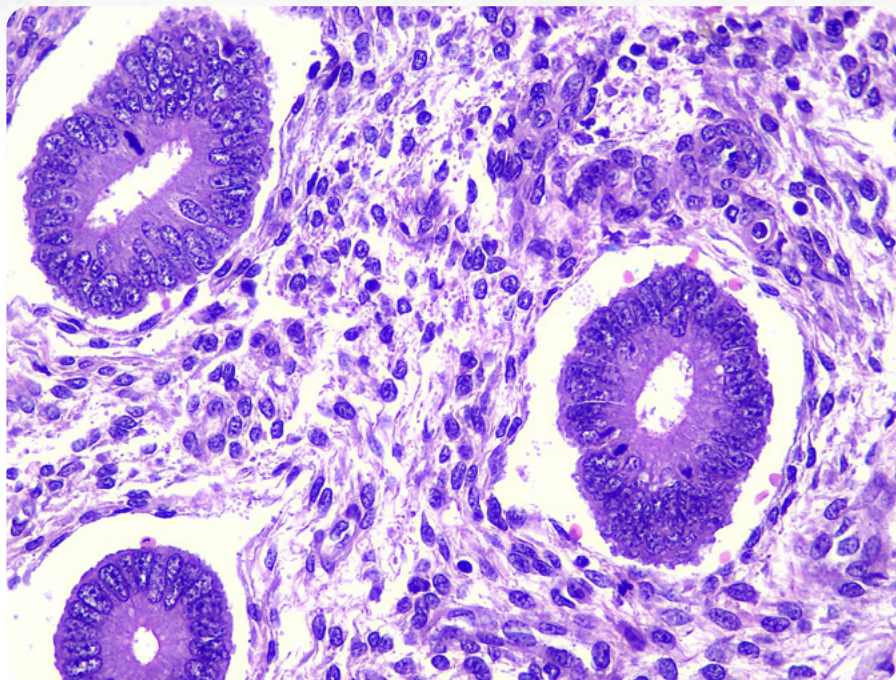


Figura 9.14C: Endometriose: glândula e estroma endometriais em meio a tecido fibroadiposo.

Não havendo concepção, ocorre queda dos níveis de progesterona que resulta em degeneração da camada funcional do endométrio. Assim, recomeça o ciclo menstrual.

9.5.2 Sangramento uterino disfuncional

O sangramento uterino anormal pode ter várias etiologias, como leiomiomas submucosos, pólipos endometriais, endometrite ou neoplasia maligna. Porém, o quadro clínico mais comum é o de sangramento uterino disfuncional, ocasionado por alterações hormonais (não estruturais).

O **ciclo anovulatório** é a causa mais comum de sangramento disfuncional. Costuma ocorrer em períodos de menarca e perimenopausa e é resultado de leve desequilíbrio hormonal. Entretanto, também podem ser causados por lesões ovarianas (como SOP), distúrbios metabólicos (como obesidade ou desnutrição) e distúrbios endócrinos (lesões de tireóide, hipófise ou adrenal).

A anovulação segue com estimulação do endométrio pelo estrogênio (já que não há corpo lúteo para secretar progesterona), que continua no padrão histológico proliferativo, com discretas alterações arquiteturais, que habitualmente normalizam no ciclo ovulatório subsequente. Ciclos anovulatórios repetidos podem resultar em sangramento que, por vezes, exigem biópsia, porém sem alterações estruturais.

9.5.3 Inflamação

A **endometrite aguda** é normalmente associada a aborto, período pós-parto e instrumentação. É caracterizada por infiltrado neutrofílico das glândulas e formação de microabscessos estromais. O tratamento consiste de curetagem uterina (em caso de retenção de restos ovulares) e antibioticoterapia.

A **endometrite crônica** pode ser associada a material retido pós-parto ou aborto, uso de DIU, DIP, entre outros. Cerca de 15% das pacientes não apresentam causa aparente, o que denomina-se endometrite crônica inespecífica. Clinicamente, há queixa de dor, sangramento e infertilidade. O diagnóstico histológico é baseado no achado de plasmócitos no estroma, acompanhados por infiltrado de linfócitos e eosinófilos. Os agentes etiológicos podem ou não ser identificados por cultura. A antibioticoterapia é indicada em caso de suspeita clínica de infecção.

9.5.4 Endometriose e adenomiose

A **endometriose** é a presença de tecido endometrial fora do útero. As pacientes usualmente tem 30 a 40 anos ao diagnóstico e se apresentam com dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade. Os sintomas são decorrentes dos locais de implante mais comuns da endometriose: ovários, tubas uterinas, vagina, colo uterino, ligamentos uterinos, fundo de saco, intestinos e cicatrizes de laparotomia.

Não há um consenso a respeito da sua etiologia, entretanto, acredita-se que possa ser causada a partir da menstruação retrógrada, disseminação vascular ou através de implante traumático (que pode ser cirúrgico).

As lesões de endometriose sofrem efeitos hormonais semelhantes ao endométrio normal, produzindo sangramentos periódicos. Assim, adquirem aparência nodular, avermelhada ou acastanhada sob mucosa ou serosa. Conforme sua extensão e tempo decorrido, as lesões podem sofrer fibrose e promover aderências peritoneais.

Os ovários podem apresentar lesões características endometrióticas, que distorcem sua arquitetura e formam um cisto, identificado clinicamente como cisto de chocolate.

Histologicamente, o diagnóstico é baseado na visualização da glândula endometrial envolta em estroma, com ou sem hemorragia/hemossiderina associada. (Figura 9.15A)

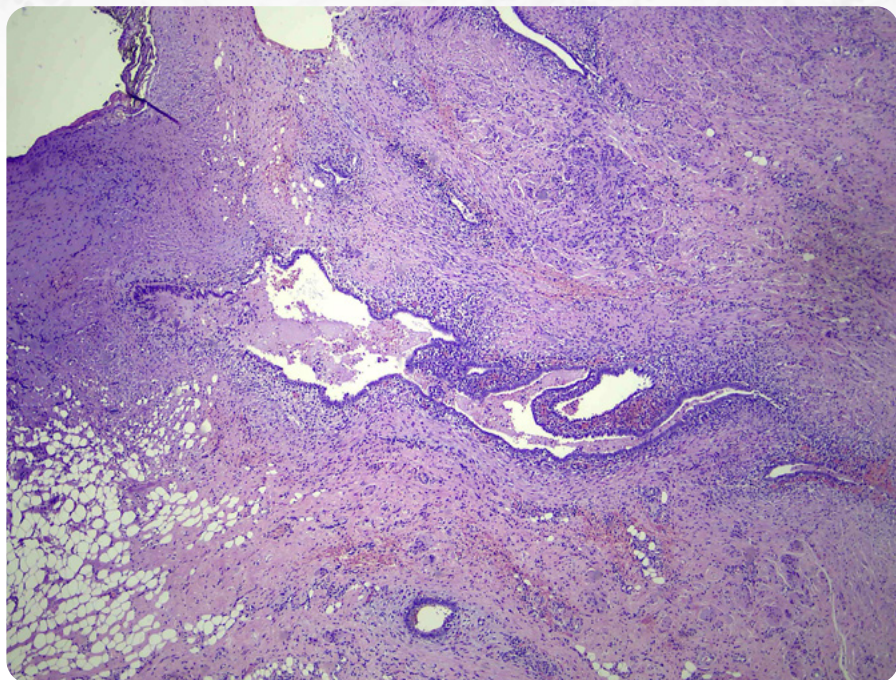


Figura 9.15A: Adenomiase: tecido endometrial em meio ao miométrio.

Já a **adenomiase** é a presença de tecido endometrial em meio ao miométrio uterino e pode estar associada a endometriose. Ocorre em torno de 20% das mulheres e os sintomas são semelhantes aos da endometriose, com dor pélvica, dismenorréia e menometrorragia.

Para o diagnóstico, devem ser visualizadas glândulas e estroma endometriais em meio à musculatura lisa, distando pelo menos 2 a 3mm da camada basal do endométrio funcional. (Figura 9.15B)

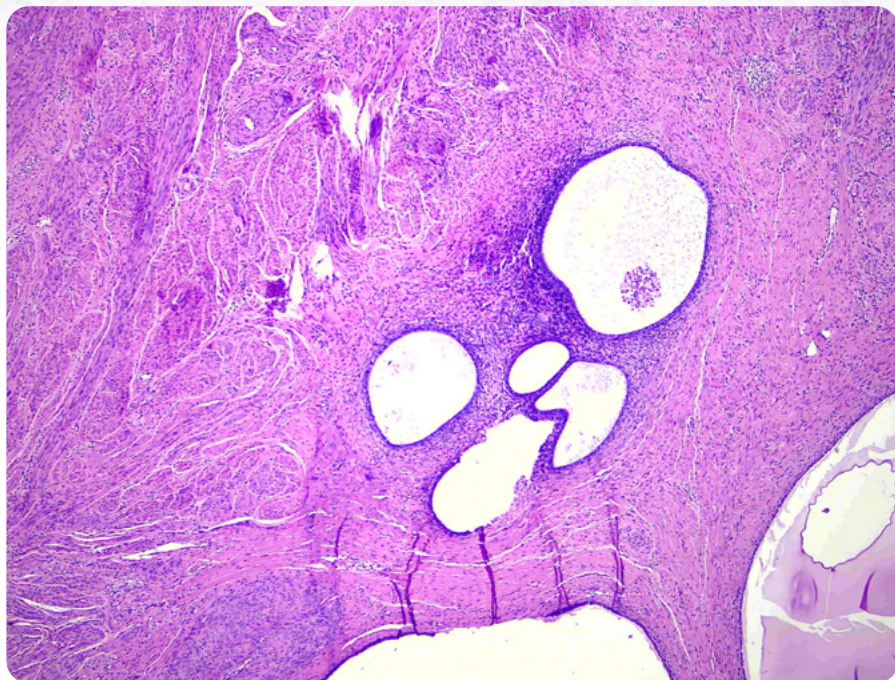


Figura 9.15B: Adenomiose: tecido endometrial em meio ao miométrio.

9.5.5 Pólipos endometriais

Pólipos endometriais são lesões localizadas, exofíticas, que se projetam para a cavidade endometrial, medem entre 0,5 a 3,0cm, constituídas por proliferação glandular benigna. O período mais comum de aparecimento dessas lesões é na peri ou pós-menopausa, e são lesões comuns em pacientes usuárias de tamoxifeno (em terapia para carcinoma de mama).

Clinicamente, podem ser assintomáticos ou causar sangramento uterino anormal e até infertilidade. Microscopicamente, observam-se proliferação de glândulas endometriais desordenada em meio a estroma alterado, além de vasos sanguíneos com parede espessada (Figura 9.16).

As glândulas podem ter epitélio funcional, atrófico ou ser hiperplásicas. Raramente, os pólipos podem sofrer transformação maligna e este evento é mais associado ao uso do tamoxifeno.

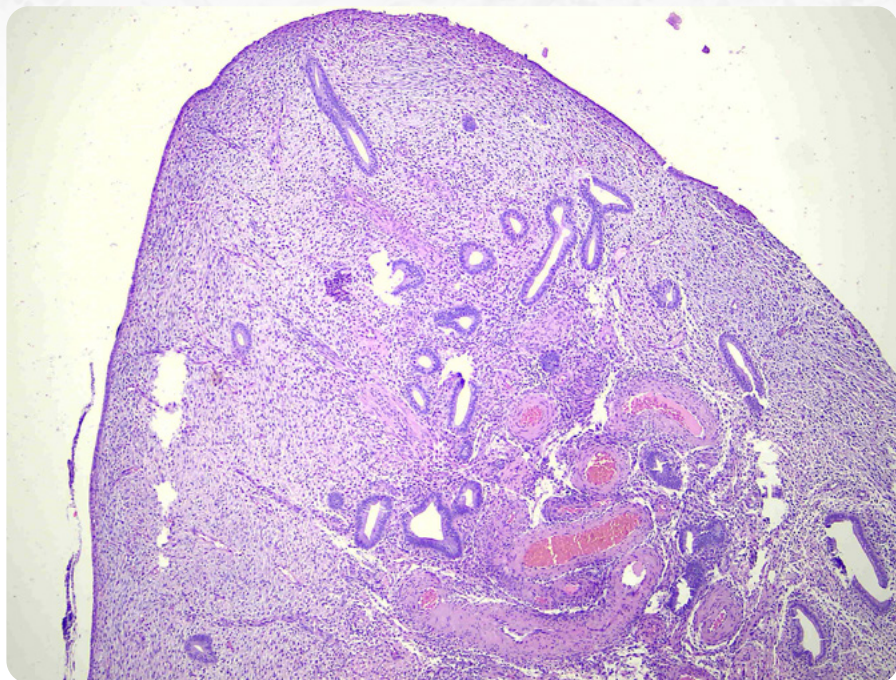


Figura 9.16: Pólipo endometrial: proliferação desordenada de glândulas endometriais sem atipias em meio a estroma modificado, com vasos sanguíneos com parede espessada.

9.5.6 Hiperplasia endometrial

A hiperplasia endometrial é definida por proliferação aumentada de glândulas endometriais em relação ao volume de estroma. O diagnóstico costuma ser feito na perimenopausa, com queixa de sangramento uterino anormal. O quadro é associado a estimulação estrogênica do endométrio por período prolongado de tempo, que pode ser causado por anovulação, SOP, obesidade, alterações ovarianas, entre outros.

A **hiperplasia sem atipia** exibe glândulas tubulares e/ou cisticamente dilatadas, com epitélio simples ou pseudoestratificado, distribuídas de forma irregular pelo estroma. Este, apesar de estar em menor proporção, ainda é visualizado entre as glândulas, que, por vezes, podem ficar justapostas (back-to-back).

A **hiperplasia atípica** – também chamada neoplasia intraepitelial endometrióide – apresenta proliferação glandular justaposta, com contornos complexos e atipia nuclear (identificada como perda da polarização/orientação em relação à camada basal, nucléolos evidentes, cromatina aberta). É considerada uma proliferação clonal, com mutações dos genes PTEN, KRAS, instabilidade microssatélite (relacionada à síndrome de Lynch), entre outras. Em torno de 25 a 30% das pacientes diagnosticadas com hiperplasia atípica na biópsia de endométrio exibem, na peça de histerectomia, carcinoma endometrial. Por esse motivo, esse diagnóstico requer tratamento cirúrgico.

9.5.7 Lesões neoplásicas

9.5.7.1 Carcinoma endometrial

O carcinoma endometrial é a neoplasia maligna mais comum do corpo uterino e o segundo mais comum do trato genital feminino. Existem dois subtipos principais:

O **carcinoma endometrioides** é o mais comum dentre as neoplasias malignas endometriais e responde por mais de 80% dos casos. Surge, usualmente, a partir da hiperplasia endometrial atípica, logo, apresenta fatores de risco semelhantes: obesidade, SOP, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, uso de tamoxifeno e tumores ovarianos produtores de estrógeno.

Acomete principalmente mulheres na pós-menopausa (com média de idade de 63 anos), que se apresentam com sangramento uterino pós-menopausa.

Os testes moleculares destes tumores evidenciam diversas mutações: o gene supressor tumoral PTEN é mutado em até 80% dos casos; o gene KRAS é alterado em torno de 25% dos casos; o ARID1A perde sua função reguladora da cromatina em cerca de 30% dos casos.

Além disso, o oncogene PIK3CA possui mutações ativadoras em 40% dos casos. Juntas, essas mutações corroboram para aumentar a sinalização da via PIK3/AKT, que ajuda a aumentar a expressão de genes-alvo dependentes de receptores estrogênicos pelas células endometriais.

Em torno de 20% dos casos, observam-se defeitos nos genes de reparo de DNA e tem estreita relação com história familiar de síndrome de Lynch (ou HNPCC).

Microscopicamente, o tumor apresenta arquitetura viloglandular sem estroma interposto, com infiltração do miométrio (Figura 9.17A) e padrões de crescimento classificados em três graus histológicos: bem diferenciado (composto em >95% por arquitetura glandular), moderadamente diferenciado (exibe um padrão misto de glândulas e áreas de crescimento sólido em até 50% do tumor) e pouco diferenciado (quando a área sólida sobressai a glandular, ocupando >50% da lesão).

Em torno de 10 a 25% dos casos, pode-se observar diferenciação escamosa do epitélio neoplásico (Figura 9.17B) e essa característica, apesar de auxiliar no diagnóstico, não deve ser contabilizada como área sólida para definição do grau histológico.

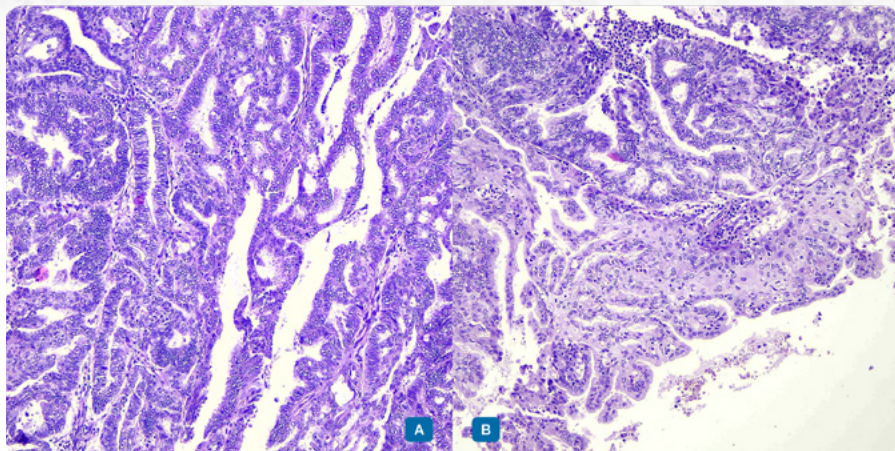


Figura 9.17: Carcinoma endometrial tipo endometriode. A- Proliferação glandular atípica com padrão confluyente, gerando arquitetura viloglandular. B- No centro, observa-se área de diferenciação escamosa do tumor.

A disseminação da neoplasia pode ocorrer por extensão direta aos tecidos periuterinos, bem como por via angiolinfática para linfonodos regionais ou órgãos distantes (como fígado, pulmões e ossos). O tratamento costuma ser cirúrgico com histerectomia total e pode ser complementado com radioterapia conforme a diferenciação tumoral. O prognóstico é dependente do estágio clínico da paciente.

O **carcinoma seroso** normalmente surge em contexto de atrofia endometrial, em mulheres 10 anos mais velhas que as diagnosticadas com carcinoma endometriode. O sangramento uterino pós-menopausa segue como a queixa clínica mais comum.

Diferentemente da patologia anteriormente relatada, o carcinoma endometrial seroso exibe mutação no gene supressor tumoral TP53 (interpretada como evento inicial) na vasta maioria dos casos. Mutações adicionais podem ser vistas nos genes PIK3CA, PP2R1A, bem como amplificação do ERBB2 (HER2).

O tumor geralmente se desenvolve em útero pequeno e atrófico, porém pode produzir massa de grande volume. Microscopicamente, apresenta padrão de crescimento papilífero, que pode conter componente glandular associado, com células epiteliais atípicas (aumento da relação N:C, hiperchromasia, nucléolo evidente e mitoses atípicas) (Figura 9.18).

A distinção histológica entre os carcinomas endometrial e seroso é feita com base na atipia citológica e, frequentemente, na expressão anômala do p53 no exame imuno-histoquímico (referida como expressão aberrante do gene, já que sua mutação é frequente).

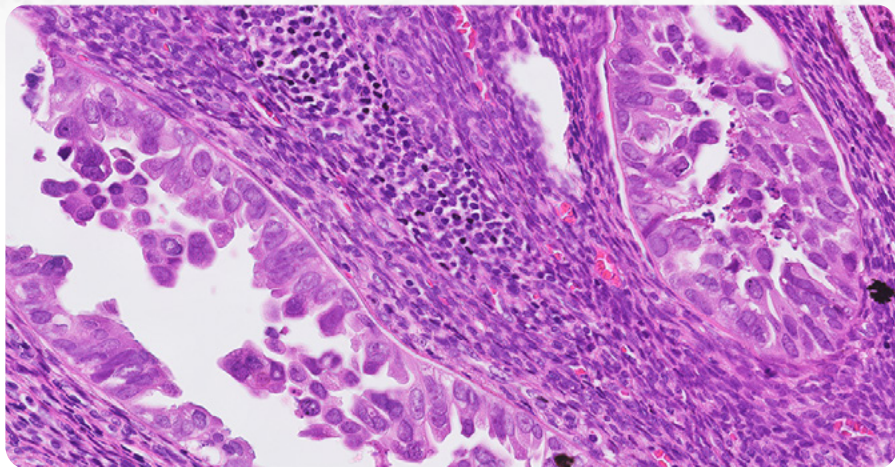


Figura 9.18: Leiomioma uterino. A- Na macroscopia, observam-se nódulos bem delimitados na parede uterina. B- Microscopicamente, são vistos feixes de células fusiformes entrelaçados.

A taxa de metástases extra-uterinas fica em torno de 40 a 50%, no momento do estadiamento cirúrgico.

O tratamento consiste em cirurgia com radio e quimioterapia adjuvantes.

9.5.7.2 Carcinosarcoma

O carcinosarcoma (também conhecido como tumor mülleriano misto maligno) é uma neoplasia com componentes epitelial e mesenquimal malignos. Responde por aproximadamente 5% das neoplasias uterinas e afeta pacientes em período de pós-menopausa, que cursam com sangramento, aumento do volume uterino ou massa pélvica.

É aceita a teoria de que o componente sarcomatoso provém do componente carcinomatoso, através do processo de transdiferenciação, na evolução tumoral, uma vez que compartilham das mesmas mutações genéticas – como TP53, PTEN e PIK3CA.

Morfológicamente, a lesão se apresenta como tumor volumoso e polipóide, que pode sofrer prolapso através do orifício cervical. À microscopia, são observados dois padrões celulares: um adenocarcinoma (mais frequentemente tipo endometrióide ou seroso) misturado a outro sarcomatoso (semelhante a um sarcoma de alto grau). Este componente pode ter elementos heterólogos, como diferenciação adiposa, cartilaginosa ou de musculatura esquelética.

Por outro lado, as metástases, quando ocorrem, contêm somente componente de adenocarcinoma.

Cerca de metade dos casos estão em estágio avançado ao diagnóstico. O prognóstico é dependente do estágio clínico e de características anatomopatológicas, a exemplo de tamanho tumoral, presença de invasão angiolinfática e predomínio de componente sarcomatoso.

9.5.7.3 Tumores do estroma endometrial

As lesões de estroma endometrial são raras, respondendo por menos de 5% dos casos de tumor endometrial.

O **adenossarcoma** é uma neoplasia bifásica com componente epitelial benigno e estromal maligno. Sua ocorrência é mais comum em pacientes na pós-menopausa, e cursa com sangramento uterino, aumento de volume uterino, massa pélvica ou protrusão de tumoração pelo canal cervical.

O diagnóstico é baseado nos achados de estroma endometrial com características malignas com glândulas benignas de permeio.

O diagnóstico diferencial com pólipos endometriais é clinicamente relevante, uma vez que o adenossarcoma, sendo sensível ao estrogênio, tem boa resposta a ooforectomia. Assim, o tratamento consiste em histerectomia com anexectomia.

O **nódulo do estroma endometrial** é uma lesão rara, que acomete preferencialmente mulheres na perimenopausa. Morfologicamente, é circunscrita e lembra o estroma da fase proliferativa do endométrio. Já sua contrapartida maligna, o **sarcoma do estroma endometrial**, é uma neoplasia de caráter infiltrativo e o grau de atipia determina sua designação em baixo ou alto grau.

Dentre os fatores de risco estão uso prolongado de estrogênio, uso de tamoxifeno e irradiação pélvica. A sua patogenia é relacionada a fusões genéticas que envolvem genes da família polycomb, como JAZF1-SUZ12, que acarretam alteração da expressão de genes oncogênicos.

O estágio clínico é importante fator prognóstico nesses casos.

9.5.7.4 Tumores do miométrio

O **leiomioma** é um tumor mesenquimal benigno, derivado de células musculares lisas. É o tumor uterino mais comum e afeta mulheres usualmente em torno de 40 anos. Costumam ser assintomáticos, mas podem se apresentar com menorragia, dor pélvica, entre outros sintomas.

A maioria dos leiomiomas tem cariótipo usual, porém alguns são proliferação clonal, que apresentam mutações no gene MED12, rearranjos em HMGA1 e HMGA2 e deleções de COL4A5 e COL4A6.

Macroscopicamente, são tumores circunscritos, bem delimitados, arredondados, branco-acinzentados, firmes e com aspecto fasciculado (Figura 9.19A).



Figura 9.19A: Leiomiossarcoma uterino: observa-se atipia celular proeminente.

Tem tamanhos variados, desde poucos centímetros a mais de 10cm de diâmetro. Usualmente, são vistos no miométrio, mas podem ocorrer em outras topografias, como colo uterino e ligamentos uterinos. Histologicamente, são compostos por células fusocelulares (que lembram a musculatura lisa) homogêneas, arranjadas em feixes e fascículos (Figura 9.19B).

Alguns casos podem ter variações na morfologia, com aumento da celularidade ou células com núcleos bizarros, porém a atividade mitótica é baixa, o que ajuda na distinção com tumores malignos. A malignização do leiomioma é um evento extremamente raro.

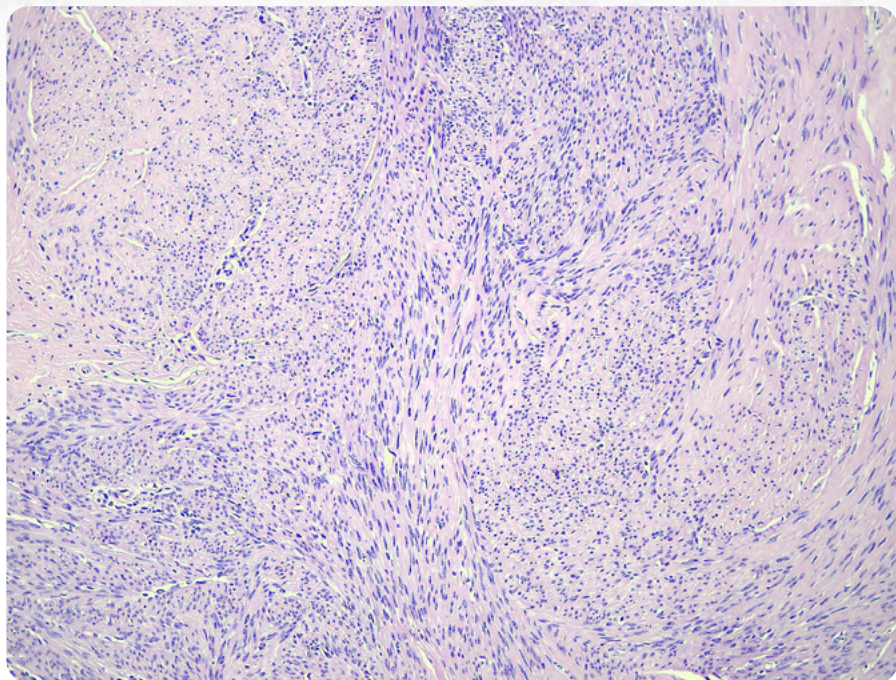


Figura 9.19B: Leiomiossarcoma uterino: observa-se atipia celular proeminente.

O **leiomiossarcoma** é a contrapartida maligna do leiomioma. É o sarcoma uterino mais comum e as pacientes costumam ter mais de 50 anos ao diagnóstico. Clinicamente, há sangramento vaginal, massa pélvica e dor abdominal. As mutações mais frequentemente encontradas incluem os genes TP53, MED12 e ATRX.

Tipicamente, é tumor único, macio, com áreas friáveis e hemorrágicas, que mede em torno de 10cm. À microscopia, o diagnóstico é baseado em atipia citológica proeminente, necrose tumoral e alto índice de mitoses ($>10/10$ CGA) (Figura 9.20).

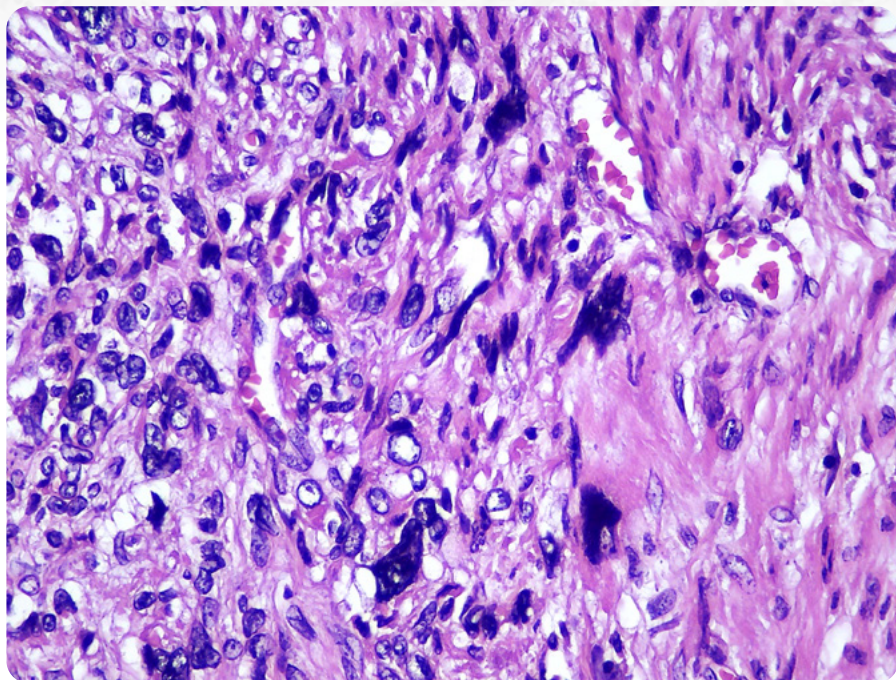


Figura 9.20: Cisto paratubário: normalmente, é situado próximo às fimbrias e tem a parede interna revestida por epitélio tubário.

O prognóstico é reservado, e a taxa de sobrevida global (considerando todos os estádios clínicos) gira em torno de 15 a 25% em 5 anos.

9.6 Tubas uterinas

As tubas uterinas são comumente afetadas por infecções, seguidas por gravidez ectópica e endometriose.

9.6.1 Inflamação

As **infecções bacterianas** são comuns e normalmente relacionadas a procedimentos invasivos (como curetagem uterina) ou inserção de DIU, mas também podem ser ocasionadas por doenças sexualmente transmissíveis (DST). A inflamação pode causar aderências tubárias e provocar infertilidade. Microscopicamente, a arquitetura epitelial distorcida pela inflamação pode simular neoplasia maligna.

A **doença inflamatória pélvica** é um diagnóstico clínico para inflamação pélvica com epicentro na tuba uterina. Os principais agentes etiológicos são *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydiae trachomatis*. Esse quadro ocorre em mulheres jovens, sexualmente ativas, e os fatores de risco incluem múltiplos parceiros, relação sexual desprotegida, tabagismo e uso de drogas ilícitas. As pacientes se apresentam com dor abdominal, febre, aumento da frequência urinária, dor lombar e náusea.

O método padrão-ouro para diagnóstico de DIP é a visualização laparoscópica das tubas, que tem aspecto inflamado/supurativo. Elas são removidas cirurgicamente em casos extremos, em que há complicações. O tratamento é realizado com antibioticoterapia.

Morfológicamente, tem-se uma salpingite supurativa aguda, caracterizada por intenso infiltrado neutrofílico, mais proeminente na mucosa. A luz tubária é preenchida por material purulento, que pode se estender aos ovários (e formar um abscesso tubo-ovariano). Com o passar do tempo, o processo inflamatório passa por cicatrização que pode criar barreiras na luz tubária, formando septos. Isso pode impedir a passagem dos ovócitos, tornando a paciente infértil ou com risco aumentado para gravidez ectópica. Os septos formados também podem dar origem a cavidades que ficam preenchidas por secreção tubária, desenvolvendo hidrossalpinge.

A **tuberculose** tubária geralmente se desenvolve por via hematogênica, e pode ter origem pulmonar ou miliar. Acomete mulheres jovens que vivem em áreas endêmicas para a infecção. As pacientes podem não apresentar sintomas pélvicos, bem como podem ter dor crônica, sangramento vaginal e infertilidade.

Microscopicamente, observam-se granulomas na mucosa e parede tubárias – constituídos por agregados inflamatórios nodulares com necrose central, circundados por células gigantes multinucleadas e histiócitos fagocitando os bacilos (que podem ser visualizados na coloração de Ziehl-Neelsen).

9.6.2 Torção

A torção da tuba uterina e ovário é normalmente secundária a processo inflamatório ou tumor, mas pode ocorrer na estrutura normal. Pode acometer mulheres em qualquer faixa etária, desde a infância até a idade adulta.

Sua apresentação durante o procedimento cirúrgico é de infarto hemorrágico. Se a

cirurgia foi realizada precocemente, há a possibilidade de desfazer a torção, restabelecer o fluxo sanguíneo e preservar a estrutura anatômica.

9.6.3 Gravidez ectópica

A gestação ectópica é a implantação do embrião em qualquer local diferente da cavidade endometrial. O lugar mais comum é a tuba uterina, que responde por mais de 90% dos casos. O principal fator de risco é a DIP, com salpingite crônica posterior. O diagnóstico deve ser suspeitado quando há aumento do β -HCG sem a visualização de embrião na cavidade uterina. O exame de ultrassonografia detecta massa anexial. O quadro clínico envolve dor abdominal importante.

Morfologicamente, observam-se vilosidades coriônicas e embrião na luz tubária. O crescimento do saco gestacional, com o passar do tempo, expande a luz tubária e causa adelgaçamento da parede, que pode sofrer rotura. A gestação ectópica rota é uma emergência médica, uma vez que resulta em hemorragia intraperitoneal importante, com risco de óbito.

9.6.4 Cistos e neoplasias

Os **cistos paratubários** (antigamente chamados Hidátides de Morgani) são lesões comuns da tuba, que se desenvolvem junto à serosa ou às fímbrias. São revestidos por epitélio benigno tipo tubário e preenchidos por líquido seroso claro (Figura 9.21). Podem ter tamanhos variados, de 0,1 a 2,0cm.

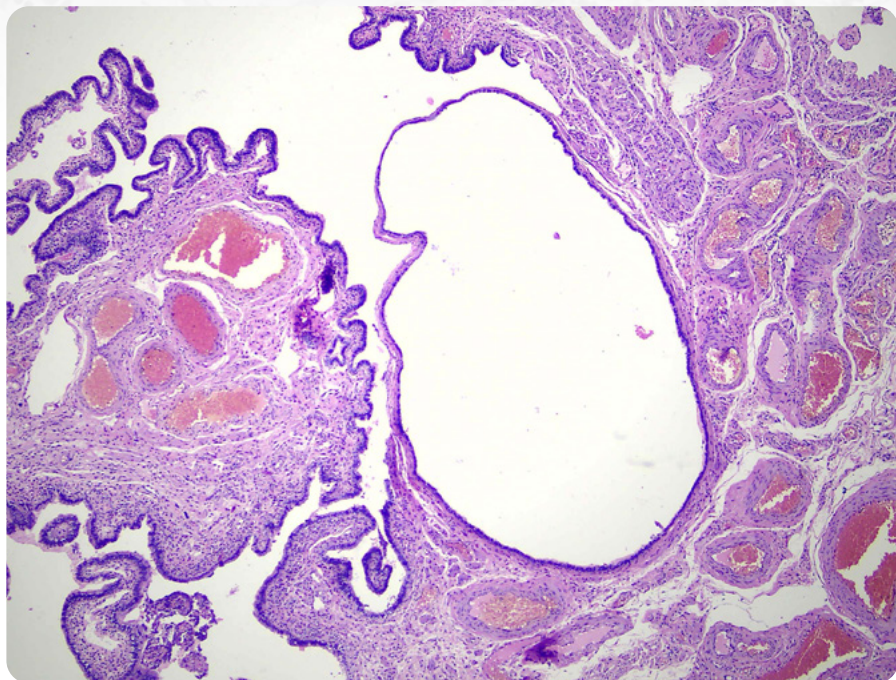


Figura 9.21: Cisto folicular ovariano: são cavidades císticas recobertas por células da camada granulosa.

As neoplasias tubárias são incomuns. O **tumor adenomatoide** é uma lesão benigna de origem mesotelial que ocorre na serosa tubária ou na mesossalpinge e, usualmente é achado incidental.

O carcinoma primário da tuba é extremamente raro. Quando identificado costuma já estar associado a massa ovariana.

9.7 Ovários

O ovário é um órgão sólido composto por córtex (com estroma celular e unidades foliculares, corpo lúteo e corpos albicans), medula (onde emergem os vasos sanguíneos) e superfície externa epitelial, que é extensão do peritônio. As condições patológicas ovarianas são basicamente cistos benignos e tumores. Condições inflamatórias ovarianas são incomuns.

9.7.1 Cistos

Os **cistos foliculares** são originados dos folículos de Graaf não rompidos ou rompidos e fechados de imediato. São condições benignas muito comuns. Normalmente são múltiplos e assintomáticos. Tem tamanho variado e são preenchidos por líquido seroso claro. Microscopicamente, são uniloculados e revestidos por células da camada granulosa. (Figura 9.22A)

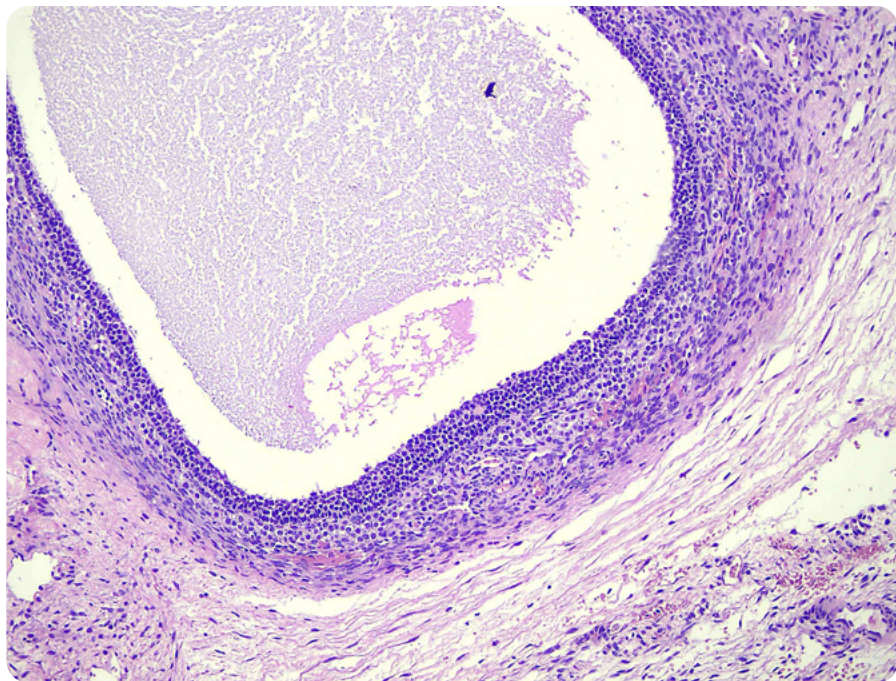


Figura 9.22A: Cisto de corpo lúteo (A e B): são cistos ovarianos recobertos por células da granulosa luteinizadas e podem ser associados a sangramento.

Os **cistos de corpo lúteo** são normalmente encontrados em ovários de mulheres em idade reprodutiva. Macroscopicamente, eles têm aparência amarelo-alaranjada. Na histologia, são revestidos por células da granulosa luteinizadas (Figura 9.22B), e podem estar associados a sangramento e fibrose, o que pode causar dificuldade na distinção com endometriose, à macroscopia. Ocasionalmente, esses cistos sofrem ruptura e causam reação peritoneal.

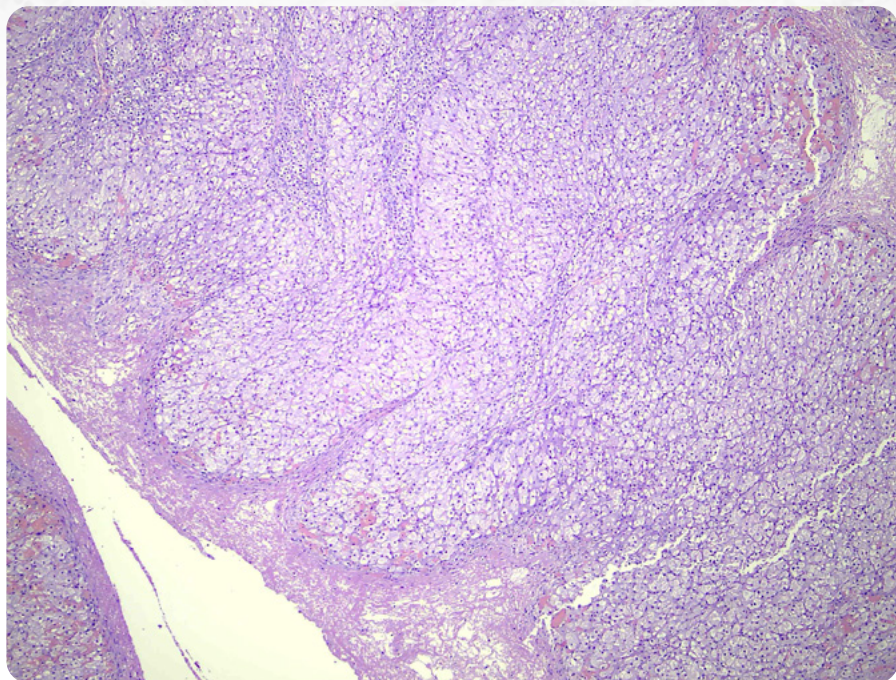


Figura 9.22B: Cisto de corpo lúteo (A e B): são cistos ovarianos recobertos por células da granulosa luteinizadas e podem ser associados a sangramento.

9.7.2 Ovários policísticos

A **síndrome dos ovários policísticos** é uma condição endocrinológica, que cursa com ovários policísticos, anovulação, irregularidade menstrual, hiperandrogenismo, resistência insulínica, infertilidade e obesidade.

Essa doença afeta mulheres em idade reprodutiva e sua incidência é cerca de 10%. Seu diagnóstico é feito com base em alterações clínico-radiológicas.

Morfológicamente, são observados múltiplos cistos foliculares, que aumentam o volume ovariano, adjacente a fibrose densa do córtex.

A SOP pode coexistir com **hipertecose estromal** (hiperplasia estromal cortical), que é uma condição do estroma ovariano, que causa aumento do volume ovariano. Microscopicamente, o estroma é hiper celular com células luteinizadas, vistas como ninhos celulares com citoplasma vacuolado.

9.7.3 Lesões neoplásicas

As neoplasias ovarianas são classificadas de acordo com as células originárias: epitélio mülleriano (de superfície ou endometriose), células germinativas e células estromais do cordão sexual. (tabela 9-1)

Tabela 9-1 Classificação dos tumores ovarianos da OMS

Tumores epiteliais (de superfície)	Tumores do estroma e do cordão sexual	Tumores de células germinativas	Tumores metastáticos
• Tumores serosos • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma) • Borderline • Maligno (carcinoma seroso de baixo ou alto grau) • Tumores mucinosos • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma) • Borderline • Maligno (adenocarcinoma mucinoso) • Tumores endometrioides • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma) • Borderline • Maligno (adenocarcinoma endometrióide) • Tumores de células claras • Benignos (cistadenoma, cistadenofibroma) • Borderline • Maligno (adenocarcinoma de células claras) • Tumores de Brenner • Benigno, SOE • Borderline • Maligno • Outros carcinomas • Tumores mesenquimais (epitelial-estromal) • Adenossarcoma	• Tumores estromais puros • Fibromas • Tecomas • Tumores de células de Leydig • Tumores de células esteroides • Fibrossarcoma • Tumores do cordão sexual puros • Tumor de células da granulosa do adulto • Tumor de células da granulosa juvenil • Tumor de células de Sertoli • Tumores mistos do estroma e do cordão sexual • Tumor de células de Sertoli-Leydig	• Teratoma • Benigno • Imaturo • Disgerminoma • Tumor do saco vitelínico • Carcinoma embrionário • Coriocarcinoma • Tumor de células germinativas mistas	

9.7.3.1 Tumores epiteliais

Os tumores epiteliais representam a maioria das neoplasias ovarianas. Sua classificação depende da diferenciação epitelial (como seroso, mucinoso ou endometrióide) e da sua proliferação (benigno, borderline ou maligno). Os tumores benignos costumam ser subclassificados conforme seus componentes: cistadenoma, quando a área cística prevalece; adenofibroma, quando a área fibrosa prevalece; e cistadenofibroma, quando são mistos.

9.7.3.1.1 Tumores serosos

Os tumores serosos do ovário correspondem a aproximadamente 40% das neoplasias ovarianas.

Os **cistadenomas, cistadenofibromas e adenofibromas serosos** são tumores benignos, vistos em ampla faixa etária e que podem provocar sintomas relacionados a massa ovariana. Morfologicamente, são cistos uniloculados, que podem ter septos fibrosos, revestidos por epitélio colunar ou cuboidal simples, que lembra o epitélio tubário. (Figura 9.23).

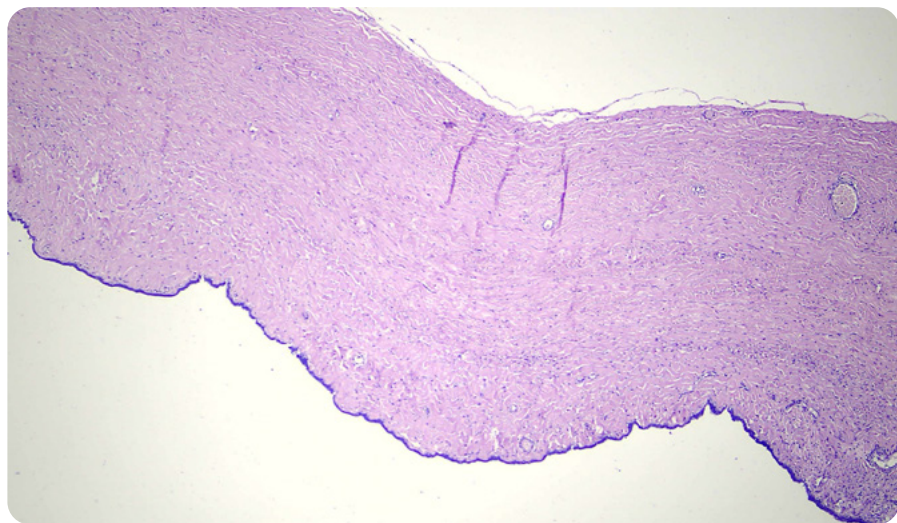


Figura 9.23: Cistadenofibroma seroso do ovário: cavidade cística com parede fibrosa e revestimento por epitélio cilíndrico ou colunar simples, sem estratificação.

O **tumor seroso borderline** é uma neoplasia proliferativa de baixo grau, não invasiva, que acomete mulheres em torno da 5ª década. É relacionado a mutações somáticas nos genes KRAS e BRAF. Geralmente são císticos e tem mais de 5cm de diâmetro. Na cavidade ou na superfície da lesão, observam-se vegetações que, histologicamente, mostram-se como papilas com proliferação e estratificação epitelial e atipia leve. Aproximadamente 4 a 7% das pacientes com tumor seroso borderline desenvolvem carcinoma seroso de baixo grau subsequente e os fatores de risco para essa evolução incluem doença residual após tratamento cirúrgico, acometimento da superfície da lesão e estágio avançado.

O **carcinoma seroso de baixo grau** é uma neoplasia invasiva com características malignas de baixo grau. As pacientes têm média de idade de 43 anos e podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas secundários a efeito de massa, além de ascite. A patogenia é relacionada a mutações dos genes KRAS (que é associada a recorrência tumoral), NRAS, BRAF, USP9X e EIF1AX.

Habitualmente, a neoplasia é bilateral e exibe crescimento de papilas (Figura 9.24). Microscopicamente, são visualizados ninhos celulares, papilas e micropapilas com proliferação epitelial atípica e mitoses, além de calcificações psamomatosas.

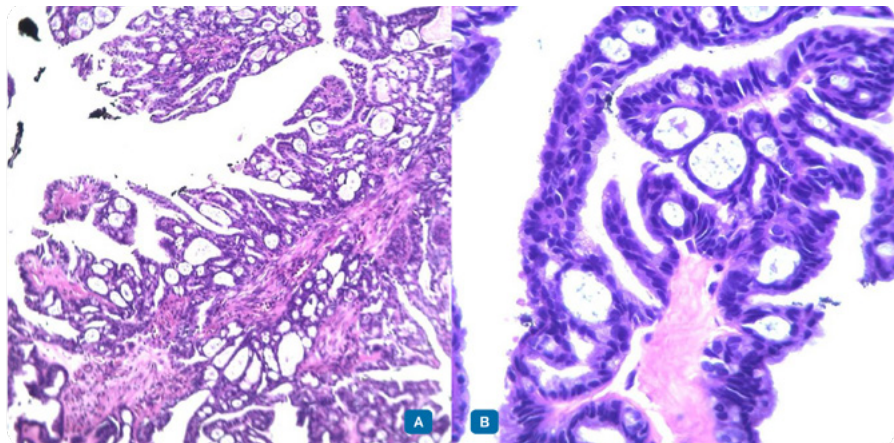


Figura 9.24: Cistadenoma mucinoso do ovário. A- Cavidade cística revestida por epitélio mucinoso em monocamada. B- Cistadenoma mucinoso associado a tumor de Brenner.

O carcinoma seroso de baixo grau é associado a um curso clínico indolente, com relação ao de alto grau. Seu prognóstico é relacionado ao estágio clínico.

O **carcinoma seroso de alto grau**, entretanto, é um tumor invasivo com características de alto grau de malignidade. A maioria das pacientes faz diagnóstico já em estágio avançado e apresentam níveis séricos aumentados de CA125. A média de idade ao diagnóstico é de 65 anos. Os principais fatores de risco são história familiar de câncer de mama e/ou ovário e infertilidade.

A patogenia destes tumores tem início no epitélio tubário (usualmente nas fímbrias, chamado de carcinoma intraepitelial tubário). A mutação mais comumente encontrada é do gene TP53, seguida dos genes BRCA1 e 2, entre outros.

Esses tumores costumam ser bilaterais, de grande volume e exofíticos. Morfologicamente, apresentam áreas sólidas, glandulares e papilíferas, com atipia nuclear acentuada e mitoses proeminentes e atípicas. É comum a visualização de necrose.

O prognóstico dessa neoplasia é reservado, já que 95% das pacientes tem doença extraovariana ao diagnóstico inicial. O tratamento com citorrredução do tumor é o que tem maior impacto prognóstico nesses casos.

9.7.3.1.2 Tumores mucinosos

Os tumores mucinosos representam cerca de 20% das neoplasias ovarianas.

Os **cistadenoma e adenofibroma mucinosos** são lesões benignas, unilaterais (95% dos casos), localizadas no ovário ou no retroperitônio. Os sintomas mais comuns são dor abdominal e outros relacionados a efeito de massa pélvica. A maioria dos casos apresenta mutação no gene KRAS.

O tamanho varia de poucos centímetros a mais de 30cm. Morfologicamente, observam-se múltiplos cistos delineados por epitélio mucinoso, que remete a epitélio gastrointestinal ou mülleriano, em monocamada. Pode estar associado a tumor de Brenner. (Figura 9.25)

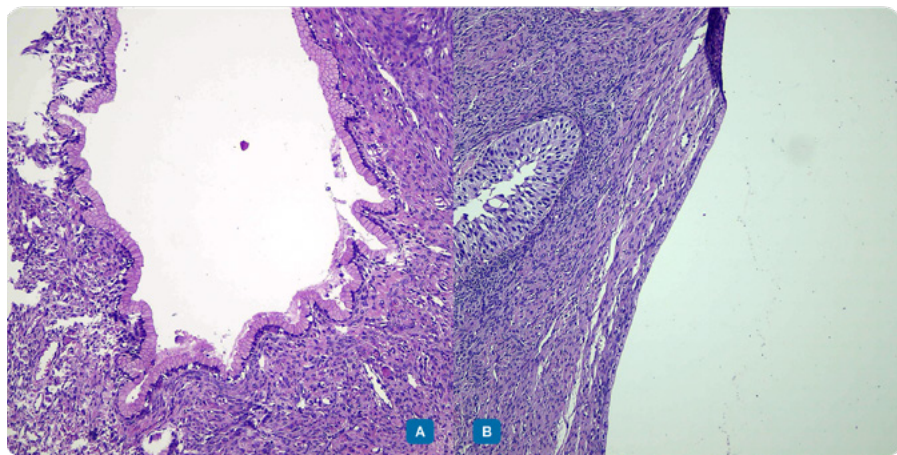


Figura 9.25: Tumor de Brenner: lesão benigna composta por ninhos de células tipo uroteliais, associado à fibrose.

O **tumor mucinoso borderline** é um tumor de arquitetura complexa com diferenciação gastrointestinal, porém não invasivo. Pode acometer pacientes em ampla faixa etária, inclusive crianças. A mutação do gene KRAS é presente em 30 a 75% dos casos, seguida da mutação do TP53.

O tumor é unilateral e de grande volume (em torno de 20cm de diâmetro). É composto por múltiplos cistos com epitélio mucinoso estratificado, que forma papilas, com atipia celular leve e mitoses. Usualmente, tem bom prognóstico, já que são diagnosticados em estágio precoce.

O **carcinoma mucinoso** é uma neoplasia invasiva com epitélio tipo gastrointestinal. A maioria dos tumores é restrita ao ovário ao diagnóstico, e é unilateral. Quando o quadro clínico é de tumor mucinoso bilateral ovariano, é importante excluir metástase de carcinoma do trato gastrointestinal para os ovários. Morfologicamente, observa-se lesão sólido-cística que pode sofrer ruptura e causar aderências. Apresenta lesão mucinosa com atipia importante e padrão de invasão infiltrativo ou expansivo.

A maioria dos casos tem mutações nos genes CDKN2A e KRAS. A mutação do TP53 é vista em 64% dos tumores.

9.7.3.1.3 Tumores endometrioides

Os **cistadenoma e adenofibroma endometrioides** são lesões ovarianas benignas incomuns, caracterizadas por epitélio com diferenciação endometrial.

O **carcinoma endometriode ovariano** é uma neoplasia maligna com diferenciação endometrial. Acomete pacientes em idade média de 55 anos e o principal fator de risco para seu desenvolvimento é lesão de endometriose nos ovários, já que 85 a 90% dos tumores se originam delas. O carcinoma endometriode ovariano partilha as mutações do carcinoma endometriode uterino, com alterações da via β -catenina (mutação CTNNB1), via PI3K, via MAPK (mutação KRAS) e ARID1A.

Morfologicamente, apresentam-se como lesões sólido-císticas de grande volume. Sua aparência microscópica é semelhante à do carcinoma endometriode uterino, com glândulas atípicas em arranjo back-to-back, com necrose e hemorragia associados. O fator prognóstico mais importante é o estadió clínico.

9.7.3.1.4 Carcinoma de células claras

Os tumores de células claras do ovário são raros e normalmente acometem pacientes na pós-menopausa.

O **carcinoma de células claras** é uma neoplasia maligna, invasiva, composta por células claras, eosinofílicas e tipo 'hobnail'. O quadro clínico apresenta sintomas relacionados a massa pélvica e é associado a hipercalcemia da malignidade e TEP. As mutações mais comuns encontradas são nos genes ARID1A (aproximadamente 50%), PIK3CA e TERT.

Morfologicamente, são neoplasias unilaterais, sólido-císticas, com arquitetura sólida, papilífera e tubulocística misturadas. O estadió clínico é o fator prognóstico mais importante e a sobrevida em 5 anos é em torno de 80%, nos casos limitados a pelve.

9.7.3.1.5 Tumor de brenner

O tumor de Brenner é benigno e composto por ninhos de células uroteliais (transicionais). Costuma ser achado incidental e unilateral. Responde por cerca de 5% das neoplasias ovarianas e sua patogenia pode estar relacionada a restos de Walthard, que são ninhos de epitélio transicional paratubários.

Normalmente, são lesões pequenas (em torno de 2cm), sólidas, compostas por ninhos ovais ou irregulares de epitélio urotelial em meio a estroma com fibrose. (Figura 9.26)

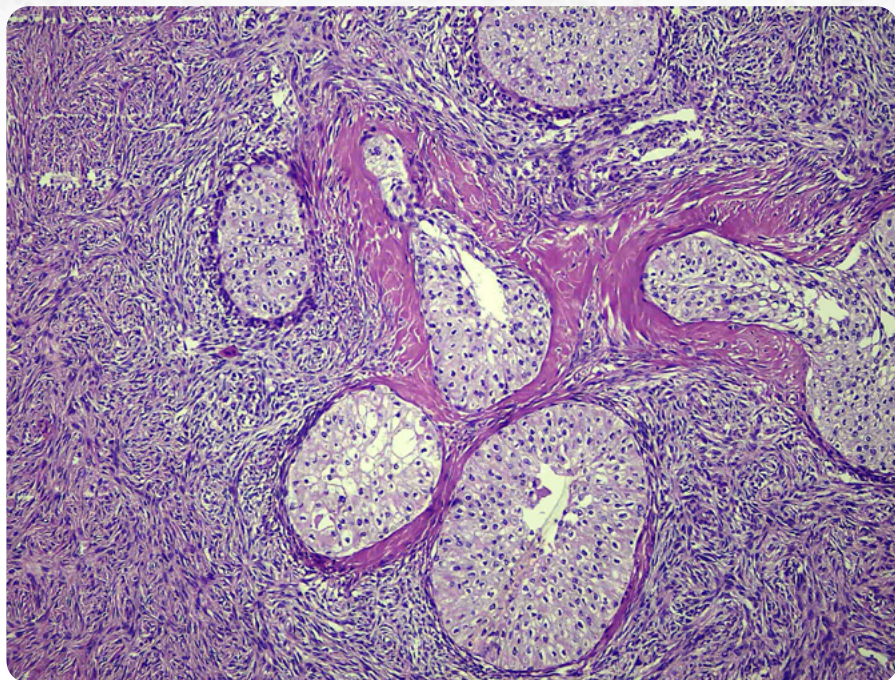


Figura 9.26: Teratoma ovariano maduro. A- Componente cístico com revestimento epitelial tipo epiderme com anexos cutâneos adjacentes. B- Componentes maduros representados por tecido cartilaginoso, tireoidiano e revestimento da cavidade cística por epitélio colunar ciliado tipo respiratório.

As contrapartidas borderline e maligna do tumor de Brenner são extremamente raras.

9.7.3.2 Tumores de células germinativas

Os tumores de células germinativas representam cerca de 20% das neoplasias ovarianas e ocorrem, em sua maioria, em crianças e adultos jovens. A maioria dos casos (95%) é composta por teratoma cístico maduro.

9.7.3.2.1 Teratoma

Os **teratomas maduros** são tumores compostos por tecidos maduros derivados das 3 linhagens germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderme. A maioria dos casos ocorre em mulheres em idade fértil.

Costumam ser tumores sólido-císticos, com componente cístico revestido por epitélio tipo pele e preenchido por conteúdo de queratina e pêlos. Adjacente, é comum a identificação de outros tecidos, como cartilaginoso, ósseo, neural e glandular. (Figura 9.27)

Esses tumores podem, em 1% dos casos, sofrer transformação maligna somática, com origem de neoplasia maligna em um componente maduro (e exemplo de CEC na pele).

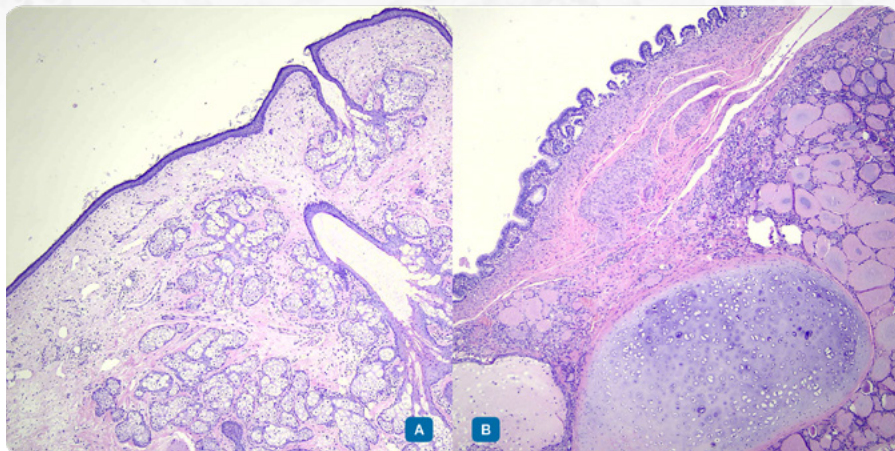


Figura 9.27: Transfusão feto-fetal: gestação gemelar em que há compartilhamento anormal do fluxo sanguíneo placentário. O feto com maior aporte sanguíneo tem tamanho maior e aspecto avermelhado (A) e o outro tem tamanho menor e apresenta palidez (B).

Os **teratomas imaturos** são tumores raros, compostos por tecido embrionário imaturo, em meio a outro maduro. É mais comum em crianças e adolescentes. Morfologicamente, exibem quantidade variável de tecido imaturo, principalmente de origem neuroectodérmica, em meio a áreas de tecido maduro.

O **struma ovarii** é um tipo de teratoma ovariano maduro com predomínio de componente tecidual tireoidiano, que pode ser funcional.

9.7.3.2 Disgerminoma

O disgerminoma corresponde a menos de 1% dos tumores ovarianos e é equivalente ao seminoma testicular. Acomete crianças e mulheres jovens e pode estar associado a disgenesia gonadal. A mutação mais comumente vista é do gene KIT, em conjunto com anormalidades do cromossomo 12. Morfologicamente, a lesão se apresenta sólida, lobulada, clara, com área de degeneração cística com necrose e hemorragia. É composta por ninhos de células monomórficas, separados por septos fibrosos, que contêm linfócitos. É comum a visualização de mitoses. Semelhante ao seminoma, o disgerminoma exibe expressão imuno-histoquímica para OCT-3, OCT-4, SALL4 e NANOG.

O estágio clínico é o fator prognóstico mais importante e a neoplasia costuma responder bem à quimioterapia. A taxa de sobrevida livre de recorrência em 10 anos é superior a 90%.

9.7.3.3 Tumor do saco vitelínico

O tumor do saco vitelínico, também conhecido como tumor do seio endodérmico, é um tumor de células germinativas primitivas, que ocorre entre a 2ª e 3ª décadas de vida. As pacientes se apresentam com dor abdominal e/ou massa pélvica, além de níveis elevados de AFP sérica.

Costuma ser unilateral, grande (em torno de 15cm), sólido-cístico, com áreas de hemorragia e necrose. Histologicamente, é muito variável, com áreas microcísticas, papilíferas, sólidas e outras com padrão de seio endodérmico, constituído por papilas alongadas ou arredondadas com vasos sanguíneos centrais, delineadas por células, que formam os corpos de Schiller-Duval.

Geralmente apresenta bom prognóstico, com taxa sobrevida em 5 anos superior a 95%, em tumores com estadio clínico I ou II.

9.7.3.3 Tumor do estroma e cordão sexual

Os tumores do estroma e cordão sexual respondem por cerca de 5% das neoplasias ovarianas e são lesões que se diferenciam em estroma ovariano e/ou cordão sexual. Isso inclui células tipo femininas (células da teca e da granulosa) e células tipo masculinas (células de Sertoli e Leydig).

9.7.3.3.1 Fibroma e tecoma

Os **fibromas** ovarianos são neoplasias benignas, usualmente unilaterais, que podem ocorrer em qualquer idade. Formam massas sólidas, lobuladas, firmes e com aspecto esbranquiçado. À microscopia, são compostos por células fibroblásticas (fusiformes) em meio a estroma com colágeno.

O **tecoma** ovariano normalmente ocorre na pós-menopausa e é unilateral. É tipicamente sólido, lobulado, com superfície amarelada e com 5 a 10cm de diâmetro. Histologicamente, é constituído por células semelhantes às da teca.

Em casos que há mistura desses dois componentes, denomina-se como **fibrotecoma**.

9.7.3.3.2 Tumor de células da granulosa

Os tumores de células da granulosa são derivados do estroma ovariano e têm diferenciação em células foliculares da granulosa. São classificados em dois tipos distintos, conhecidos como juvenil e do adulto.

O **tumor de células da granulosa do adulto** é uma neoplasia que pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum na perimenopausa. Costuma se manifestar com dor abdominal ou sintomas relacionados ao estrogênio, como sangramento uterino. Praticamente todos os casos tem mutação somática do gene FOXL2.

A maioria dos tumores são bilaterais, sólido-císticos, com tamanho em torno de 10cm. Histologicamente, demonstram vários padrões arquiteturais entremeados, como trabecular, macrofolicular, microfolicular (com corpos de Call-Exner – que são pequenas glândulas preenchidas com material acidófilo) e difuso. Usualmente, observa-se componente de células da teca, além de estroma fibromatoso.

O estágio clínico é o fator prognóstico mais comum e a maioria dos pacientes é estágio I ao diagnóstico, que é associado a sobrevida de 90 a 95% em 10 anos, devido ao comportamento indolente. A presença de ruptura tumoral à cirurgia, em pacientes em estágio I, é particularmente importante.

O **tumor de células da granulosa juvenil** é diagnosticado em 80% dos casos durante

as primeiras duas décadas de vida. Uma vez que o tumor produz hormônio, é comum a clínica de pseudopuberdade precoce, distúrbios menstruais ou manifestações andrógenas. As alterações genéticas mais comumente encontradas são nos genes AKT1 e GNAS.

Morfológicamente, os tumores são unilaterais, com tamanho médio de 12cm, superfície de corte sólida, amarelo-acinzentada, com áreas hemorrágicas. Apresentam arquitetura difusa ou nodular, composta por células da granulosa com aparência imatura, com atipia celular, e número significativo de mitoses, inclusive atípicas.

As pacientes com tumor restrito ao ovário têm excelente prognóstico. Porém, em casos de ruptura tumoral ou disseminação extraovariana, o risco de recorrência aumenta significativamente.

9.7.3.3 Tumor de células de sertoli-leydig

O tumor de células de Sertoli-Leydig é uma neoplasia composta por células de Sertoli e de Leydig em proporções variáveis. Em sua maioria, são unilaterais e acometem pacientes jovens (média de 25 anos), porém podem ocorrer em qualquer idade. Clinicamente, se apresentam com manifestações hormonais androgênicas, como atrofia mamária, amenorréia, esterilidade e perda de cabelo.

Macroscopicamente, as lesões podem ter tamanho variável (de 2 a 35cm) e podem ser sólidas, com aspecto amarelado, ou sólido-císticas. Podem apresentar hemorragia e necrose.

Histologicamente, a neoplasia é subdividida em três categorias, conforme o grau de diferenciação tubular do componente de células de Sertoli e a quantidade de estroma primitivo gonadal. As células de Leydig diminuem em número conforme aumenta a indiferenciação tumoral.

O tumor bem diferenciado apresenta túbulos com células de Sertoli intercalados por estroma com numerosas células de Leydig. Já o moderadamente diferenciado apresenta formação de agregados e ninhos de células de Sertoli, separados por estroma fusocelular com algumas células de Leydig reconhecíveis. O tumor pouco diferenciado tem padrão sarcomatoide, com cordões de células epiteliais desordenados, e as células de Leydig podem estar ausentes. Alguns casos podem exibir elementos heterólogos, como tecido ósseo e cartilaginoso, além de padrão retiforme (composto por papilas ou fendas com epitélio colunar).

Pacientes com tumores bem diferenciados tem taxa de sobrevida perto de 100%. Tumores moderadamente e pouco diferenciados são clinicamente malignos em torno de 10 e 60% dos casos, respectivamente, e seu prognóstico depende de estágio, diferenciação heteróloga, alto grau histológico e padrão retiforme.

9.3.3.4 Tumores metastáticos

O ovário é o sítio ginecológico mais comum de metástases, e a taxa fica em torno de 3 a 30%. Mais da metade dos casos tem acometimento bilateral e os aspectos clínicos são relacionados ao tumor primário. Entretanto, em alguns casos, o achado de massa pélvica pode ser a primeira manifestação da neoplasia.

Os adenocarcinomas de origem colorretal são os que disseminam para ovários com mais frequência. Metástases de carcinomas mamários são incomuns em espécimes cirúrgicos, porém comuns em amostras de autópsia – o carcinoma invasivo tipo não especial (ductal invasivo) responde por 75% dos casos. Outras neoplasias que podem fazer metástase com menor frequência são adenocarcinoma de apêndice cecal, carcinoma pancreatobiliar, adenocarcinomas endocervical e endometrial, entre outros.

Os adenocarcinomas de cólon são particularmente importantes devido a sua habilidade de simular quadro de carcinoma ovariano primário, principalmente de subtipo mucinoso e endometriode. Nesses casos, o exame imuno-histoquímico pode auxiliar, mas é imprescindível uma boa investigação clínica para o diagnóstico.

O tumor de Krukenberg é um exemplo clássico de metástase envolvendo ovários bilaterais, composto por células em anel de sinete com mucina intracelular. O sítio primário mais comum dessa neoplasia é o estômago.

De forma geral, as metástases ovarianas qualificam as neoplasias primárias como estágio clínico IV, o que designa um prognóstico desfavorável.

9.8 Placenta e distúrbios gestacionais

A placenta é um órgão transitório que estabelece a relação circulatória entre o feto e a mãe. É composta por vilosidades coriônicas que possuem artérias coriônicas que emergem das artérias umbilicais, onde circula o sangue fetal desoxigenado.

Em meio às vilosidades, circula o sangue materno, que traz oxigênio e nutrientes ao feto. A troca gasosa e de nutrientes ocorre através do endotélio, do cito e sinciotrofoblasto, e o sangue agora oxigenado retorna ao feto pela única veia umbilical. Em condições normais, não há mistura entre o sangue materno e fetal.

Alterações da placenta e doenças gestacionais são causas importantes de malformações congênicas, óbito perinatal e intrauterino e, até mesmo, materno.

9.8.1 Aborto

O aborto espontâneo é definido como interrupção gestacional inferior a 20 semanas (ocorrendo, geralmente, antes de 12 semanas).

Aproximadamente 50% dos casos ocorrem por anomalias cromossômicas fetais, porém fatores maternos como SOP, diabetes com controle inadequado, defeitos de fase lútea, entre outros também contribuem para o quadro.

9.8.3 Placenta gemelar

A gestação gemelar ocorre a partir da fecundação de um ou dois óvulos, ditas mono ou dizigóticas, respectivamente. Assim, existem três tipos de placentas gemelares: monocoriônicas monoamnióticas, monocoriônicas diamnióticas e dicoriônicas diamnióticas.

As placentas monocoriônicas são resultado de fecundação de um só óvulo, logo, os gêmeos serão idênticos. E, nesses casos, pode ocorrer uma complicação designada transfusão feto-fetal: há um compartilhamento anormal das circulações fetais por derivação arteriovenosa, com distribuição anormal do volume sanguíneo. Isso pode resultar em óbito de um ou ambos os fetos (Figura 9.28).



Figura 9.28: Placenta com necrose fibrinoide: observa-se deposição de fibrina ao redor das vilosidades.

9.8.3 Anormalidades de implantação

As anomalias na implantação placentária podem ter desfechos importantes durante a gestação.

A placenta prévia ocorre quando a placenta tem sítio e no segmento inferior do corpo uterino, muitas vezes, cobrindo o colo uterino. Isso pode cursar com sangramentos durante o período gestacional e requer planejamento de parto cesário para evitar hemorragia.

Já a condição de acretismo placentário é a invasão da placenta através da parede uterina, e pode se apresentar de três formas: placenta acreta (quando as vilosidades aderem direto ao miométrio, sem decídua interposta), placenta increta (quando as vilosidades invadem o miométrio) e placenta percreta (em que as vilosidades invadem toda espessura da parede uterina). Esses quadros podem resultar em hemorragia pós-parto.

9.8.4 Infecções placentárias

As infecções da placenta podem ocorrer por duas vias: ascendente (pelo canal de parto) ou hematogênica.

As infecções ascendentes são as mais comuns e, na sua maioria, de origem bacteriana. A corioamnionite aguda costuma se instalar primeiramente na membrana amniótica e pode provocar parto prematuro. O líquido amniótico costuma ser mais espesso, com aspecto purulento, e a membrana e a superfície placentária podem ter aspecto esverdeado. À microscopia, observam-se infiltrado inflamatório polimorfonuclear, congestão vascular e

edema. Também pode ocorrer resposta fetal à infecção, com vasculite dos vasos umbilicais.

As infecções hematogênicas costumam ser do grupo TORCH (toxoplasmose, sífilis, tuberculose, listeriose, rubéola, citomegalovirose e herpes simples) e normalmente se apresentam como infecções crônicas – vilosite crônica, na histologia.

9.8.5 Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

Pré-eclâmpsia é uma síndrome sistêmica ocasionada por malperfusão e insuficiência placentária. Clinicamente, a gestante (normalmente primigesta) desenvolve hipertensão e proteinúria. Quando há associação de convulsões ao quadro, chama-se eclâmpsia. As complicações maternas decorrentes do quadro incluem disfunção renal e/ou hepática, coagulação intravascular disseminada, edema pulmonar, AVC e óbito. Já o feto pode apresentar restrição de crescimento, prematuridade, hipóxia, alteração neurológica e óbito. A pré-eclâmpsia também pode estar associada à síndrome de HELLP – que cursa com hemólise, aumento de enzima hepáticas e diminuição de plaquetas.

O quadro se desenvolve devido à vasculatura placentária anormal (com artérias espiraladas com parede espessada, aumentando a resistência do fluxo sanguíneo), disfunção endotelial e anormalidades de coagulação. A placenta costuma ter um tamanho reduzido e, à microscopia, observam-se infartos placentários (acompanhados de aumento dos nós sinciciais e aceleração da maturação vilosa), hematomas retroplacentários e alterações vasculares, como trombose, vasculite, aterosose e necrose fibrinoide (Figura 9.29).

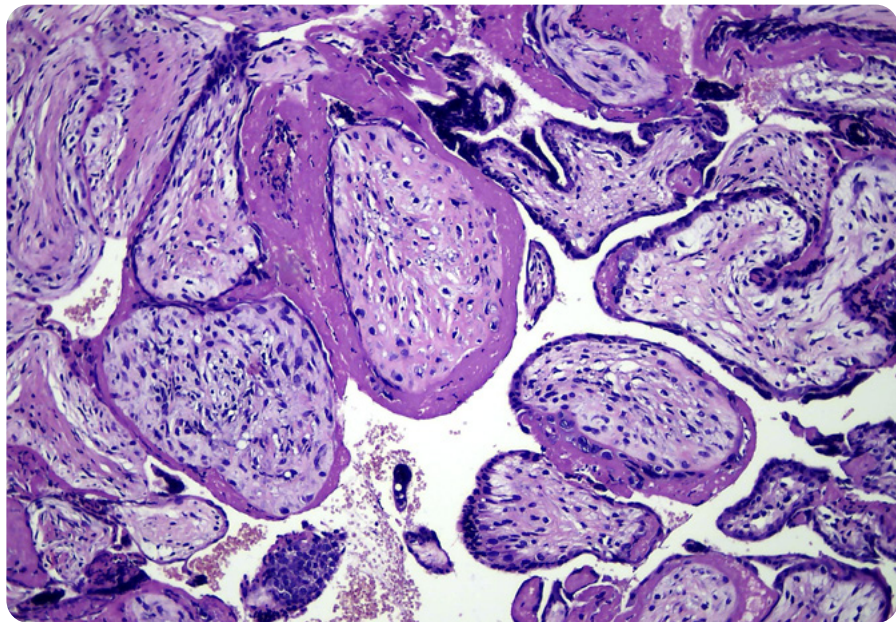


Figura 9.29: Mola hidatiforme completa e parcial e suas origens: a mola completa ocorre a partir da fecundação de um óvulo vazio por um espermatozóide que duplica seu DNA ou por dois espermatozóides. A mola parcial surge a partir da fecundação de um óvulo normal por dois espermatozóides.

9.8.6 Doença trofoblástica gestacional

A doença trofoblástica gestacional constitui um grupo de tumores caracterizados por proliferação trofoblástica, que podem ser molas hidatiformes (completa ou parcial), mola invasiva, coriocarcinoma ou tumor trofoblástico de sítio placentário.

9.8.6.1 Mola hidatiforme

A mola hidatiforme representa um desenvolvimento anormal da placenta, com características genéticas, macro e microscópicas distintas, causadas por excesso de DNA paterno (Figura 9.30).

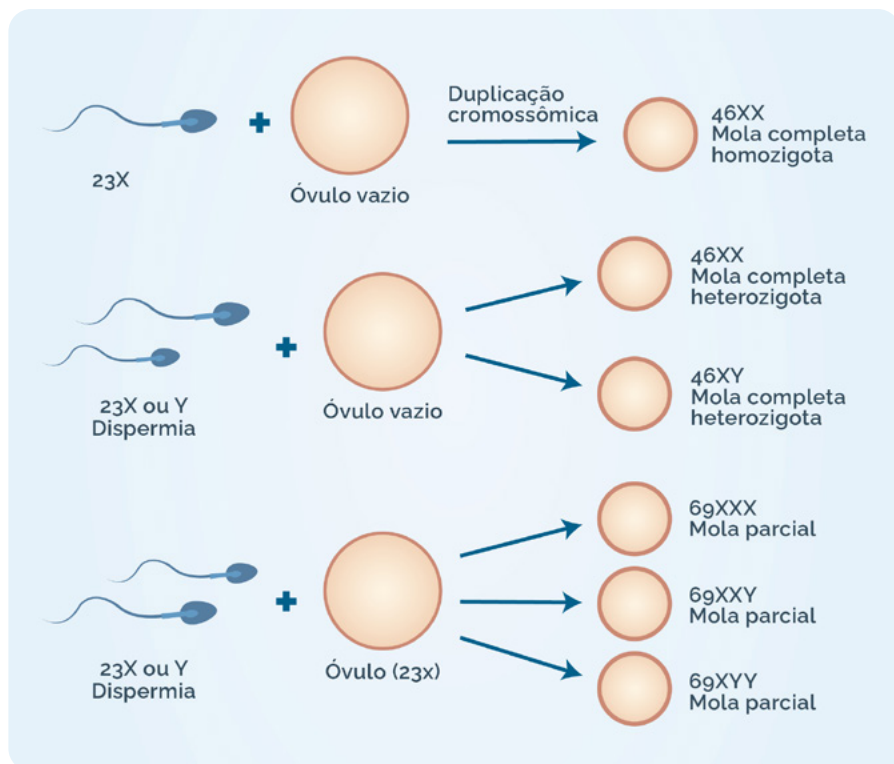


Figura 9.30: Sarcoma sinovial monofásico.

A incidência da doença tem apresentado declínio e, devido à assistência pré-natal inicial, o diagnóstico tem sido realizado em idade gestacional precoce. Pode ocorrer em qualquer idade, porém há maior risco em extremidades da vida reprodutiva (adolescência ou acima de 40 anos).

Multiparidade e abortos de repetição são fatores de risco para desenvolvimento de gestação molar, e esta é fator de risco para malignidade (a exemplo de coriocarcinoma).

A **mola hidatiforme completa** é causada pela fertilização de um óvulo vazio (sem DNA) por dois espermatozoides ou um espermatozoide (com subsequente duplicação do seu DNA, chamada androgênese). Clinicamente, há um aumento uterino que excede a expectativa da idade gestacional, níveis de β -HCG muito elevados e sangramento vaginal. Macroscopicamente, observa-se massa avermelhada e friável, com estruturas císticas e edematosas, semelhantes a uvas.

Tipicamente, não se observa feto. À microscopia, as vilosidades exibem alterações hidrópicas (que são vistas como cavidades císticas), sem desenvolvimento adequado de vasos, associado a uma hiperplasia exuberante do trofoblasto, envolvendo toda a circunferência do vilo (Figura 9.31).

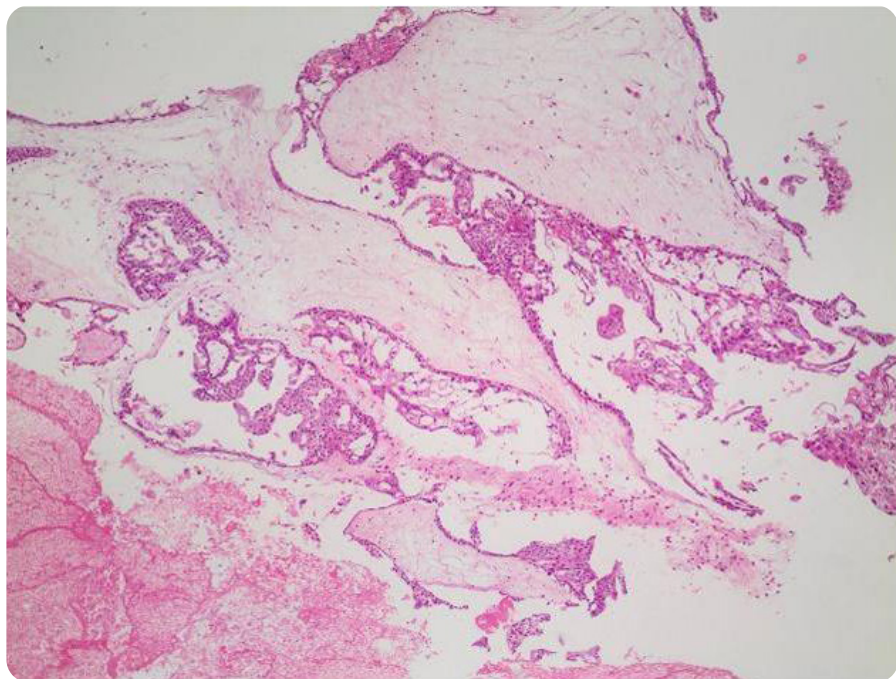


Figura 9.31: Sarcoma sinovial monofásico.

A **mola hidatiforme parcial** é resultado da fertilização de um óvulo (com conteúdo genético adequado) por dois espermatozoides, resultando em cariótipo triploide. A clínica é mais branda em relação à anterior, com níveis de β -HCG normais ou brevemente acima da referência para idade gestacional, crescimento uterino dentro do esperado para idade gestacional e sangramento vaginal.

À macroscopia, pode-se encontrar áreas de placenta normais mescladas a estruturas císticas, além de partes fetais. Histologicamente, observa-se população heterogênea de vilosidades de diferentes formas e tamanhos: vilos normais e outros aumentados e edematosos com proliferação do trofoblasto em parte da circunferência do vilo.

Em casos dúbios para a distinção diagnóstica, pode-se utilizar exame imuno-histoquímico: o marcador p57 não é expresso em mola completa. Entretanto, como o gene p57KIP2 é transcrito pela mãe, a expressão do p57 é vista em mola parcial.

Em ambos os casos, deve-se proceder com curetagem uterina e acompanhamento clínico dos níveis de declínio do β -HCG sérico (a fim de acompanhar a involução do quadro).

A **mola invasora** apresenta o mesmo espectro morfológico das anteriores, porém com a capacidade de invadir o tecido miometrial, podendo se estender por toda parede uterina, vasos sanguíneos e paramétrios.

Metástases distantes, para pulmões e cérebro, podem ser vistas. O tumor costuma ocorrer com sangramento vaginal e aumento do volume uterino, porém sem involução dos níveis de β -HCG séricos pós-curetagem uterina. Nesses casos, é necessário tratamento quimioterápico, e, por vezes, tratamento cirúrgico com histerectomia.

9.8.6.2 Coriocarcinoma

O coriocarcinoma gestacional é um raro tumor maligno composto por cito e sinciotrofoblasto neoplásicos. Mais de 50% dos casos ocorre após mola hidatiforme, porém podem ser precedidos também por aborto espontâneo, gestação normal ou ectópica.

Clinicamente, manifesta-se por sangramento via vaginal e níveis séricos de β -HCG acima daqueles encontrados em casos de mola hidatiforme. Não é incomum o diagnóstico através de exames de imagem, que evidenciam doença metastática (principalmente em pulmões, vagina, fígado, SNC e rins).

À macroscopia, observa-se tumor volumoso, escurecido, macio, com áreas de hemorragia e necrose. Histologicamente, é caracterizado por proliferação de cito e sinciotrofoblasto (sem a configuração de vilosidade coriônica) que invade e destrói a parede uterina. As mitoses são numerosas e podem ser atípicas e, as áreas de necrose costumam ser acompanhadas por infiltrado inflamatório.

Apesar do quadro de evolução rápida, o tumor apresenta excelente resposta a tratamento quimioterápico, com taxa de cura próxima a 100%.

Conceitos importantes

- A maioria dos carcinomas de células escamosas de vulva são HPV-independentes (em torno de 80%) e se desenvolvem a partir de lesões de líquen escleroatrófico.
- Os carcinomas de células escamosas de vulva HPV-associados são relacionados à infecção por HPV de alto risco e se desenvolvem a partir de lesão intraepitelial escamosa (NIV).
- As lesões intraepiteliais escamosas cervicais de alto grau (HSIL) são causadas por infecção por HPV de alto risco (como tipos 16 e 18) e são precursoras de carcinoma de células escamosas invasivo.
- As lesões intraepiteliais escamosas cervicais de baixo grau (LSIL) são associadas à infecção por HPV de baixo risco (como tipos 6 e 11) e podem regredir espontaneamente.
- A endometriose é determinada pela presença de glândulas e estroma endometriais fora da cavidade uterina e costuma ser associada a dor pélvica, dismenorreia e infertilidade. As lesões podem ser foco de carcinoma endometriode extrauterino.
- O carcinoma endometrial tipo endometriode é a neoplasia maligna mais comum do útero e tem como lesão precursora a hiperplasia endometrial atípica. As mutações mais comuns encontradas são dos genes PTEN, KRAS, PIK3CA e ARID1A. Associa-se a síndrome de Lynch, resultado de mutações dos genes do tipo mismatch (MMR).
- O carcinoma endometrial seroso, entretanto, costuma surgir em contexto de endométrio atrófico e a mutação mais comum encontrada é no gene TP53.
- Os leiomiomas uterinos são lesões benignas comuns do miométrio, de origem muscular, que podem estar associadas a mutação do gene MED12. Clinicamente, são relacionados a sangramento uterino anormal.
- Os leiomiossarcomas são tumores malignos do miométrio que usualmente surgem *de novo* (não provém de lesão benigna).
- A maioria das lesões ovarianas são benignas e acometem mulheres jovens.
- Os tumores ovarianos de origem epitelial são classificados como benignos, borderline ou malignos, conforme a proliferação e atipia celular que apresentam.
- O carcinoma seroso de alto grau ovariano tem relação com mutação do gene TP53, e cerca de 15% dos casos apresentam mutação germinativa para BRCA1 ou 2. Sua origem pode estar associada à lesão intraepitelial tubária.
- Os tumores de células germinativas do ovário correspondem a aproximadamente 20% das lesões ovarianas e são representados, em sua maioria, por teratomas ovarianos maduros.
- A doença trofoblástica gestacional é causada a partir de uma fecundação anômala e deve ser suspeitada quando há níveis séricos de β -HCG muito elevados para idade gestacional. O reconhecimento da doença e o acompanhamento da paciente são importantes, devido a risco aumentado de desenvolvimento de mola invasora e coriocarcinoma.

Abreviações

- **AFP:** alfa-fetoproteína
- **AVC:** acidente vascular cerebral
- **β -HCG:** gonadotrofina coriônica humana
- **CAF:** cirurgia de alta frequência
- **CEC:** carcinoma de células escamosas
- **CGA:** campo microscópico de grande aumento
- **DES:** dietilestibestrol
- **DIP:** doença inflamatória pélvica
- **DIU:** dispositivo intrauterino
- **DNA:** ácido desoxirribonucléico
- **DST:** doença sexualmente transmissível
- **HNPCC:** carcinoma colorretal não polipóide hereditário
- **HPV:** papiloma vírus humano
- **HSIL:** lesão intraepitelial escamosa de alto grau
- **HSV:** vírus herpes simples
- **LSIL:** lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
- **N:C:** razão núcleo-citoplasmática

Referências bibliográficas

1. Baergen RB. Manual of Pathology of the Human Placenta. New York: Springer; 2011
2. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Switzerland: Springer; 2015
3. Billings SD, Cotton J. Dermatopatologia Inflamatória. São Paulo: Livromed. 2017
4. Nucci M, Parra-Herran C. Gynecologic Pathology. Philadelphia: Elsevier. 2021
5. Malpica A, Euscher ED. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2015
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. World Health Organization. 2020
7. Mills SE. Histology for Pathologists. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2012
8. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers, JL. Rosai and Ackermans's Surgical Pathology. Philadelphia: Elsevier. 2018: 1223-1431.
9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016: 1017-1068.