LUIZ FLÁVIO CORDEIRO FERNANDES

Caracterização morfológica da endometriose ovariana

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia
Orientador: Professor Associado Maurício Simões Abrão

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Luiz Flávio Cordeiro
Caracterização morfológica da endometriose ovariana / Luiz Flávio Cordeiro
Fernandes. -- São Paulo, 2015.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Maurício Simões Abrão.

Descritores: 1.Ovário 2.Endometriose 3.Proteína supressora de tumor p53
4.Marcadores biológicos 5.Proteínas proto-oncogênicas c-bcl-2 6.Antígeno Ki-67
7.Receptores estrogênicos

USP/FM/DBD-358/15

"É preciso amor para poder pulsar,
É preciso paz para poder sorrir,
É preciso a chuva para florir."

Renato Teixeira

DEDICATÓRIA

Ao meus pais, **Edson Luiz e Rosângela**, que me ensinaram os valores que regem minha vida, norteiam meus caminhos, que me deixaram voar, mostrando que se pode estar muito perto, mesmo estando longe e, que se pode ganhar mesmo quando imaginamos estar perdendo.

Ao meu irmão, **João Ricardo**, que também teve o privilégio de receber os ensinamentos de meus pais e pautados por eles torna-se meu maior companheiro, com quem sempre posso contar, que vive minha vida muitas vezes mais intensamente do que eu mesmo. Muito obrigado!

Aos meus tios-pais **Itagyba, Marcos e Frederico**, que todos os dias exemplificam o termo companheirismo e doação. Meu maior patrimônio. Vocês são responsáveis por cada passo que dou e cada vitória conquistada. Isso aqui não é só meu!

À **Ana Paula** por todos os anos que vivemos juntos e por ter me dado os meus maiores tesouros.

Aos meus filhos, **Maria e Antonio**, minhas maiores obras, razões de minha vida, de todos os sacrifícios, escola de amor!
Toda poesia é insuficiente para explicá-los e agradecê-los!

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento especial ao meu orientador **Professor Doutor Maurício Simões Abrão**, inspirando-me na escolha da especialidade e, posteriormente, ensinando-me a como praticar uma medicina de cuidado, científica, correta, não se contentando com nada menos do que a perfeição. Obrigado pelas oportunidades, pela amizade e por reforçar o gosto pelo academicismo;

Ao **Professor Doutor José Mendes Aldrighi**, meu pai afetivo, exemplo de conduta e correção, por todo exemplo de esmero na produção do conhecimento e na transmissão deste;

Ao **Professor Doutor Sérgio Podgaec**, grande amigo, a quem devo inúmeros ensinamentos e oportunidades;

À **Professora Doutora Filomena Marino de Carvalho** por todas as idéias, pela disponibilidade, pelo exemplo de genialidade e de excelência;

À **Dra. Kátia Pincerato** pela paciência na leitura e releitura das lâminas, pelas dúvidas tiradas e por todo tempo dispendido;

Ao **Professor Doutor Edmund Chada Baracat** pela oportunidade de frequentar e vivenciar a Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas orientações, pelo carinho desde o final de minha formação;

Ao **Professor Doutor Marcelo Zugaib**, que juntamente ao Prof. Baracat, acreditaram em mim e me proporcionaram a oportunidade de realizar a pós-graduação no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

Aos colegas e amigos **João Antonio Dias Júnior, Patrick Bellelis, Lidia Myung, Daniel Bier Caraça, Luciano Gibran, Rogério Gomes, Igor Padovesi, Tatiana Yamashiro, Giuliano Borrelli, Marta Privato** e todos os outros membros do setor de endometriose pelo incentivo, apoio e parceria;

Às pacientes, a quem assistimos, estudamos e pesquisamos, a fim de que possamos melhorar toda a assistência com os conhecimentos adquiridos.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver);

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de tabelas
Lista de figuras
Lista de gráficos
Resumo
Summary

1. Introdução	1
2. Objetivos	19
3. Método	21
4. Resultados	44
5. Discussão	61
6. Conclusões	69
7. Anexos	71
8. Referências	78

LISTA DE ABREVIATURAS

RE	Receptores de estrogênio
RE α	Receptores de estrogênio alfa
p53	Proteína 53
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma/leucemia 2</i>
cm	centímetros
EVA	Escala Visual Analógica de dor
MO	Microscopia ótica
EIH	Escore imuno-histoquímico
HE	Hematoxilina-eosina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Especificação dos marcadores utilizados	41
Tabela 2	Características clínicas, cirúrgicas e histopatológicas das pacientes estudadas	46
Tabela 3	Características clínicas das pacientes estudadas de acordo com o tipo histológico da endometriose ovariana	47
Tabela 4	Características clínicas das pacientes estudadas de acordo com a forma de apresentação da endometriose ovariana	47
Tabela 5	Características cirúrgicas das pacientes estudadas de acordo com o tipo histológico da endometriose ovariana	48
Tabela 6	Características cirúrgicas das pacientes estudadas de acordo com a forma de apresentação da endometriose ovariana	48
Tabela 7	Análise da associação da endometriose ovariana infiltrativa com sintomas	49
Tabela 8	Análise da associação da endometriose ovariana infiltrativa com a distribuição anatômica das lesões ...	49
Tabela 9	Correlação entre os marcadores no epitélio do endometrioma ovariano	59
Tabela 10	Correlação entre os marcadores no estroma do endometrioma ovariano	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da histologia do endometrioma ovariano proposto e adaptado de Hughesdon (1957)	8
Figura 2	Fluxograma do estudo	23
Figura 3	Escala visual analógica de dor.	25
Figura 4	Classificação da <i>American Society for Reproductive Medicine</i> revisada em 1996, extraída do texto original	26
Figura 5	Fotos de laparoscopia de pacientes com endometriose: a) lesão peritoneal; b) lesão retrocervical; c) lesão de reto-sigmóide; d) lesão de bexiga; e) lesão de ureter esquerdo; f) lesão de apêndice; g) lesão de vagina; h) lesões de íleo	27
Figura 6	Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo estromal puro (HE - 20x)	29
Figura 7	Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo endometriode (HE - 40x)	30
Figura 8	Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo tuboendometriode (HE - 40x)	31
Figura 9	Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo indiferente (HE - 40x)	32
Figura 10	Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma cística não infiltrativa (HE - 20x)	33
Figura 11	Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma cística infiltrativa (HE - 40x)	34

Figura 12	Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma intraparenquimatosa (HE - 10x)	35
Figura 13	Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma intraparenquimatosa (HE - 40x)	36
Figura 14	Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma peritoneal infiltrativa (HE - 20x)	37
Figura 15	Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma peritoneal não infiltrativa (HE - 10x)	38
Figura 16	Esquema ilustrativo da endometriose ovariana infiltrativa	39
Figura 17	Fotografia do PTLINK (Dako®), sistema usado para deparafinização das lâminas e recuperação antigênica	40
Figura 18	Fotografia do Coverslippler (Dako®), sistema usado para montagem das lâminas	41
Figura 19	Fotomicrografias ópticas da imuno-histoquímica de espécimes de endometriose ovariana: a) Bcl-2; b) p53; c) Ki-67; d) REα	42

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Expressão do Bcl-2 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	50
Gráfico 2	Expressão do Bcl-2 no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	50
Gráfico 3	Expressão do Ki-67 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	51
Gráfico 4	Expressão do Ki-67 no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	51
Gráfico 5	Expressão do RE α no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	52
Gráfico 6	Expressão do RE α no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	52
Gráfico 7	Expressão do p53 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	53
Gráfico 8	Expressão do p53 no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação	53
Gráfico 9	Expressão do Bcl-2 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	54
Gráfico 10	Expressão do Bcl-2 no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	55
Gráfico 11	Expressão do Ki-67 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	55

Gráfico 12	Expressão do Ki-67 no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	56
Gráfico 13	Expressão do p53 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	56
Gráfico 14	Expressão do p53 no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	57
Gráfico 15	Expressão do RE α no epitélio da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	58
Gráfico 16	Expressão do RE α no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente	58

RESUMO

Fernandes, LFC. *Caracterização morfológica da endometriose ovariana* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015

Introdução: De origem controversa e repercussões imprevisíveis, o acometimento ovariano pela endometriose é considerado importante marcador de extensão da doença, pois pode se associar a endometriose profunda. Inúmeras teorias etiopatogênicas tentam explicar a gênese da endometriose ovariana e, duas delas recentemente tem sido reativadas, como a da metaplasia celômica que justificaria o conceito atual de endometriose intra-ovariana profunda e a da menstruação retrógrada, que explica a origem tubárea dos endometriomas. Estima-se em 5% a 10% de câncer ovariano em lesões de endometriose de ovário; enquanto, a frequência total de transformação maligna foi estimada entre 0,3 a 2,5%.

Objetivo: Avaliar as formas de apresentação da endometriose ovariana e possíveis associações com o quadro clínico, com outros locais de doença, com os marcadores de atividade proliferativa (Ki-67), com a expressão de alterações moleculares dos mecanismos apoptóticos consideradas importantes no processo de carcinogênese das lesões de endometriose (p53 e Bcl-2) e com os receptores de estrogênio (dependência hormonal).

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo exploratório, com 63 pacientes operadas entre 2002 a 2012, com diagnóstico de endometriose ovariana preenchendo os critérios de inclusão e exclusão. Os preparados histológicos foram reavaliados e reclassificados de acordo com o tipo histológico, com a forma de apresentação e com a presença de infiltração do parênquima ovariano, sendo divididas em endometriose ovariana peritoneal, cística e intraparenquimatosa. Foram avaliados a expressão do Ki-67, do p53, do Bcl-2 e dos receptores de estrogênio no epitélio e no estroma tecidual. As pacientes ainda foram avaliadas de acordo com os sintomas clínicos e locais concomitantes de doença. **Resultados:** A forma de apresentação da endometriose ovariana mais frequente foi a cística (72,2%), seguida pela intraparenquimatosa (22,2%) e pela forma peritoneal (5,6%). Todas podem apresentar componente infiltrativo. A endometriose ovariana infiltrativa esteve presente em 30,5% dos casos. Não se evidenciou associação entre sintomas, distribuição anatômica do doença e expressão dos marcadores com as diferentes formas de apresentação ou com a infiltração do parênquima adjacente. **Conclusão:** A endometriose ovariana apresenta três formas distintas de apresentação, cística, intraparenquimatosa e peritoneal. Todas podem apresentar componente infiltrativo. Apesar da clara diferenciação histológica, ainda se deve identificar o significado clínico destes achados.

Descritores: Ovário; Endometriose; Proteína supressora de tumor p53; Marcadores biológicos; Proteínas Proto-Oncogênicas c-bcl-2; Antígeno Ki-67; Receptores Estrogênicos

SUMMARY

Fernandes, LFC. *Morphologic characterization of ovarian endometriosis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015

Introduction: Of controversial origin and unpredictable repercussions, ovarian endometriosis is an important marker of disease extensiveness, as it may be related to deep infiltrating endometriosis. Numerous theories try to explain its origin, but two of them have been recently reactivated, such as celomic metaplasia, which would justify the concept of deep ovarian endometriosis, and retrograde menstruation, which can explain the tubal origin of ovarian endometriosis. It is estimated 5% to 10% of ovarian cancer in ovarian endometriosis, but malignant transformation may occur in 0.3 to 2.5% of the cases. **Objective:** Identify the presenting forms of ovarian endometriosis and its possible relations to clinical symptoms, to other sites of disease, to proliferative activity markers (Ki-67), to the molecular expression of apoptotic mechanisms, considered important to the process of malignant transformation (p53 and Bcl-2) and to estrogen receptors (hormonal dependency). **Methods:** This is a retrospective exploratory cohort study, done between 2002 and 2012, including 63 women with laparoscopic diagnosis of ovarian endometriosis which fulfilled inclusion and exclusion criteria. The histologic specimens were reanalysed and reclassified according to the histologic pattern, to its presenting form and to the presence of parenchyma infiltration. The expression of Ki-67, p53, Bcl-2 and estrogen receptors were evaluated in the tissue epithelium and stroma. Clinical symptoms and concomitant sites of disease were also evaluated. **Results:** The most frequent form of ovarian endometriosis was cystic (72.2%), followed by intra-parenchymatous (22.2%) and peritoneal (5.6%). All of them can be infiltrative. The prevalence of infiltrative ovarian endometriosis was 30.5%. No association were found between symptoms, anatomical distribution of disease, markers expression and the presenting forms of ovarian endometriosis as well as adjacent parenchymal infiltration. **Conclusion:** Ovarian endometriosis has three distinct presenting forms, cystic, intra-parenchymatous and peritoneal. All of them can be infiltrative. Even though there is a clear histologic differentiation, its clinical significance is still to be determined.

Descriptors: Ovary; Endometriosis; Tumor supressor protein p53; Biological Markers; Proto-Oncogene Proteins c-bcl-2; Ki-67 Antigen; Receptors, Estrogen

1. INTRODUÇÃO

“Em uma tarde de outubro de 1882, enquanto fazia um exame de rotina de um material proveniente do centro-cirúrgico, encontrei um útero uniformemente aumentado em cerca de quatro vezes do seu tamanho natural. Ao abri-lo identifiquei que o causador de seu aumento era um espessamento difuso da parede anterior. O exame histológico destes cortes mostrou que o aumento de sua espessura devia-se à presença de um tumor adenomiomatoso difuso ocupando a porção interna da parede uterina, e a mucosa uterina, em vários pontos, penetrava este tecido miomatoso difuso.”

Assim, Thomas Cullen descreveu, em 1908, no prefácio de seu livro, o que hoje conhecemos como endometriose e que naquela época era chamado “adenomioma uterino” ¹.

A endometriose é uma doença crônica, inflamatória e estrógeno-dependente. Caracteriza-se pela presença de tecido endometrial, glândula e/ou estroma, em localização ectópica, ou seja, fora da cavidade uterina, principalmente no peritônio pélvico e ovários, mas pode acometer outros sítios, como a região retrocervical, o sigmóide, o reto, os ureteres, a bexiga, o íleo, o apêndice e raramente a pleura e o pericárdio ².

Estima-se que a endometriose acometa 5 a 10% da população feminina em idade reprodutiva e 3 a 5% das mulheres após a menopausa ²⁻⁴. Face aos seus sintomas pode impactar negativamente a qualidade de vida e entre eles, destacam-se a dismenorréia, muitas vezes incapacitante, que ocorre em 62,2% das afetadas, a dispareunia de profundidade, a dor pélvica

acíclica, as alterações intestinais e/ou urinárias cíclicas e a infertilidade ^{5, 6}. Os sintomas álgicos podem causar desconforto por anos, justificando os constantes atendimentos de emergência e a alta taxa de absentismo profissional ^{7, 8}.

A etiopatogenia da endometriose é incerta e por isso muitas são as teorias postuladas, como a da metaplasia celômica e a da menstruação retrógrada, ambas aliadas à predisposição genética e imunológica ⁹⁻¹³.

Sampson (1927), em seu clássico estudo sobre endometriose peritoneal e ovariana, propôs a primeira teoria etiopatogênica, a da menstruação retrógrada, fundamentado no achado peritoneal de fragmentos de endométrio advindos da cavidade uterina através das tubas ⁹. A depender do ambiente imunológico local e de fatores genéticos, estas células endometriais ao sofrerem adesão, fixação, neovascularização, proliferação, poderiam justificar a eclosão da doença ^{11, 13, 14}, porém não explicaria a endometriose em locais fora da cavidade abdomino-pélvica.

A teoria da metaplasia celômica, proposta por Meyer em 1919, propugna que o epitélio celomático de origem embrionária pode sofrer metaplasia por estímulos ambientais e/ou hormonais e se transformar em glândulas e estroma endometriais ^{12, 15}.

Apesar dessas duas teorias serem as mais divulgadas, várias outras foram descritas tais como a da disseminação linfática, a hematogênica, a genética, a imunológica e a composta, entretanto nenhuma explica a totalidade das possíveis manifestações da doença ^{10, 16-20}.

Entre as várias classificações, a mais citada é a de 1978, proposta pela antiga *American Fertility Society (AFS)* e expressa um enfoque cirúrgico para a endometriose, visando duas vertentes: a padronização universal da doença e a caracterização do seu prognóstico reprodutivo. Revisada em 1985 e 1996, classifica a doença em quatro estágios, a partir de um escore decorrente da somatória de valores que são atribuídos a algumas características das lesões, como localização, extensão e associação com aderências ²¹. Contudo, essa revisão é considerada incompleta pois não inclui de forma adequada as lesões infiltrativas profundas, nem cumpre o propósito clínico inicial de correlacionar seus diferentes estágios com o prognóstico reprodutivo ²².

Em 1990, Cornillie et al. (1990) passaram a valorizar a profundidade das lesões na classificação da endometriose, caracterizando-a em dois tipos: profunda ou infiltrativa, quando a invasão peritoneal é maior ou igual a 5 mm, e superficial, quando não excede 5 mm. Esta classificação apresenta uma representação clínica importante, uma vez que a doença profunda associa-se a sintomas mais exuberantes ²³.

Nisolle e Donnez (1997) em outra classificação caracterizaram três tipos de endometriose: peritoneal, ovariana e do septo reto-vaginal. Em análises morfológicas, morfométricas e histoquímicas notaram que nas lesões do tipo peritoneal, as células se assemelham ao endométrio tópico, achado que se associa a teoria da menstruação retrógrada; nas lesões do septo reto-vaginal (atualmente conceito estendido para a doença profunda) observaram que as características das lesões se relacionam com a teoria

mesodérmica mulleriana; e, na gênese das lesões do tipo ovariana relataram a importância da invaginação cortical de implantes endometriais localizados na superfície do ovário ou peritônio adjacente, bem como o envolvimento secundário de cistos de inclusão ¹⁵.

Abrão et al. (2003) avaliaram uma classificação histológica da endometriose envolvendo quatro padrões: estromal, glandular bem-diferenciado, indiferenciado e misto. No estromal, a morfologia do estroma se assemelha ao endométrio típico, sem a presença de epitélio glandular; no glandular bem-diferenciado, o epitélio exibe glândulas ou formações císticas indistinguíveis do endométrio típico em qualquer fase do ciclo menstrual; no indiferenciado, o epitélio apresenta glândulas ou formações císticas com células achatadas ou cuboides baixas, sem correspondência com o endométrio típico, mas que se assemelham ao mesotélio peritoneal; e, no glandular de diferenciação mista, áreas bem-diferenciadas e indiferenciadas são identificadas concomitantemente e, algumas vezes, células com outras características morfológicas mullerianas, como serosas ou mucinosas. Os padrões indiferenciados e mistos se associaram a quadros álgicos mais intensos e a um pior prognóstico e, por isso, esta classificação assume importante instrumento para prever o comportamento da doença e prever a resposta ao tratamento ²⁴.

ENDOMETRIOSE OVARIANA

A endometriose ovariana denominada também de endometrioma, acomete 17 a 44% das portadoras de endometriose ²⁵.

De origem controversa e repercussões imprevisíveis ²⁵, a endometriose ovariana é considerada importante marcador de extensão de doença pélvica e intestinal, pois se associa concomitantemente a lesões nestes locais ²⁶. Por isso, a abordagem da endometriose ovariana nunca pode ser direcionada exclusivamente ao anexo, pois pode redundar em tratamento incompleto em 98,9% das afetadas, com consequente persistência da doença; ademais, 40% das portadoras de endometriose ovariana necessitam de abordagem intestinal ²⁷.

A endometriose ovariana também relaciona-se a um maior número de lesões, especialmente quando bilateral e a um maior risco de comprometimento vaginal, intestinal e ureteral, sem aumento do risco de envolvimento vesical ou de ligamentos útero-sacros. Endometriomas acima de 4 cm também se associam à endometriose infiltrativa intestinal ²⁸ e quando cursam com dismenorréia e dispareunia de profundidade severas, apresentam maior risco de doença profunda ²⁶.

No tocante a etiopatogenia da endometriose ovariana está consagrada a justificativa clássica de que fragmentos superficiais de endométrio migrem ao parênquima ovariano e, lá, por estímulo hormonal, crescem, sangram, e se acumulam, daí a denominação de menstruações

cíclicas “enclausuradas”, que explica a formação de grandes “cistos de chocolate” exclusivos dos ovários ²⁹⁻³².

Entretanto, Brosens et al. (1994), reavivando teoria proposta por Hughesdon em 1957, consideram a endometriose ovariana resultante de um pseudo-cisto com estruturas essenciais similares. Postulam sua formação a partir da sequência: adesão do ovário ao folheto posterior do ligamento largo, facilitação de contato entre os implantes de endométrio e o ovário e favorecimento de adesão a sua superfície. Com a descamação “menstrual” e sangramento destes pequenos implantes, ocorre progressivo processo de invaginação no córtex ovariano, que resulta em um pseudo-cisto arciforme, constituído, histologicamente, por quatro camadas ^{29, 33} (**Figura 1**): cavidade do cisto, revestido por tufo de células endometriais; córtex ovariano interno, margeando a cavidade e composto, por sua vez, de três subcamadas (a mais interna em continuidade com a camada de revestimento da cavidade cística e chamada de zona juncional; uma área central esbranquiçada, formada por uma expansão da túnica albugínea; e a mais externa que representa o córtex propriamente dito); a medula do ovário, deslocada perifericamente, e com formato de “taça de vinho” (espremida entre o córtex ovariano interno e a próxima camada mais externa); e, por fim, o córtex ovariano externo.

Segundo esta teoria, a parte interna do cisto é a superfície externa do ovário e os depósitos de células endometrioides nunca teriam acesso ao parênquima ovariano ^{29, 33, 34}.

Figura 1 - Esquema da histologia do endometrioma ovariano proposto e adaptado de Hughesdon (1957)³³

Estudos mais apurados confirmam que a face interna do cisto é recoberta por tecido endometrial, em 10% a 98% da sua superfície, e que o tecido endometriótico penetra na cápsula cística por 0,1 a 2,0 mm, favorecendo sua aderência com a superfície peritoneal e justificando, na maioria dos casos, a rotura do cisto durante a mobilização do ovário na cirurgia.³⁵

Contudo, deve ser ressaltado que 12% dos endometriomas não se encontram fixos ao ligamento largo e que, eventualmente, nos cistos multiloculados de endometriose ovariana podem ser identificadas invaginações epiteliais continuamente com o tecido endometrial. Frente a esse achados, Donnez et al. (1996) sugeriram que os endometriomas possam ser oriundos da metaplasia do mesotélio que recobre os cistos de

inclusão ovarianos, caracterizando a chamada endometriose intra-ovariana profunda^{31, 34}.

Estas inclusões epiteliais encontradas nos ovários em aproximadamente 30% dos casos³⁶ derivam de um processo conhecido como endosalpingiose - presença de células epiteliais tubáreas viáveis na superfície ovariana. As cicatrizes na superfície ovariana causadas pela ovulação, adicionadas à inflamação pélvica e à proliferação estromal ovariana garantem as condições para que estas células epiteliais tubáreas atinjam o córtex ovariano. A transformação da endosalpingiose em endometriose, pode ser explicada pela metaplasia destas células, processo comumente observado no sistema mulleriano, mas também visualizado no lúmen tubáreo após ligadura tubárea. Estes eventos sugerem uma provável origem tubárea de alguns fenótipos da endometriose ovariana¹⁶.

Consoante com esta teoria, Zheng et al. relataram evidências dessa metaplasia, pois notaram na superfície ovariana, uma transição morfológica, que inclui o epitélio ovariano normal seguido por áreas focais de inclusões epiteliais com características iniciais de endometriose³².

Endometriose ovariana e risco de câncer

Sampson, em 1925, foi o primeiro a descrever a transformação maligna, a partir de um foco de endometriose. Entretanto, propôs que para ser confirmada uma relação causal, deveriam ser incluídos alguns critérios, como presença de tecido endometrial benigno e maligno no mesmo ovário;

demonstração de o câncer se originar da endometriose ovariana e não de outro local e achado de tecido semelhante ao estroma endometrial circundando glândulas epiteliais características ³⁷. Em complementação, Scott, em 1953, adicionou um outro critério ainda mais rígido: a necessidade de demonstrar a transição entre endometriose benigna e epitélio maligno ³⁸.

Grande séries de casos relataram 5% a 10% de câncer ovariano em lesões de endometriose de ovário, enquanto que a frequência total de transformação maligna foi estimada entre 0,3 a 2,5% ^{39, 40}. Consoante com outros estudos, Kobayashi et al., em artigo de revisão realizado em 2009, mostraram que os subtipos histológicos mais associados à endometriose são o carcinoma de células claras (39%) seguido pelo endometrióide (35%); identificaram ainda que endometriomas com diâmetro acima de 9 cm e após a pós-menopausa são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de câncer de ovário ⁴¹, sendo que a endometriose ovariana apresenta maior risco de transformação maligna ⁴². Pearce et al. (2012), em estudo caso-controle multicêntrico, comparando 7911 mulheres com câncer de ovário invasivo com 13226 controles, identificaram que a endometriose estava associada com um aumento significativo no risco de tumores de células claras, carcinoma seroso de baixo grau e endometrióide invasivo, porém sem qualquer associação de risco com carcinomas mucinosos, invasivos serosos de alto grau ou tumores borderline ⁴³.

Apesar de muitas especulações, ainda pouco se sabe sobre os eventos genéticos envolvidos no processo de transformação da endometriose em carcinoma de células claras e endometrióide. Wiegand et

al. (2010) identificaram uma mutação no gene ARID1A com perda da expressão do BAF250 em 46% dos carcinomas de células claras, em 30% dos endometrioides e em nenhum dos serosos de alto grau, sendo que em dois casos evidenciaram estas alterações no tumor e na endometriose atípica contígua, mas não nas lesões de endometriose mais distantes, sugerindo que este processo é um evento precoce em lesões pré-neoplásicas ⁴⁴. Kurman e Shih, em 2010, ao estudarem a patogênese do câncer epitelial de ovário admitiram que o epitélio tubáreo exerce um papel precursor nos carcinomas serosos de alto grau, enquanto que os carcinomas endometriode e de células claras se originam do endométrio, via menstruação retrógrada. ⁴⁵.

Do ponto de vista oncológico, Sainz de la Cuesta et al. (1996) ao analisarem pacientes com carcinoma ovariano epitelial estágio I, encontraram endometriose em 28% delas. Nos casos de mulheres com histologia endometriode, 39% estavam associados a endometriose e naqueles com carcinoma de células claras, 41% apresentavam esta mesma associação. Entre todas as pacientes com a associação câncer ovariano e endometriose, verificaram que em 32% o carcinoma se originava do tecido endometriode, preenchendo os critérios propostos por Sampson e complementados por Scott ⁴⁶.

Fukunaga et al. (1997) observaram em 1,7% das endometrioses ovarianas a presença de alterações glandulares atípicas - atipia estrutural e/ou celular do epitélio endometriode ^{47, 48} - sendo que, destas, 25% evoluíram para carcinoma endometriode subsequente. Por outro lado,

24,1% dos cânceres de ovário estavam associados a endometriose ovariana e 5,8% apresentavam endometriose atípica em contiguidade com o tumor. Por isso, alerta-se para o rastreamento e seguimento cuidadoso de pacientes com endometriose ovariana ⁴⁸⁻⁵⁰.

Entretanto, Kobayashi et al. (2009) notaram que os cânceres associados à endometriose apresentam um prognóstico mais favorável, com longo intervalo de latência antes do desenvolvimento da doença maligna [média: 4,5 anos (1-16 anos)] e são mais propensos ao diagnóstico precoce ⁴¹. Cânceres associados a endometriose parecem acometer pacientes mais jovens, são diagnosticados em estágios menos avançados, apresentam menor grau de diferenciação e maior sobrevida ⁵¹⁻⁵⁵.

Vários estudos demonstram alterações genéticas nas células endometriais ectópicas conferindo-as uma natureza neoplásica, como perda da heterozigose dos cromossomos 1p, 9p, 11q, 17p e 22q, assim como amplificação do 17q, sugerindo uma evolução monoclonal da doença ⁵⁶⁻⁶⁰. Alterações moleculares também foram descritas e podem estar envolvidas na transformação maligna da endometriose ⁴⁴.

Endometriose ovariana e relação com receptores de estrogênios, marcadores de atividade proliferativa e reguladores de apoptose - Bcl-2 e p53

Juhasz-Böss et al. (2011) evidenciaram que a expressão dos RE na endometriose não varia com as fases do ciclo menstrual ⁶¹. Entretanto, pode

ocorrer redução gradual da expressão do RE α com a progressão da endometriose para a forma atípica e, desta para o carcinoma ovariano de células claras ⁶². Del Carmen et al. (2003) já tinham constatado redução gradual da expressão dos RE, quando comparados carcinomas ovarianos associados à endometriose com a endometriose atípica ⁶³. Mas, como Akahane et al. (2005) observaram aumento progressivo da expressão do RE α da endometriose para a endometriose atípica e desta para o carcinoma endometriode, postularam uma independência hormonal na transformação maligna da endometriose para o carcinoma de células claras, ressaltando que os mecanismos envolvidos diferem entre o carcinoma de células claras e o endometriode ⁶². Estes resultados coincidem com os obtidos por Fujimura et al. que também não encontraram expressão de RE α nos carcinomas ovarianos de células claras, mas identificaram sua expressão nos carcinomas endometrioides, adenocarcinomas serosos e mucinosos, reforçando os achados de que tais tumores apresentam características biológicas distintas ⁶⁴.

Entre os marcadores de atividade proliferativa o Ki-67 é mais estudado. O Ki-67 é um antígeno nuclear presente apenas em células proliferativas, exceto na fase G0 do ciclo celular e sua expressão relaciona-se com a condição proliferativa das linhagens celulares. Sua mensuração é rápida e simples e é usada para predizer prognóstico, sobrevida e recorrências de neoplasias ^{65, 66}. Um alto índice proliferativo (alta expressão de Ki-67) está associado a um comportamento tumoral agressivo e

metástases ⁶⁷. Além de situações de malignidade, a mensuração do Ki-67 permite avaliar a atividade proliferativa de várias outras condições ⁶⁸.

Em 2009, Park et al. relataram aumento de 30% na expressão do Ki-67 no endométrio de pacientes com endometriose, quando comparadas com o grupo controle ^{69, 70}. Contudo, observaram menor expressão nas células endometriais ectópicas do que nas do endométrio típico em sua fase proliferativa, assim como uma menor expressão na endometriose ovariana quando comparada com endometriose não ovariana ⁷¹. De forma contrária, Kim et al. mostraram que as células de endometriose profunda apresentam menor expressão do Ki-67 quando comparadas com as de endometriose ovariana e peritoneal ⁷². Kahyaoglu et al. (2012) verificaram aumento na atividade proliferativa, pelo índice de Ki-67, em estágios mais avançados da doença ⁷³, enquanto Khan et al. (1999), por sua vez, evidenciaram maior atividade proliferativa em células da endometriose ovariana quando comparada com células da *rete ovarii*, onde a expressão do Ki-67 não varia nas diferentes fases do ciclo menstrual ⁷⁴.

No tocante aos reguladores de apoptose - Bcl-2 e p53 inicialmente deve ser considerado que a apoptose, ou morte celular programada, é um fenômeno fisiológico necessário para o crescimento, diferenciação e renovação dos tecidos. No endométrio típico, a apoptose elimina células disfuncionais ou senescentes, permitindo a reparação tecidual do ciclo menstrual. As células apoptóticas se localizam, preferencialmente, no epitélio glandular, mas podem ser encontradas em menor proporção no estroma. Apresentam aumento do número na fase secretória tardia e

atingem seu pico no período menstrual. Este processo é seguido pela proliferação de novas células, a partir da camada basal, durante a fase proliferativa subsequente e é controlado, principalmente, pela expressão de genes reguladores, incluindo o *TP53* que codifica a proteína p53 e membros da família *B-cell lymphoma/leucemia 2* – Bcl-2⁷⁵⁻⁷⁷.

O Bcl-2 é um representante de uma classe de proteínas regulatórias que, em sua maioria, exibem função anti-apoptótica^{78, 79}. Modula o transporte de membrana por meio da formação de canais iônicos, proteicos ou ambos, apresentando efeitos no fluxo de Ca^{2+} e/ou na translocação de proteínas⁸⁰. O p53 é uma proteína regulatória, pró-apoptótica, que permite o reparo de pequenos danos ocorridos na replicação do DNA, mantendo, com isso, a integridade genômica⁷⁹.

O índice de apoptose nas células endometriais em pacientes com endometriose é menor do que os controles, o que sugere que o número de células que atingem a cavidade peritoneal com a capacidade de escapar da vigilância imunológica é muito maior nas portadoras da doença⁸¹. Este comportamento diferenciado provavelmente é mantido pelo tecido ectópico, explicando em parte a proliferação excessiva e a apoptose insuficiente destas células⁷⁶. Nesse sentido Dmowski et al. (2001) verificaram redução do índice apoptótico de acordo com o avanço do estágio da doença⁸². No entanto, estas mulheres não apresentam uma variedade cíclica destes índices⁷⁸.

A expressão de Bcl-2 está aumentada nas lesões de endometriose. Abdalla-Ribeiro et al. (2014) constataram alta expressão do Bcl-2 na

endometriose de ligamento útero-sacro e de reto-sigmóide ⁸³, assim como Wang et al. (2015) identificaram seu aumento nas células endometrioides ovarianas ⁸⁴. Porém sua expressão é ainda maior no carcinoma ovariano, de fato, Nezhat et al. (2002), confirmaram que em áreas histológicas de carcinoma ocorre uma maior expressão de Bcl-2 quando comparadas a áreas benignas da mesma amostra, sugerindo uma relação direta entre o incremento de sua expressão com a transformação maligna deste tecido ⁸⁵. Entretanto, Korkmaz et al. (2013) identificaram que sua expressão é reduzida em lesões císticas quando comparada com células endometriais da mesma paciente, reforçando o achado de Nezhat que o aumento de sua expressão pode se relacionar com a transformação maligna do tecido ⁸⁶.

Em estudo de Watanabe et al. (1997) não foram identificadas mudanças cíclicas na expressão do Bcl-2 nas lesões de endometriose, inferindo mecanismos diferentes de proliferação e diferenciação entre endométrio tópico e ectópico ⁸⁷. Goumenou et al. (2004) também não notaram influência da fase do ciclo menstrual na expressão do Bcl-2 de endometriomas ovarianos ⁸⁸.

Ao avaliarem o balanço entre a expressão de genes anti-apoptóticos e pró-apoptóticos no endométrio tópico de mulheres com endometriose, Zubor et al. (2009) verificaram maior expressão da p53 (pró-apoptose) ⁸⁹. Por outro lado, em outros estudos foi relatada uma menor expressão endometrial de proteínas pró-apoptóticas, incluindo o p53, e uma maior expressão de proteínas anti-apoptóticas, Bcl-2 ⁹⁰⁻⁹².

Fauvet et al. (2003) mostraram ausência de regulação cíclica da p53 e que o padrão de expressão nos endometriomas se assemelha mais com o padrão de doenças malignas do que benignas⁹³. Expressão aumentada na lesão atípica e no câncer associados a endometriose são achados comuns e podem ser usados para identificar lesões com potencial pré-maligno^{85, 94-96}.

Por outro lado, Prefumo et al. (2003), ao compararem a expressão da p53 nos carcinomas ovarianos endometrioides associados ou não a endometrioses, encontraram uma maior porcentagem de células positivas em casos de tumor associado com a doença. Nestes casos, a expressão da p53 no epitélio maligno apresentou alta concordância com a do tecido endometriode adjacente⁹⁷.

A formação de cistos de endometriose no ovário continua sendo um processo intrigante, uma vez que não ocorre em nenhuma outra localização da doença. Tal constatação sinaliza que se trata de uma forma especial da doença, com importantes diferenças sobre as demais, seja na etiopatogênese ou na constituição do seu tecido endometriode. Por outro lado, nem toda forma de acometimento ovariano se apresenta como cistos. Assim, uma parte dele aparentemente é superficial e se associa ao mesotélio da superfície, enquanto outra tem caráter infiltrativo no parênquima. Todavia, ainda, não há estudos que definam ou caracterizem suas diferentes formas de comprometimento.

Assim, frente ao exposto, considerando a relevância do acometimento ovariano pela endometriose, suas repercussões clínicas, sua relação com a transformação maligna da doença e a evidente escassez de

estudos pertinentes ao tema motivamo-nos avaliar as formas histológicas de endometriose ovariana e possíveis associações com o quadro clínico, com outros locais de doença e com os marcadores de atividade proliferativa (Ki-67), com a expressão de alterações moleculares do mecanismo apoptótico consideradas importantes no processo de carcinogênese das lesões de endometriose (p53 e Bcl-2) e com os RE (dependência hormonal).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Caracterizar as formas histológicas da endometriose ovariana.

2.2 ESPECÍFICOS

a) Estimar a frequência relativa das formas histológicas da endometriose ovariana (superficial, cística e intra-parenquimatosa, com e sem componente infiltrativo);

b) Avaliar a associação entre as diferentes formas histológicas de endometriose ovariana com os sintomas clínicos e o comprometimento extra-ovariano da doença;

c) Avaliar a expressão imunoistoquímica dos receptores de estrogênio α e das proteínas Ki-67, Bcl-2 e p53 na endometriose ovariana, associando-a às diferentes formas histológicas.

3. MÉTODOS

3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Em estudo de coorte retrospectivo exploratório envolvendo 892 pacientes operadas no período entre 2002 a 2012, no Setor de Endometriose da Divisão de Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), 322 apresentaram diagnóstico de endometriose ovariana. Destas, 128 tinham informações clínico-cirúrgicas completas, sendo que 63 preencheram os critérios de inclusão e exclusão (**Figura 2**). As indicações cirúrgicas incluíam a presença de sintomas algícos intratáveis clinicamente ou de cistos ovarianos com diâmetro superior a 4 cm.

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) não se aplicou no presente estudo, por se tratar de análise retrospectiva, garantindo-se contudo a confidencialidade dos dados de todas as pacientes. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP, conforme Protocolo 0525/11.

Figura 2 – Fluxograma do estudo

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas mulheres submetidas a videolaparoscopia, sem uso de medicação hormonal nos três meses prévios ao procedimento e com diagnóstico histopatológico confirmando a presença de endometriose ovariana. Todas as pacientes com sinais clínicos e/ou laboratoriais de falência ovariana foram excluídas tais como amenorréia e níveis de FSH sérico superiores a 20UI/ml.

3.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os dados clínicos e demográficos de todas as participantes foram obtidas pela análise do prontuário médico e do banco de dados do Setor de Endometriose da Divisão de Clínica Ginecológica do HC-FMUSP (Access, 2008).

Quanto aos sintomas, o estudo utilizou a seguinte sistematização:

- a) Dismenorréia: dor em cólica no período menstrual.
- b) Dispareunia de profundidade: dor pélvica e/ou localizada no fundo da vagina durante a relação sexual.
- c) Dor pélvica acíclica: dor pélvica sem relação com o ciclo menstrual por pelo menos seis meses, sem melhora com a utilização de analgésicos.
- d) Infertilidade: tentativa de engravidar em casal com vida sexual ativa sem utilização prévia de método contraceptivo por pelo menos um ano. Pacientes sem parceiros sexuais no momento do estudo ou que nunca haviam tentado engravidar, ou que porventura estivessem usando métodos contraceptivos naturais ou de barreira foram classificadas como “sem tentativa”.
- e) Sintomas intestinais cíclicos: dor à evacuação, incluindo puxo e/ou tenesmo, ou ainda hematoquezia durante o período menstrual.
- f) Sintomas urinários cíclicos: sintomas urinários durante o período menstrual incluindo disúria, hematúria, polaciúria e/ou urgência miccional,

associados a resultado de cultura de urina negativa para processos infecciosos.

Os sintomas álgicos foram quantificados de acordo com a Escala Visual Analógica de dor (EVA), onde a nota “0” corresponde à ausência de dor, enquanto que a “10” à máxima dor sentida pela paciente (**Figura 3**).

Figura 3 – Escala visual analógica de dor. O “0” corresponde à ausência de dor e o “10” à pior dor sentida pela paciente

3.4 ESTADIAMENTO E ACHADOS CIRÚRGICOS

As pacientes foram estadiadas durante o procedimento cirúrgico pelo critério da *American Society for Reproductive Medicine* revisado em estádios de I a IV (**Figura 4**)²¹.

Estádio I (mínima): 1-5

Estádio II (leve): 6-15

Estádio III (moderada): 16-40

Estádio IV (severa): > 40

PERITÔNIO	ENDOMETRIOSE	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
OVÁRIO	D superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	E superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
OBLITERAÇÃO DO FUNDO DE SACO POSTERIOR		Parcial	Completa	
		4	40	
OVÁRIO	ADERÊNCIAS	< 1/3 Envolvido	1/3 - 2/3 Envolvidos	> 2/3 Envolvidos
	D Velamentosa	1	2	4
	Densa	4	8	16
	E Velamentosa	1	2	4
	Densa	4	8	16
TROMPA	D Velamentosa	1	2	4
	Densa	4*	8*	16
	E Velamentosa	1	2	4
	Densa	4*	8*	16

* Se as fimbrias tubárias estiverem totalmente envolvidas por aderências, mude o escore para 16.

Figura 4 – Classificação da *American Society for Reproductive Medicine* revisada em 1996, extraída do texto original ²¹

Foi avaliado a presença de focos de endometriose em outros locais extra-ovarianos, como lesões superficiais peritoneais e lesões profundas

retrocervicais, de bexiga, ureter, apêndice, íleo, reto-sigmóide e vagina (Figura 5).

Figura 5 – Fotos de laparoscopia de pacientes com endometriose: a) lesão peritoneal; b) lesão retrocervical; c) lesão de reto-sigmóide; d) lesão de bexiga; e) lesão de ureter esquerdo; f) lesão de apêndice; g) lesão de vagina; h) lesões de íleo

3.5 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

Os espécimes histológicos coletados durante a cirurgia foram fixados em solução de formalina a 10% e incluídos em parafina, segundo processamento padrão da Divisão de Anatomia Patológica, com cortes histológicos de 4 μ m de espessura e corados pela técnica da hematoxilina-eosina (HE). Os preparados histológicos foram reavaliados pela mesma patologista com o objetivo de confirmar o diagnóstico, proceder à

classificação histológica e à categorização da forma de apresentação da endometriose ovariana.

A classificação histológica da endometriose foi realizada pelos critérios de Abrao et al. (2003) modificado e consistiu em padrões ²⁴:

- **Estromal puro** – presença de estroma morfológicamente similar ao do endométrio típico em qualquer fase do ciclo (**Figura 6**);
- **Glandular do tipo endometriode** – previamente denominado “bem diferenciado”, caracteriza-se pela presença de epitélio, superficial ou constituindo espaços glandulares ou císticos, composto por células epiteliais com morfologia indistinguível do endométrio típico nas diferentes fases do ciclo menstrual (**Figura 7**);
- **Glandular do tipo tubo-endometriode** - previamente denominado padrão misto de diferenciação com componentes endometriode e tubáreo, caracterizado por epitélio endometriode com células ciliadas e pré-ciliadas do tipo tubáreo (**Figura 8**);
- **Glandular mülleriano não endometriode** – previamente denominado “indiferenciado”, caracteriza-se pela presença de epitélio com padrões müllerianos não endometrioides como tubáreo puro, mucinoso e células claras;

- **Glandular indiferente** – previamente alocado entre os indiferenciados, caracterizado por epitélio aplainado, do tipo atrófico, sem sinais de diferenciação mülleriana (**Figura 9**);
- **Glandular indeterminado** – presença de epitélio, superficial ou constituindo espaços glandulares ou císticos, não característicos de nenhum dos tipos müllerianos ou atrófico;
- **Glandular misto de diferenciação** – presença na mesma localização de epitélios de padrão endometriode/tubo-endometriode com outros tipos müllerianos ou atrófico.

Figura 6 - Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo estromal puro (HE - 20x)

Figura 7 - Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo endometriode (HE - 40x)

Figura 8 - Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo tuboendometriode (HE - 40x)

Figura 9 - Fotomicrografias ópticas de espécimes de endometriose ovariana tipo indiferente (HE - 40x)

Para fins estatísticos, considerou-se os tipos estromal, glandular endometrióide e tubo-endometrióide, por apresentarem uma correlação histológica mais próxima ao endométrio tópico, como subtipos endometrioides, enquanto que os tipos misto, indiferente e não endometrióide foram considerados como subtipos não endometrioides.

As formas de apresentação da endometriose ovariana (grupos de estudo) foram assim classificadas:

- **Cística** – caracterizada pela presença de cisto macroscópico com parede fibrosa de tipo cicatricial e revestimento da superfície interna, focal ou difuso, por tecido endometrióide, estromal e/ou glandular, com ou sem

infiltração da parede ou extensão extracística (**Figuras 10 e 11**);

- **Intra-parenquimatosa** – caracterizada pela presença de tecido endometriode, estromal e/ou glandular, na intimidade do estroma ovariano (**Figuras 12 e 13**);
- **Peritoneal** – envolvimento do peritônio da superfície ou região hilar ovariana, com ou sem infiltração do parênquima ovariano (**Figuras 14 e 15**).

Figura 10 - Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma cística não infiltrativa (HE - 20x)

Figura 11 - Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma cística infiltrativa (HE - 40x)

Figura 12 - Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma intraparenquimatosa (HE - 10x)

Figura 13 - Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma intraparenquimatosa (HE - 40x)

Figura 14 - Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma peritoneal infiltrativa (HE - 20x)

Figura 15 - Fotomicrografia óptica de espécimes de endometriose ovariana forma peritoneal não infiltrativa (HE - 10x)

Em caso de associação entre as três formas de apresentação, as análises estatísticas foram realizadas considerando critérios de severidade do processo, ou seja, a forma intraparenquimatosa mais severa que a cística, que, por sua vez, seria mais severa do que a peritoneal.

Naquelas pacientes com endometriose ovariana da forma cística e peritoneal, avaliou-se a infiltração do parênquima adjacente por tecido endometriode.

Caracterizou-se ainda a endometriose ovariana infiltrativa (composta pelas formas intraparenquimatosa, cística e/ou peritoneal com infiltração do parênquima adjacente), comparando-a com a não infiltrativa (composta

pelas formas cística e/ou peritoneal sem infiltração do parênquima adjacente) (**Figura 16**).

Figura 16 – Esquema ilustrativo da endometriose ovariana infiltrativa

3.6 MÉTODO DO EXAME IMUNOISTOQUÍMICO PARA RECEPTOR DE ESTROGÊNIO α , Ki-67, Bcl-2 e p53

As lâminas foram preparadas e fixadas. Os tecidos foram deparafinados e seus antígenos recuperados pelo PTLINK (Dako®) (**Figura 17**) em solução tampão de pH alto ou baixo, por tempo variável (20 ou 40 minutos), de acordo com a padronização de cada anticorpo (**Tabela 1**). A seguir, realizou-se o bloqueio da peroxidase endógena (*Peroxidase Blocker*, Dako®), impedindo a interferência das enzimas endógenas e a ligação inespecífica dos anticorpos com proteínas do tecido. Aplicou-se o anticorpo primário diluído (RE α , Ki-67, p53 e Bcl-2) conforme especificação do

fabricante (**Tabela 1**). As lâminas foram incubadas durante à noite a temperatura ambiente. Amplificou-se o sinal do Bcl-2 com o *linker rabbit*. Aplicou-se o sistema de detecção *Envision Flex/HRP* (Dako®) - polímero de dextran acoplado a moléculas de peroxidase e anticorpo secundário. Em seguida, utilizou-se o sistema substrato-cromogênio – *Envision Flex Substrate Working Solution DAB* + solução tamponada contendo peróxido de hidrogênio (Dako®) - e realizou-se a contra-coloração com Hematoxilina de Mayer. A lâmina, por fim, foi montada de forma automática com o *Coverslippler* (Dako®) (**Figura 18**).

Figura 17 - Fotografia do PTLINK (Dako®), sistema usado para deparafinização das lâminas e recuperação antigênica

Figura 18 - Fotografia do Coverslippler (Dako®), sistema usado para montagem das lâminas

Tabela 1 – Especificação dos marcadores utilizados

Marcador	Marca	Clone	Referência	Lote	pH recuperação	Tempo de recuperação (min)	Diluição
Bcl-2	Dako	124	M0887	42365	alto	20	1:2000
Ki-67	Dako	MIB-1	M7240	65742	baixo	20	1:3000
p53	Dako	DO-7	M7001	40529	baixo	20	1:100
RE	Cell-Marque	SP - 1	249R-16	1316403e	alto	40	1:750

3.7 – INTERPRETAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA POR MICROSCOPIA ÓTICA

As lâminas foram analisadas por uma patologista experiente por microscopia ótica (MO) e interpretadas de acordo com a intensidade e/ou frequência da expressão de cada marcador no epitélio e no estroma do endometrioma ovariano (**Figura 19**).

O p53 e os receptores de estrogênio alfa foram analisados de acordo com o percentual de células que os expressavam.

Para a avaliação do Bcl-2 e Ki-67 foi utilizado o escore de imunohistoquímico (EIH), considerando a porcentagem de células positivas e a intensidade de sua coloração. A porcentagem de positividade varia de 0 a 100% e à intensidade foi conferido a seguinte graduação: 0 - ausência de coloração; 1 – fraca; 2 – moderada; 3 – forte. O EIH foi calculado multiplicando a porcentagem de células positivas pela intensidade de coloração (0 – 3), podendo variar de 0 a 300^{98, 99}.

$$\text{EIH} = \% \text{ positividade} \times \text{intensidade}$$

Figura 19 - Fotomicrografias ópticas da imunohistoquímica de espécimes de endometriose ovariana: a) Bcl-2; b) p53; c) Ki-67; d) RE

3.8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se a análise descritiva dos dados, com distribuição de frequências para variáveis discretas, cálculo de média e desvio padrão para variáveis quantitativas. Diagramas box-plot foram empregados na apresentação dos marcadores.

Empregou-se o teste do Qui-quadrado de Pearson para análise de tabelas de contingência. Na observação de células com menos do que 5 observações, empregou-se a razão de máxima verossimilhança. Os testes comparativos das médias foram realizados utilizando a técnica de análise de variância – ANOVA – sempre que as condições de normalidade e homocedasticidade foram respeitadas, caso contrário, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Avaliou-se as correlações entre os marcadores através do coeficiente de Spearman.

Modelos de regressão logístico foram ajustados para avaliação do efeito da infiltração do parênquima ovariano, assim como na avaliação dos resultados dos marcadores, no epitélio e estroma. A variável idade foi incorporada aos modelos como covariada. Utilizou-se o teste Wald para avaliação dos parâmetros acima.

Foi considerado o nível de significância de 5% para todo estudo.

Os cálculos estatísticos foram realizados pelo software **R** (R Core Team, 2012, Vienna, Austria).

4. RESULTADOS

Das 63 pacientes incluídas no estudo, nove apresentaram doença bilateral, totalizando 72 ovários analisados. Cinco pacientes (7,9%) foram submetidas a ooforectomia. A média etária foi de 33,1 ($\pm$ 6,1) anos. Os sintomas mais prevalentes foram infertilidade (80%; 28/35), dismenorréia (65%; 41/63) e dispareunia de profundidade (64,5%; 40/62). Vinte e sete mulheres não tinham desejo reprodutivo e uma não apresentava vida sexual ativa. Em um pouco mais do que a metade destas mulheres constatou-se endometriose peritoneal e em 74,6% endometriose profunda. Nestas, a principal região acometida foi a retrocervical (55,6%), seguida pelo envolvimento do retossigmóide em 44,4% das situações. Quarenta e três (59,7%) pacientes apresentaram endometriose ovariana do padrão endometrióide. A forma de apresentação mais comum foi a cística, encontrada em 72,2% (52/72) dos casos, seguida pela intra-parenquimatosa e peritoneal, com frequências relativas de 22,2% (16/72) e 5,6% (4/72), respectivamente. Quando houve mais de um tipo de forma de apresentação da doença ovariana, conforme descrito nos métodos, os tipos de comprometimento foram categorizados de acordo com a severidade da doença. Dentre todas as apresentações, 30,5% (22/72) apresentaram infiltração do parênquima adjacente. Na **tabela 2**, pode-se notar as características clínicas, cirúrgicas e histopatológicas das pacientes estudadas.

Tabela 2 – Características clínicas, cirúrgicas e histopatológicas das pacientes estudadas

Idade (Anos)		33,1 ± 6,1
Tipo de cirurgia		
	Ooforoplastia	92,1% (58/63)
	Ooforectomia	7,9% (5/63)
Lateralidade		
	Direita	44,4% (28/63)
	Esquerda	41,3 % (26/63)
	Bilateral	14,3% (9/63)
Sintomas		
	Infertilidade	80% (28/35)
	Dismenorréia	65% (41/63)
	Dispareunia de profundidade	64,5% (40/62)
	Alteração intestinal cíclica	27% (17/63)
	Dor pélvica acíclica	22,2% (14/63)
	Alteração urinária cíclica	11,1% (7/63)
Outros locais de doença		
	Peritônio	52,4% (33/63)
	Profunda	74,6% (47/63)
	Bexiga	7,9% (5/63)
	Ureter	11,1% (7/63)
	Apêndice	4,8% (3/63)
	Íleo	1,6% (1/63)
	Retossigmóide	44,4% (28/63)
	Retrocervical	55,6% (35/63)
	Vagina	11,1% (7/63)
Tipos histológicos da doença ovariana		
	Endometrióide	59,7% (43/72)
	Não endometrióide	40,3% (29/72)
Formas de apresentação da endometriose ovariana		
	Cística	72,2% (52/72)
	Intra-parenquimatosa	22,2% (16/72)
	Peritoneal	5,6% (4/72)
Formas de infiltração da endometriose ovariana		
	Infiltrativa	30,5% (22/72)
	Não infiltrativa	69,5% (50/72)
Estadiamento ASRM* (1996)		
	1	0% (0/63)
	2	0% (0/63)
	3	44,4% (28/63)
	4	55,6% (35/63)

* ASRM = Classificação da *American Society for Reproductive Medicine* revisada em 1996

Não houve associação entre os sintomas referidos com o tipo histológico e forma de apresentação da endometriose ovariana, como mostrado nas **tabelas 3 e 4**.

Tabela 3 - Características clínicas das pacientes estudadas de acordo com o tipo histológico da endometriose ovariana

	Endometrióide	Não endometrióide	<i>p</i>
Dismenorréia	79,2% (19/24)	56,4% (22/39)	0.06
Dor pélvica acíclica	16,7% (4/24)	25,6% (10/39)	0.603
Dispareunia de profundidade	58,3% (14/24)	68,4% (26/38)	0.6
Alteração intestinal cíclica	33,3% (8/24)	23% (9/39)	0.5
Alteração urinária cíclica	8,3% (2/24)	12,8% (5/39)	0.9
Infertilidade	69,2% (9/13)	86,4% (19/22)	0.4

Tabela 4 - Características clínicas das pacientes estudadas de acordo com a forma de apresentação da endometriose ovariana

	Peritoneal	Cística	Intra-parenquimatosa	<i>p</i>
Dismenorréia	66,7% (2/3)	68% (32/47)	53,8% (7/13)	0.6
Dor pélvica acíclica	0% (0/3)	23,4% (11/47)	23% (3/13)	0.6
Dispareunia de profundidade	66,7% (2/3)	58,7% (27/46)	84,6% (11/13)	0.2
Alteração intestinal cíclica	0% (0/3)	27,7% (13/47)	30,8% (4/13)	0.5
Alteração urinária cíclica	0% (0/3)	10,6% (5/47)	15,4% (2/13)	0.7
Infertilidade	100% (1/1)	77,8% (21/27)	85,7% (6/7)	0.8

A distribuição anatômica da doença foi considerada semelhante entre os diferentes tipos histológicos, assim como entre as formas de apresentação da endometriose ovariana (**Tabelas 5 e 6**).

Tabela 5 - Características cirúrgicas das pacientes estudadas de acordo com o tipo histológico da endometriose ovariana

	Endometrióide	Não endometrióide	p
Superficial	56,4% (22/39)	45,8% (11/24)	0.6
Profunda	69,2% (27/39)	83,3% (20/24)	0.3
Bexiga	10,3% (4/39)	4,2% (1/24)	0.7
Ureter	5,1% (2/39)	20,8% (5/24)	0.1
Apêndice	2,6% (1/39)	8,3% (2/24)	0.7
Íleo	2,6% (1/39)	0% (0/24)	1
Retossigmóide	41% (16/39)	50% (12/24)	0.7
Retrocervical	56,4% (22/39)	54,2% (13/24)	1
Vagina	12,8% (5/39)	8,3% (2/24)	0.9

Tabela 6 - Características cirúrgicas das pacientes estudadas de acordo com a forma de apresentação da endometriose ovariana

	Peritoneal	Cística	Intra-parenquimatosa	p
Superficial	100% (3/3)	48,9% (23/47)	53,8% (7/13)	0,1
Profunda	100% (3/3)	74,5% (35/47)	69,2% (9/13)	0,4
Bexiga	0% (0/3)	8,5% (4/47)	7,7% (1/13)	0,8
Ureter	33,3% (1/3)	8,5% (4/47)	15,4% (2/13)	0,5
Apêndice	33,3% (1/3)	4,3% (2/47)	0% (0/13)	0,2
Íleo	0% (0/3)	2,1% (1/47)	0% (0/13)	0,7
Retossigmóide	33,3% (1/3)	42,6% (20/47)	53,8% (7/13)	0,7
Retrocervical	100% (3/3)	55,3% (26/47)	46,2% (6/13)	0,1
Vagina	0% (0/3)	12,8% (6/47)	7,7% (1/13)	0,6

Avaliou-se o efeito da presença de infiltração do parênquima ovariano adjacente (endometriose ovariana infiltrativa) nas repercussões clínicas e nos locais de doença. No entanto, não se evidenciou relação com sintomas, tampouco com a distribuição anatômica da endometriose (**Tabelas 7 e 8**).

Tabela 7 – Análise da associação da endometriose ovariana infiltrativa com sintomas

	Infiltrativa	Não infiltrativa	p
Dismenorréia	63,2 % (12/19)	65,9% (29/44)	0,8
Dor pélvica acíclica	26,3% (5/19)	20,5% (9/44)	0,6
Dispareunia de profundidade	78,9% (15/19)	58,1% (25/43)	0,1
Alteração intestinal cíclica	31,6% (6/19)	25% (11/44)	0,6
Alteração urinária cíclica	10,5% (2/19)	11,4% (5/44)	0,9
Infertilidade	81,8% (9/11)	79,2% (19/24)	0,8

Tabela 8 - Análise da associação da endometriose ovariana infiltrativa com a distribuição anatômica das lesões

	Infiltrativa	Não infiltrativa	p
Superficial	54,5% (12/22)	52% (26/50)	0,8
Profunda	77,3% (17/22)	72% (36/50)	0,8
Bexiga	4,5% (1/22)	8% (4/50)	0,6
Ureter	22,7% (5/22)	8% (4/50)	0,1
Apêndice	9,10% (2/22)	6% (3/50)	0,6
Íleo	4,5% (1/22)	0% (0/50)	0,1
Retossigmóide	50% (11/22)	42% (21/50)	0,5
Retrocervical	45,5% (10/22)	56% (28/50)	0,4
Vagina	4,5% (1/22)	12% (6/50)	0,3

Não foram observadas diferenças significativas na expressão dos marcadores Bcl-2, Ki-67, p53 e RE α no epitélio e estroma da endometriose ovariana nas diferentes formas de apresentação (**Gráficos 1 a 8**).

Gráfico 1 – Expressão do Bcl-2 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Gráfico 2 – Expressão do Bcl-2 no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Gráfico 3 – Expressão do Ki-67 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Gráfico 4 – Expressão do Ki-67 no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Gráfico 5 – Expressão do RE α no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Gráfico 6 – Expressão do RE α no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Gráfico 7 – Expressão do p53 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Gráfico 8 – Expressão do p53 no estroma da endometriose ovariana de acordo com as formas de apresentação

Não foram observadas diferenças significativas na expressão dos marcadores Bcl-2, Ki-67 e p53 no epitélio e no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima ovariano adjacente (endometriose ovariana infiltrativa) (**Gráficos 9 a 14**).

Gráfico 9 – Expressão do Bcl-2 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente

Gráfico 10 – Expressão do Bcl-2 no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente

Gráfico 11 – Expressão do Ki-67 no epitélio da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente

Gráfico 14 – Expressão do p53 no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente

Sugere-se uma menor expressão dos RE α no epitélio e no estroma das formas infiltrativas da endometriose ovariana (**Gráficos 15 e 16**).

Gráfico 15 – Expressão do RE α no epitélio da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente

Gráfico 16 – Expressão do RE α no estroma da endometriose ovariana de acordo com a infiltração do parênquima adjacente

Avaliando a correlação entre os marcadores, verificou-se, no epitélio, uma baixa correlação negativa entre a expressão do Bcl-2 e do p53 ($r_s = -0,257$; $p < 0,05$) e uma baixa correlação positiva entre a expressão do Ki-67 e do p53 ($r_s = 0,284$; $p < 0,05$) (**Tabela 9**). No estroma, verificou-se uma baixa correlação negativa entre as expressões do Bcl-2 e do Ki-67 ($r_s = -0,259$; $p < 0,05$) e do Bcl-2 e do p53 ($r_s = -0,349$; $p < 0,01$) e uma média correlação positiva entre a expressão do Ki-67 e do p53 ($r_s = 0,422$; $p < 0,01$) (**Tabela 10**).

Tabela 9 - Correlação entre os marcadores no epitélio do endometrioma ovariano

Correlação de Spearman (Epitélio)				
	Bcl-2	Ki-67	RE	p53
Bcl -2	1	-0,142	-0,008	-0,257*
Ki-67	-0,142	1	0,212	0,284*
RE	-0,008	0,212	1	-0,023
p53	-0,257*	0,284*	-0,023	1

* $p < 0,05$

Tabela 10 - Correlação entre os marcadores no estroma do endometrioma ovariano

Correlação de Spearman (Estroma)				
	Bcl-2	Ki-67	RE	p53
Bcl -2	1	-0,259*	0,139	-0,349**
Ki-67	-0,259*	1	0,101	0,422**
RE	0,139		1	-0,171
p53	-0,349**	0,422**	-0,171	1

• $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Por fim, tentou-se identificar se as formas de apresentação, a presença de endometriose ovariana infiltrativa e a expressão dos marcadores (Bcl-2, Ki-67, p53 e RE α) eram fatores associados aos sintomas e à distribuição anatômica da endometriose através de modelos de regressão logística. Não se identificou nenhum fator associado estatisticamente significativo.

5. DISCUSSÃO

A endometriose ovariana representa agravo endócrino ginecológico controverso e desafiante. Cursa com variadas repercussões clínicas e seu tratamento envolve fármacos de pouca eficácia e cirurgias imprevisíveis.

Assume grande importância na prática clínica, pois além de comprometer a função de um expressivo órgão endócrino-reprodutivo - ovário - associa-se também a um maior risco de endometriose profunda - tanto que é considerada seu marcador ²⁸; ademais, pode estar envolvida numa maior probabilidade de transformação maligna, quando comparada com o acometimento em outros sítios ⁴².

Por ser de origem incerta, inúmeras teorias tentam explicá-la e, duas delas recentemente tem sido reativadas, como a da metaplasia celômica que justifica o conceito atual de endometriose intra-ovariana profunda e a da menstruação retrógrada, que explica a origem tubárea dos endometriomas ^{29, 33, 34}.

O nosso estudo reveste-se de originalidade, pois foi o pioneiro na identificação de três formas histológicas distintas da endometriose ovariana: a cística, a intra-parenquimatosa e a peritoneal.

A forma cística, a mais frequentemente por nós observada (72,2%) se caracteriza pela presença macroscópica de um cisto com parede fibrosa cicatricial, comumente aderida ao folheto posterior do ligamento largo ou mesmo à superfície externa do útero; seu revestimento interno é preenchido, focal ou difusamente por tecido endometriode, e áreas de infiltração da cápsula podem ser notadas no parênquima ovariano adjacente, resultado de uma extensão extracística, o que a caracteriza como uma das formas

infiltrativas de endometriose ovariana. Na forma intra-parenquimatosa (22,2% dos casos) constatamos a presença de tecido endometrióide na intimidade do estroma ovariano, com comportamento típico da forma infiltrativa. Essa frequência observada, difere dos 12% obtidos por Donnez (1996), que admite sua origem a partir do processo de metaplasia de cistos de inclusão, uma vez que muitos endometriomas cursam sem aderências ao ligamento largo, ou seja, estão livres. Inclusões epiteliais são relatadas em 30% dos ovários e seu achado reforça a importância do papel do epitélio tubário na gênese da forma intraparenquimatosa, processo conhecido por endossalpingiose ^{32, 34}. Entretanto, o reduzido número de ooforectomias realizadas (7,9% dos casos) é um fator limitante no nosso estudo. Tal redução se deve ao fato de as participantes incluídas serem muito jovens, o que dificulta a correta análise histológica (o corte das peças pode falsear sua apresentação).

A forma de apresentação menos frequente que constatamos foi a peritoneal (5,6% dos casos). Esse resultado pode estar subestimado, uma vez que o tratamento dessa forma habitualmente se faz por cauterização de seus focos, o que implica na não obtenção do material anátomo-patológico. Tal como a cística, a peritoneal pode apresentar extensão estromal, sendo por isso considerada a terceira forma infiltrativa da endometriose ovariana.

Ao contrário do observado na endometriose profunda, onde se nota nítida associação positiva entre gravidade de sintomas e o número de locais afetados pela doença, o presente estudo não caracterizou qualquer relação das três formas de endometriose ovariana com a clínica nem com a

distribuição anatômica da doença ^{23, 100}. Entretanto, comprovou histologicamente de maneira muito clara que as três formas podem ser infiltrativas, até mesmo para a peritoneal com extensão estromal. Na análise da influência da infiltração estromal dos endometriomas, em analogia à endometriose profunda, não constatamos qualquer relação sobre o comportamento clínico, nem sobre a distribuição da doença.

Para Chapron et al. a queixa de sintomas clínicos associados à endometriose ovariana sinaliza a presença de outros focos concomitantes da doença e que eles são os responsáveis diretos pelos sintomas ²⁶. Assim, apesar da clara diferenciação histológica das formas infiltrativas, o ovário, *per se*, não é a razão dos sintomas álgicos das pacientes.

No tocante a transformação maligna da endometriose ovariana já se sabe que seu risco varia entre 0,3 a 2,5% dos casos, sendo os carcinomas de células claras e o endometriode os mais prevalentes ^{40, 101}. Sua patogênese se fundamenta no conceito de que as células da maioria dos tumores epiteliais de ovário derivem das tubas ⁴⁵. Há uma evidente consistência para essa possibilidade, tanto pelo fenótipo mulleriano destes tumores, como pela relação anatômica entre tuba uterina e ovários; de fato, as fímbrias quando englobam a superfície ovariana na ovulação favorece o contato das células epiteliais tubáreas e ao se destacarem, facilitam a formação de cistos de inclusão na superfície gonadal (endosalpingiose). Nesses casos, o tipo do carcinoma a ser desenvolvido depende da expressão gênica das células tubáreas, sendo os serosos de alto grau aqueles que apresentam mais prevalentemente a mutação no gene TP53 ⁴⁵.

Os carcinomas de células claras e endometriode, comumente associados à endometriose derivam do tecido endometrial, que atinge a superfície ovariana, via menstruação retrógrada ¹⁰¹. Assim, frente ao conhecimento do papel das tubas uterinas na gênese de alguns fenótipos da endometriose ovariana é possível que haja uma intersecção entre os subtipos apresentados ¹⁰².

Ogawa et al. (2000) ao estudarem a atividade proliferativa nas portadoras de endometriose, por meio do Ki-67, com o intuito de avaliar a transição da endometriose típica para atípica e da forma atípica para carcinoma notaram que ocorre uma evolução crescente da atividade proliferativa, sugerindo um processo contínuo e evolutivo da transformação maligna ¹⁰³. Os resultados de Castiblanco et al. (2006) foram idênticos, pois constataram maior expressão do Ki-67 na endometriose atípica quando comparado com a típica confirmando assim uma correlação direta entre atipia e alto índice de proliferação celular ¹⁰⁴.

Visando identificar a forma histológica de endometriose ovariana que expressasse um padrão mais proliferativo, e assim sugerir um maior potencial de malignização, estudamos, e não constatamos, qualquer relação entre formas histológicas e comportamento molecular, nem dependência hormonal, proliferação celular e perturbação dos mecanismos pró e anti-apoptóticos. Não encontramos nenhuma amostra de endometriose atípica em nossa coorte, apesar de uma frequência descrita de 1,7% na literatura ⁴⁸.

Kurman (2010) descreveu a presença de mutação no gene TP53 em mais de 80% dos casos de carcinomas epiteliais avançados ⁴⁵. A expressão

aumentada da p53 é considerada a alteração genética mais comum no câncer de ovário, principalmente nos serosos, mas também está presente em 30% e 10% dos carcinomas endometrioides e de células claras, respectivamente ^{105, 106}. Dufournet et al. (2006) na avaliação da expressão das proteínas relacionadas à apoptose na endometriose peritoneal, ovariana e intestinal identificaram aumento da p53 na endometriose ovariana quando comparada com a peritoneal e intestinal, bem como menor expressão do Bcl-2 na endometriose ovariana quando comparada com a peritoneal e intestinal ⁹⁰. Este achado ovariano é contrário aos demonstrados por outros autores, que relataram completa ausência de expressão da p53 nos endometriomas, com ou sem atipia ^{107, 108}. Vigano et al. (2006) sustentam que a imunorreatividade para p53 é indetectável na endometriose não associada a carcinomas. Sugere-se, portanto que a expressão alterada da p53 ocorra em uma fase mais tardia da doença e reflita uma maior agressividade ¹⁰⁶.

Na nossa amostra, a expressão do p53 foi nula na maioria dos casos, sendo que, quando presente, nunca ultrapassou 10% das células, provavelmente refletindo o baixo potencial maligno destas lesões e a baixa associação com carcinomas serosos de alto grau.

Na avaliação e comparação que fizemos em relação à expressão dos RE, Ki-67, Bcl-2 e p53 no epitélio, não constatamos diferenças entre as formas de apresentação; tal achado, possivelmente possa ter decorrido de algumas razões, como o painel de marcadores estudados não terem sido o mais adequado para identificação das formas específicas de endometriose

ovariana; a muito baixa prevalência de câncer de ovário em pacientes com endometriose, o que pode ter dificultado a avaliação; a dificuldade de identificar, as alterações que ocorrem tardiamente na transição entre tecido benigno e maligno, pela raridade da condição estudada.

Na endometriose há um desequilíbrio no mecanismo apoptótico. As células endometriais que refluem para a cavidade peritoneal através das tubas uterinas são desprovidas de mecanismos adequados de apoptose, o que lhes permitem escapar da vigilância imunológica e, assim, invadir a superfície peritoneal, processo que, associado à neovascularização, favorece o estabelecimento da doença ¹⁰⁹. Este desequilíbrio associa-se à superexpressão de fatores anti-apoptóticos e subexpressão de fatores pró-apoptóticos ¹¹⁰. E, vários genes relacionados à apoptose estão expressos diferenciadamente na endometriose, variando com a localização e o tipo de lesão ^{78, 90}.

A análise da expressão dos marcadores entre si, tanto no epitélio quanto no estroma, mostrou que ocorre uma correlação negativa entre a expressão do Bcl-2 e do p53 em ambos sítios, ou seja, há um aumento da expressão de proteínas com fatores pró-apoptóticos, que redundam na redução dos fatores anti-apoptóticos, visando o encontro do equilíbrio. Correlação positiva foi notada entre a expressão do Ki-67 e do p53 no epitélio e estroma, sinalizando que o aumento da atividade proliferativa é acompanhado de maior atividade de fatores pró-apoptóticos. Por fim, identificamos uma correlação negativa entre a expressão do Bcl-2 e do Ki-67

no estroma ovariano sugerindo que o aumento da proliferação celular se acompanha na diminuição da atividade de fatores anti-apoptóticos.

Quanto à expressão dos receptores de estrogênio, não evidenciamos qualquer correlação, fato que sinaliza uma independência hormonal das diferentes formas de apresentação, diferenciação e infiltração da endometriose ovariana.

Do exposto, baseado em nossos resultados, pode-se concluir que a endometriose ovariana apresenta claramente formas de apresentação histológicas distintas, com potencial infiltrativo. Entretanto, não demonstramos diferenciação clínica entre elas. São necessários mais estudos para melhor compreender o significado de tais individualizações.

Assim, a endometriose - agravo endócrino, imuno-genético e comportamental - ainda continua sendo uma condição enigmática, misteriosa e desafiante!

6. CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu-nos concluir que:

1. Três são as formas de apresentação da endometriose ovariana: cística, intraparenquimatosa e peritoneal;
2. A forma de apresentação mais freqüente foi a cística (72,2%), seguida pela intraparenquimatosa (22,2%) e peritoneal (5,6%). A endometriose ovariana foi caracterizada como infiltrativa em 30,5% dos casos e não infiltrativa em 69,5%;
3. Não há associação entre as formas de apresentação da afecção com sintomas clínicos, nem com o comprometimento extra-ovariano;
4. Não há associação entre as formas de apresentação com a expressão imunoistoquímica dos receptores de estrogênios do tipo alfa, nem com a expressão das proteínas Ki-67, Bcl-2 e p53.

7. ANEXOS

Anexo A – Aprovação do comitê de ética e pesquisa da FMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0525/11

Título: CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DA ENDOMETRIOSE OVARIANA E POSSÍVEIS REPERCUSSÕES CLÍNICAS

Pesquisador Responsável: Maurício Simões Abrão

Pesquisador Executante: Luiz Flávio Cordeiro Fernandes

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão datada de 17/08/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 22 de Agosto de 2011.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B – Dados referentes à análise histológica da endometriose ovariana, sintomas clínicos e outros locais concomitantes de doença

Identificação	Idade	Cirurgia	Ovário	Ovário esquerdo (Tipo histológico)	Ovário direito (Tipo histológico)
1	41	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
2	25	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
3	27	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal
4	38	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e seroso	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
5	32	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide	Não
6	33	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
7	29	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e indiferente	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
8	39	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
9	36	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
10	28	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e indiferente	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
11	28	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo seroso	Estromal e Glandular tipo endométrioide e seroso
12	31	Ooforoplastia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
13	35	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular	Não
14	32	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal
15	44	Ooforectomia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo endométrioide, tubáreo e indiferente	Estromal e Glandular tipo seroso e indiferente
16	31	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e indiferente
17	42	Ooforoplastia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo tubáreo e indiferente	Não
18	44	Ooforoplastia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo indiferente	Estromal e Glandular tipo tubáreo e seroso
19	26	Ooforoplastia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo endométrioide e tubáreo	Estromal e Glandular tipo endométrioide
20	44	Ooforectomia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo seroso
21	41	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo indiferente
22	32	Ooforoplastia	Direito	Estromal e Glandular tipo seroso e indiferente	Não
23	27	Ooforoplastia	Esquerdo	Não	Estromal e Glandular tipo endométrioide e indiferente
24	34	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
25	34	Ooforoplastia	Esquerdo	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
26	38	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
27	36	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide	Não
28	30	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tubáreo	Não
29	27	Ooforoplastia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo tubáreo e indiferente	Estromal e Glandular tipo tubáreo e indiferente
30	29	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide	Não
31	34	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
32	40	Ooforectomia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e indiferente	Estromal
33	34	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
34	28	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo endométrioide
35	41	Ooforectomia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo seroso e indiferente	Estromal e Glandular tipo seroso
36	33	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tubáreo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
37	31	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
38	32	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
39	33	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal	Não
40	35	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
41	41	Ooforoplastia	Bilateral	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide	Estromal e Glandular tipo endométrioide
42	23	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo endométrioide
43	29	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
44	27	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tubáreo e indiferente	Não
45	25	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
46	30	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tubáreo	Não
47	43	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
48	43	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo endométrioide e tubáreo	Não
49	31	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo indiferente	Não
50	35	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo endométrioide	Não
51	51	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide	Não
52	21	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo endométrioide e tubáreo	Não
53	29	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
54	43	Ooforoplastia	Direito	Não	Não
55	40	Ooforectomia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
56	26	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo indiferente	Estromal e Glandular tipo tubáreo
57	30	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo endométrioide	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide
58	38	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e indiferente	Não
59	40	Ooforoplastia	Esquerdo	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e indiferente	Não
60	46	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide e indiferente
61	26	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo indiferente
62	36	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular endométrioide e tubáreo
63	31	Ooforoplastia	Direito	Não	Estromal e Glandular tipo tuboendométrioide

Identificação	OD Tipo histológico	Ovário direito (Forma de apresentação)	OD (Apresentação)	OD Infiltração parênquima	Endometriose ovariana infiltrativa	Dismenorréia	Dor Pélvica	Acídica	Infertilidade	Alteração intestinal cíclica	Alteração urinária cíclica
1	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
2	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Intraparenquimatosa	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
3	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Sim	Não
4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
5	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sem tentativa	Sim	Não
6	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
8	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
9	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
10	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sem tentativa	Não	Não
11	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sem tentativa	Não	Não
12	Endometrióide	Peritoneal	Peritoneal	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
13	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
14	Não endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
15	Não endometrióide	Cística e Intraparenquimatosa	Cística	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
16	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
17	Não endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
18	Não endometrióide	Intraparenquimatosa	Intraparenquimatosa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sem tentativa	Não	Sim
19	Não endometrióide	Cística, Intraparenquimatosa e Peritoneal	Intraparenquimatosa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sem tentativa	Sim	Não
20	Endometrióide	Cística, Intraparenquimatosa e Peritoneal	Intraparenquimatosa	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Sim	Não
21	Endometrióide	Cística	Cística	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Sim	Sim
22	Não endometrióide	Cística	Cística	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
23	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Sim	Não
24	Não endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sem tentativa	Sim	Não
25	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
26	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sem tentativa	Não	Não
27	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
28	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
29	Não endometrióide	Cística	Cística	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Sim	Não
30	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
31	Endometrióide	Peritoneal	Peritoneal	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
32	Endometrióide	Cística	Cística	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não
33	Endometrióide	Cística	Cística	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sem tentativa	Não	Não
34	Endometrióide	Cística e Intraparenquimatosa	Cística	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
35	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
36	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
37	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
38	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
39	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
40	Endometrióide	Cística e Peritoneal	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
41	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não
42	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
43	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
44	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não
45	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
46	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
47	Endometrióide	Cística e Intraparenquimatosa	Cística	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Sim	Não
48	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
49	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sem tentativa	Não	Não
50	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
51	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
52	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
53	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
54	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
55	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
56	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
57	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
58	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sem tentativa	Não	Não
59	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
60	Não endometrióide	Cística e Peritoneal	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
61	Não endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Não	Sem tentativa	Não	Não
62	Não endometrióide	Cística e Peritoneal	Cística	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
63	Endometrióide	Cística	Cística	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não

Anexo C – Dados referentes à análise histológica e imuno-histoquímica da endometriose ovariana

Identificação	Idade	Cirurgia	Ovário esquerdo (Tipo histológico)	Ovário esquerdo (Forma de apresentação)	Ovário direito (Tipo histológico)	Ovário direito (Forma de apresentação)	Endometriose ovariana infiltrativa	Bcl-2	estroma	p53	epitêlio	p53	estroma
1	41	Ooforoplastia	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Intraparenquimatosa	Intraparenquimatosa	Sim	15%	30%	0	0	0	0
2	25	Ooforoplastia	Endometrióide	Não	Não	Não	Sim	20%	60%	0	0	0	0
3	27	Ooforoplastia	Não	Não	Não	Não	Não	25%	70%	0	0	0	0
4	32	Ooforoplastia	Não endometrióide	Intraparenquimatosa	Intraparenquimatosa	Não	Não	1%	15%	1%	1%	1%	1%
5	38	Ooforoplastia	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Intraparenquimatosa	Não	Sim	5%	20%	0	0	0	0
6	33	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	10%	80%	0	0	0	0
7	29	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	30%	0	0	0	0
8	39	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	5%	40%	0	0	0	0
9	36	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	0%	5%	0	0	0	0
10	28	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Endometrióide	Cística	Não	65%	80%	0	0	0	0
11	28	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Não	Não	Sim	20%	60%	0	0	0	0
12	31	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Não	Não	Sim	30%	70%	0	0	0	0
13	31	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Peritoneal	Não	40%	70%	0	0	0	0
14	35	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	80%	0	0	0	0
15	32	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Cística	Não	15%	40%	0	1%	0	1%
16	44	Ooforectomia	Não	Intraparenquimatosa	Não endometrióide	Intraparenquimatosa	Sim	60%	30%	0	0	0	0
17	44	Ooforectomia	Não endometrióide	Endometrióide	Não	Não	Sim	0%	20%	0	0	0	0
18	31	Ooforectomia	Endometrióide	Cística	Não	Não	Não	25%	60%	0	0	0	0
19	42	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	40%	0	0	0	0
20	42	Ooforoplastia	Não	Intraparenquimatosa	Não endometrióide	Cística	Sim	10%	30%	0	0	0	0
21	44	Ooforoplastia	Não endometrióide	Intraparenquimatosa	Não	Intraparenquimatosa	Sim	30%	70%	0	0	0	0
22	44	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Não	Sim	20%	80%	0	0	0	0
23	26	Ooforoplastia	Não endometrióide	Intraparenquimatosa	Não	Não	Sim	30%	80%	0	0	0	0
24	26	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Intraparenquimatosa	Sim	70%	80%	0	0	0	0
25	44	Ooforectomia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Sim	20%	60%	0	0	0	0
26	41	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Cística	Não	10%	30%	0	0	0	0
27	32	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	30%	0	0	0	0
28	27	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Cística	Não	20%	60%	0	0	0	0
29	34	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	30%	70%	0	0	0	0
30	34	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Cística	Sim	10%	30%	0	0	0	0
31	29	Ooforoplastia	Não	Intraparenquimatosa	Endometrióide	Cística	Sim	20%	70%	0	0	0	0
32	36	Ooforoplastia	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Não	Não	Sim	10%	40%	0	0	0	0
33	29	Ooforoplastia	Endometrióide	Peritoneal	Não	Não	Não	10%	20%	2%	10%	0	10%
34	27	Ooforoplastia	Não endometrióide	Peritoneal	Não	Não	Sim	20%	70%	0	0	0	0
35	27	Ooforoplastia	Não	Cística	Não	Cística	Não	20%	30%	0	0	0	0
36	29	Ooforoplastia	Endometrióide	Não	Endometrióide	Não	Não	20%	70%	0	0	0	0
37	34	Ooforoplastia	Não	Cística	Endometrióide	Peritoneal	Não	20%	70%	0	0	0	0
38	40	Ooforectomia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Sim	15%	40%	0	0	0	0
39	40	Ooforectomia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	45%	40%	0	0	0	0
40	28	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	20%	70%	0	0	0	0
41	28	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Sim	25%	80%	0	0	0	0
42	41	Ooforectomia	Não endometrióide	Intraparenquimatosa	Não	Não	Sim	15%	60%	0	0	0	0
43	41	Ooforectomia	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Endometrióide	Cística	Não	20%	85%	0	0	0	0
44	33	Ooforoplastia	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Não	Não	Sim	15%	70%	0	0	0	0
45	31	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Sim	10%	25%	2%	0	0	0
46	32	Ooforoplastia	Não	Cística	Endometrióide	Cística	Não	15%	30%	0	0	0	0
47	33	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Endometrióide	Não	Não	10%	40%	0	0	0	0
48	35	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	10%	10%	0	0	0	1%
49	23	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Não	Não	Não	15%	30%	0	0	0	0
50	23	Ooforoplastia	Endometrióide	Não	Endometrióide	Cística	Não	25%	60%	0	0	0	0
51	32	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Sim	20%	70%	0	0	0	0
52	29	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Sim	15%	45%	0	0	0	0
53	27	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	15%	0	0	0	0
54	25	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Endometrióide	Cística	Não	10%	20%	0	0	0	0
55	30	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Não	Não	Sim	25%	20%	0	0	0	0
56	33	Ooforoplastia	Não	Cística	Endometrióide	Não	Sim	10%	70%	0	0	0	0
57	43	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	40%	0	0	0	0
58	31	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	45%	0	0	0	0
59	35	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Endometrióide	Não	Não	10%	60%	2%	0	0	0
60	29	Ooforoplastia	Endometrióide	Cística	Endometrióide	Não	Não	5%	30%	0	0	0	0
61	21	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	10%	10%	0	0	0	0
62	29	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	30%	10%	0	0	0	0
63	62	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	1%	70%	0	1%	0	1%
64	40	Ooforectomia	Não endometrióide	Não	Endometrióide	Cística	Não	25%	70%	0	0	0	0
65	28	Ooforoplastia	Não endometrióide	Cística	Endometrióide	Cística	Não	40%	80%	0	0	0	0
66	30	Ooforoplastia	Endometrióide	Intraparenquimatosa	Endometrióide	Não	Sim	20%	15%	0	0	0	0
67	40	Ooforectomia	Endometrióide	Peritoneal	Não	Não	Sim	10%	40%	0	0	0	0
68	40	Ooforectomia	Não endometrióide	Cística	Não	Não	Não	20%	70%	0	0	0	0
69	46	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	10%	30%	0	0	0	0
70	26	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Cística	Não	30%	80%	0	0	0	0
71	36	Ooforoplastia	Não	Não	Não endometrióide	Cística	Sim	25%	70%	0	0	0	0
72	31	Ooforoplastia	Não	Não	Endometrióide	Cística	Não	25%	80%	0	0	0	0

Identificação	Ki-67 epitélio	Ki-67 estroma	RE epitélio	RE estroma
1	5%	5%	10%	50%
2	4%	7%	10%	50%
3	10%	6%	20%	60%
4	20%	25%	5%	20%
5	6%	8%	20%	40%
6	5%	4%	20%	60%
7	7%	2%	10%	50%
8	5%	14%	5%	90%
9	4%	11%	20%	70%
10	5%	10%	20%	40%
11	3%	12%	10%	40%
12	2%	8%	10%	30%
13	7%	4%	80%	90%
14	10%	14%	60%	90%
15	20%	24%	30%	70%
16	3%	7%	10%	30%
17	4%	8%	0%	0%
18	5%	7%	10%	60%
19	8%	3%	5%	5%
20	5%	7%	20%	60%
21	6%	5%	5%	5%
22	4%	5%	30%	60%
23	2%	5%	20%	70%
24	3%	5%	20%	60%
25	25	5%	10%	50%
26	3%	10%	10%	20%
27	4%	12%	40%	80%
28	5%	12%	10%	40%
29	3%	2%	10%	50%
30	2%	11%	20%	40%
31	3%	5%	20%	60%
32	5%	7%	20%	60%
33	3%	13%	5%	20%
34	2%	5%	10%	20%
35	4%	6%	60%	80%
36	5%	5%	10%	40%
37	2%	6%	20%	50%
38	4%	5%	5%	60%
39	2%	4%	5%	30%
40	2%	12%	10%	30%
41	5%	7%	10%	60%
42	4%	8%	10%	20%
43	3%	5%	20%	30%
44	2%	2%	10%	30%
45	5%	4%	80%	90%
46	3%	12%	30%	90%
47	2%	4%	20%	40%
48	5%	13%	10%	20%
49	3%	5%	30%	50%
50	5%	15%	5%	30%
51	2%	2%	20%	70%
52	4%	6%	10%	30%
53	2%	5%	2%	30%
54	3%	6%	1%	40%
55	3%	5%	5%	10%
56	2%	5%	5%	15%
57	3%	3%	10%	20%
58	2%	4%	10%	30%
59	10%	12%	30%	40%
60	4%	3%	10%	30%
61	2%	3%	5%	20%
62	4%	14%	10%	30%
63	3%	4%	20%	40%
64	2%	3%	5%	20%
65	4%	2%	10%	30%
66	4%	10%	10%	30%
67	5%	12%	20%	40%
68	3%	5%	10%	60%
69	4%	3%	20%	30%
70	2%	3%	10%	30%
71	2%	5%	5%	20%
72	3%	6%	5%	30%

8. REFERÊNCIAS

1. Cullen TS. *Adenomyoma of the uterus*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1908.
2. Giudice LC and Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364: 1789-99.
3. Attar E, Tokunaga H, Imir G, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009; 94: 623-31.
4. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E and Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004; 18: 177-200.
5. Stratton P and Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Human reproduction update*. 2011; 17: 327-46.
6. Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC and Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2010; 56: 467-71.
7. Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML and Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertility and sterility*. 2007; 87: 1277-86.
8. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA and Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertility and sterility*. 2006; 86: 1561-72.
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14: 422-5.

10. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3: 93-110 43.
11. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA, Jr., Rizzo LV, de Oliveira RM and Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Human reproduction.* 2007; 22: 1373-9.
12. Meyer R. Über den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonetitis sarcomatosa. *Zentralbl Gynakol.* 1919; 36: 745-59.
13. Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V and Hansen KA. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. *Fertility and sterility.* 2007; 88: 1505-33.
14. Podgaec S, Dias Junior JA, Chapron C, Oliveira RM, Baracat EC and Abrao MS. Th1 and Th2 ummune responses related to pelvic endometriosis. *Revista da Associacao Medica Brasileira.* 2010; 56: 92-8.
15. Nisolle M and Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and sterility.* 1997; 68: 585-96.
16. Yuan Z, Wang L, Wang Y, et al. Tubal origin of ovarian endometriosis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2014; 27: 1154-62.
17. Halban J. Histeroadenosis metastatica. Die linphogene genese der adenofibromatosis heterotopica. *Arch Gynäk.* 1925; 124: 457-82.

18. Javert CT. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis, including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes. *Cancer*. 1949; 2: 399-410.
19. Weed JC and Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol*. 1980; 23: 885-93.
20. Klagsbrun M and D'Amore PA. Regulators of angiogenesis. *Annu Rev Physiol*. 1991; 53: 217-39.
21. Yamamoto K, Mitsuhashi Y, Takaike T, Takase K, Hoshiai H and Noda K. Tubal endometriosis diagnosed within one month after menarche: a case report. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1997; 181: 385-7.
22. Schenken RS and Guzick DS. Revised endometriosis classification: 1996. *Fertil Steril*. 1997; 67: 815-6.
23. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM and Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertility and sterility*. 1990; 53: 978-83.
24. Abrao MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM and Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2003; 82: 31-40.

25. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M and Dubuisson JB. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update*. 2002; 8: 591-7.
26. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Human reproduction*. 2012; 27: 702-11.
27. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertility and sterility*. 1999; 72: 310-5.
28. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H and Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertility and sterility*. 2009; 92: 453-7.
29. Brosens IA, Puttemans PJ and Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertility and sterility*. 1994; 61: 1034-8.
30. Koninckx PR, Kennedy SH and Barlow DH. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1999; 47 Suppl 1: 23-33.
31. Scurry J, Whitehead J and Healey M. Classification of ovarian endometriotic cysts. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2001; 20: 147-54.
32. Zheng W, Li N, Wang J, et al. Initial endometriosis showing direct morphologic evidence of metaplasia in the pathogenesis of ovarian endometriosis. *International journal of gynecological pathology : official*

journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2005; 24: 164-72.

33. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1957; 64: 481-7.

34. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S and Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Human reproduction*. 1996; 11: 641-6.

35. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertility and sterility*. 2007; 87: 362-6.

36. Li J, Abushahin N, Pang S, et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011; 24: 1488-99.

37. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925; 10.

38. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstetrics and gynecology*. 1953; 2: 283-9.

39. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 280-94.

40. Gadducci A, Lanfredini N and Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30: 612-7.

41. Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14: 378-82.

42. Anglesio MS, Bashashati A, Wang YK, et al. Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden. *J Pathol.* 2015; 236: 201-9.
43. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 385-94.
44. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *The New England journal of medicine.* 2010; 363: 1532-43.
45. Kurman RJ and Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 433-43.
46. Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF, Jr., Nikrui N and Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology.* 1996; 60: 238-44.
47. LaGrenade A and Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Human pathology.* 1988; 19: 1080-4.
48. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E and Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology.* 1997; 30: 249-55.
49. Nezhat F, Apostol R, Mahmoud M and el Daouk M. Malignant transformation of endometriosis and its clinical significance. *Fertility and sterility.* 2014; 102: 342-4.

50. Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM and Guo SW. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24: 623-8.
51. Munksgaard PS and Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecologic oncology*. 2012; 124: 164-9.
52. Ye S, Yang J, You Y, et al. Comparative study of ovarian clear cell carcinoma with and without endometriosis in People's Republic of China. *Fertility and sterility*. 2014; 102: 1656-62.
53. Pavlidou A and Vlahos NF. Endometriosis and ovarian cancer: clinical and molecular aspects. *Minerva Endocrinol*. 2014; 39: 155-65.
54. Garrett LA, Growdon WB, Goodman A, Boruta DM, Schorge JO and del Carmen MG. Endometriosis-associated ovarian malignancy: a retrospective analysis of presentation, treatment, and outcome. *J Reprod Med*. 2013; 58: 469-76.
55. Kim HS, Kim TH, Chung HH and Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014; 110: 1878-90.
56. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T and Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *International journal of clinical oncology*. 2009; 14: 383-91.
57. Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer research*. 1996; 56: 3534-9.

58. Shin JC, Ross HL, Elias S, et al. Detection of chromosomal aneuploidy in endometriosis by multi-color fluorescence in situ hybridization (FISH). *Human genetics*. 1997; 100: 401-6.
59. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, et al. Genetic abnormalities detected by comparative genomic hybridization in a human endometriosis-derived cell line. *Molecular human reproduction*. 2000; 6: 821-7.
60. Bischoff FZ, Heard M and Simpson JL. Somatic DNA alterations in endometriosis: high frequency of chromosome 17 and p53 loss in late-stage endometriosis. *Journal of reproductive immunology*. 2002; 55: 49-64.
61. Juhasz-Boss I, Fischer C, Lattrich C, et al. Endometrial expression of estrogen receptor beta and its splice variants in patients with and without endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011; 284: 885-91.
62. Akahane T, Sekizawa A, Okuda T, Kushima M, Saito H and Okai T. Disappearance of steroid hormone dependency during malignant transformation of ovarian clear cell cancer. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2005; 24: 369-76.
63. Del Carmen MG, Smith Sehdev AE, Fader AN, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma: differential expression of vascular endothelial growth factor and estrogen/progesterone receptors. *Cancer*. 2003; 98: 1658-63.
64. Fujimura M, Hidaka T, Kataoka K, et al. Absence of estrogen receptor-alpha expression in human ovarian clear cell adenocarcinoma compared with

ovarian serous, endometrioid, and mucinous adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2001; 25: 667-72.

65. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U and Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *Journal of immunology*. 1984; 133: 1710-5.

66. Pathmanathan N and Balleine RL. Ki67 and proliferation in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2013; 66: 512-6.

67. Patsouris E, Stocker U, Kallmeyer V, Keiditsch E, Mehraein P and Stavrou D. Relationship between Ki-67 positive cells, growth rate and histological type of human intracranial tumors. *Anticancer research*. 1988; 8: 537-44.

68. Brown DC and Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology*. 1990; 17: 489-503.

69. Park JS, Lee JH, Kim M, Chang HJ, Hwang KJ and Chang KH. Endometrium from women with endometriosis shows increased proliferation activity. *Fertility and sterility*. 2009; 92: 1246-9.

70. Lian F, Liu HP, Wang YX, et al. Expressions of VEGF and Ki-67 in eutopic endometrium of patients with endometriosis and effect of Quyu Jiedu Recipe on VEGF expression. *Chinese journal of integrative medicine*. 2007; 13: 109-14.

71. Calcagno A, Grassi T, Mariuzzi L, et al. Expression patterns of Aurora A and B kinases, Ki-67 and the estrogen and progesterone receptors

determined using an endometriosis tissue microarray model. *Human reproduction*. 2011; 26: 2731-41.

72. Kim HO, Yang KM, Kang IS, et al. Expression of CD44s, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2 and Ki-67 in peritoneal, rectovaginal and ovarian endometriosis. *The Journal of reproductive medicine*. 2007; 52: 207-13.

73. Kahyaoglu I, Kahyaoglu S, Moraloglu O, Zergeroglu S, Sut N and Batioglu S. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2012; 51: 393-6.

74. Khan MS, Dodson AR and Heatley MK. Ki-67, oestrogen receptor, and progesterone receptor proteins in the human rete ovarii and in endometriosis. *Journal of clinical pathology*. 1999; 52: 517-20.

75. Osborne BA and Schwartz LM. Essential genes that regulate apoptosis. *Trends in cell biology*. 1994; 4: 394-9.

76. Reis FM, Petraglia F and Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Human reproduction update*. 2013; 19: 406-18.

77. Kerr JF, Wyllie AH and Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*. 1972; 26: 239-57.

78. Harada T, Kaponis A, Iwabe T, et al. Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Human reproduction update*. 2004; 10: 29-38.

79. Pollacco J, Sacco K, Portelli M, Schembri-Wismayer P and Calleja-Agius J. Molecular links between endometriosis and cancer. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012; 28: 577-81.
80. Reed JC. Double identity for proteins of the Bcl-2 family. *Nature*. 1997; 387: 773-6.
81. Szymanowski K. Apoptosis pattern in human endometrium in women with pelvic endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007; 132: 107-10.
82. Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB and Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human reproduction*. 2001; 16: 1802-8.
83. Abdalla Ribeiro HS, Galvao MA, Aoki T, Aldrighi JM and Ribeiro PA. Anti-apoptotic activity in deep pelvic endometriosis. *Histol Histopathol*. 2014; 29: 1129-33.
84. Wang C, Jin A, Huang W, et al. Up-regulation of Bcl-2 by CD147 Through ERK Activation Results in Abnormal Cell Survival in Human Endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100: E955-63.
85. Nezhat F, Cohen C, Rahaman J, Gretz H, Cole P and Kalir T. Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cancer*. 2002; 94: 2935-40.

86. Korkmaz D, Bastu E, Dural O, Yasa C, Yavuz E and Buyru F. Apoptosis through regulation of Bcl-2, Bax and Mcl-1 expressions in endometriotic cyst lesions and the endometrium of women with moderate to severe endometriosis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2013; 33: 725-8.
87. Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176: 360-8.
88. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Tzardi M, Fragouli YG, Mahutte NG and Arici A. Apoptosis and differential expression of apoptosis-related proteins in endometriotic glandular and stromal cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2004; 11: 318-22.
89. Zubor P, Hatok J, Galo S, et al. Anti-apoptotic and pro-apoptotic gene expression evaluated from eutopic endometrium in the proliferative phase of the menstrual cycle among women with endometriosis and healthy controls. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2009; 145: 172-6.
90. Dufournet C, Uzan C, Fauvet R, Cortez A, Siffroi JP and Darai E. Expression of apoptosis-related proteins in peritoneal, ovarian and colorectal endometriosis. *Journal of reproductive immunology*. 2006; 70: 151-62.
91. Beliard A, Noel A and Foidart JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertility and sterility*. 2004; 82: 80-5.

92. Allavena G, Carrarelli P, Del Bello B, Luisi S, Petraglia F and Maellaro E. Autophagy is upregulated in ovarian endometriosis: a possible interplay with p53 and heme oxygenase-1. *Fertility and sterility*. 2015; 103: 1244-51 e1.
93. Fauvet R, Poncelet C, Hugol D, Lavaur A, Feldmann G and Darai E. Expression of apoptosis-related proteins in endometriomas and benign and malignant ovarian tumours. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2003; 443: 38-43.
94. Sainz de la Cuesta R, Izquierdo M, Canamero M, Granizo JJ and Manzarbeitia F. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004; 113: 87-93.
95. Mhawech P, Kinkel K, Vlastos G and Pelte MF. Ovarian carcinomas in endometriosis: an immunohistochemical and comparative genomic hybridization study. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2002; 21: 401-6.
96. Akahane T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M and Okai T. The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2007; 26: 345-51.
97. Prefumo F, Venturini PL and Fulcheri E. Analysis of p53 and c-erbB-2 expression in ovarian endometrioid carcinomas arising in endometriosis.

International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2003; 22: 83-8.

98. Chaudhry P, Srinivasan R and Patel FD. Differential expression of Fas family members and Bcl-2 family members in benign versus malignant epithelial ovarian cancer (EOC) in North Indian population. *Mol Cell Biochem.* 2012; 368: 119-26.
99. Miyamoto Y, Hosotani R, Wada M, et al. Immunohistochemical analysis of Bcl-2, Bax, Bcl-X, and Mcl-1 expression in pancreatic cancers. *Oncology.* 1999; 56: 73-82.
100. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A and Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertility and sterility.* 2012; 98: 564-71.
101. Machado-Linde F, Sanchez-Ferrer ML, Cascales P, et al. Prevalence of endometriosis in epithelial ovarian cancer. Analysis of the associated clinical features and study on molecular mechanisms involved in the possible causality. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015; 36: 21-4.
102. Wang Y, Mang M, Wang Y, et al. Tubal origin of ovarian endometriosis and clear cell and endometrioid carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2015; 5: 869-79.
103. Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000; 77: 298-304.

104. Castiblanco GA, Pires NY, Wistuba OI, Riquelme SE, Andrade ML and Corvalan RA. [Pathogenic role of PTEN tumor suppressor gene in ovarian cancer associated to endometriosis]. *Rev Med Chil.* 2006; 134: 271-8.
105. Schuijjer M and Berns EM. TP53 and ovarian cancer. *Human mutation.* 2003; 21: 285-91.
106. Vigano P, Somigliana E, Chiodo I, Abbiati A and Vercellini P. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update.* 2006; 12: 77-89.
107. Bayramoglu H and Duzcan E. Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis. *Pathol Oncol Res.* 2001; 7: 33-8.
108. Schneider J, Jimenez E, Rodriguez F and del Tanago JG. c-myc, c-erb-B2, nm23 and p53 expression in human endometriosis. *Oncol Rep.* 1998; 5: 49-52.
109. Agic A, Djalali S, Diedrich K and Hornung D. Apoptosis in endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation.* 2009; 68: 217-23.
110. Nasu K, Nishida M, Kawano Y, et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci.* 2011; 18: 206-18.