



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Patologia

ANIBAL QUEIROGA CARTAXO

**CARCINOMA DEDIFERENCIADO DO ENDOMÉTRIO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Rio de Janeiro
2020

ANIBAL QUEIROGA CARTAXO

**CARCINOMA DEDIFERENCIADO DO ENDOMÉTRIO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

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

Orientador(a): Dr. Antonio Ambrosio de Oliveira Neto.

Rio de Janeiro

2020

ANIBAL QUEIROGA CARTAXO

Carcinoma dediferenciado do endométrio: Uma revisão da literatura

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

Avaliado e Aprovado por:

Dr. Antonio Ambrosio de Oliveira Neto – orientador

Ass. _____

Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg – avaliadora

Ass. _____

Rio de Janeiro-RJ ___/___/____.

Rio de Janeiro

2020

*Dedico este trabalho a Maria de Fátima
Queiroga Nóbrega, Polyanna Alves
Queiroga Cartaxo e Lis Alves Queiroga
Cartaxo, fontes de incentivo para sempre
seguir em frente.*

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades. Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. A minha esposa Polyanna Cartaxo e minha filha Lis Cartaxo, pela paciência e compreensão nos momentos de ausência. Ao meu orientador o Dr Ambrosio Neto, profissional que admiro e me inspira. A nossa coordenadora a Dra. Ana Lucia Eisenberg, pelo carinho e ajuda nos momentos difíceis dessa caminhada. E a todos que direta e indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

QUEIROGA CARTAXO, Aníbal. **Carcinoma dediferenciado do endométrio: Uma revisão da literatura**. Monografia. (Residência Médica em Patologia) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

O Carcinoma Dediferenciado do Endométrio (DDEC) é uma neoplasia constituída por dois componentes histológicos morfológicamente distintos (diferenciado e indiferenciado). O componente diferenciado corresponde a um carcinoma endometriode de baixo grau (I ou II), enquanto o componente indiferenciado é caracterizado por células epiteliais homogêneas de tamanho médio, sem qualquer tipo de diferenciação ou padrão morfológico arquitetural. Esta neoplasia foi descrita inicialmente em 2006, mas somente em 2014 foi incluída na classificação dos tumores da Organização Mundial de Saúde (OMS). Por ser uma entidade relativamente nova e ainda desconhecida por parte de alguns patologistas, estima-se que o DDEC seja subdiagnosticado. O componente indiferenciado pode ser confundido com área sólida de um carcinoma endometriode grau III ou mesmo com outras entidades tais como tumores neuroendócrinos, sarcomas ou linfomas. O estudo imuno-histoquímico e molecular contribui para confirmação do diagnóstico. Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura recente do DDEC para melhor caracterização dos seus aspectos clinicopatológicos, já que esta neoplasia tem um pior prognóstico quando comparado com os carcinomas endometriodes e serosos uterinos.

Palavras-chave: CARCINOMA DEDIFERENCIADO DO ENDOMÉTRIO, CARCINOMA ENDOMETRIOIDE BAIXO GRAU, CARCINOMA INDIFERENCIADO, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.

ABSTRACT

QUEIROGA CARTAXO, Aníbal. **Dedifferentiated endometrial carcinoma: A literature review**. Monografia. (Medical Residency in Pathology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

Dedifferentiated Endometrial Carcinoma (DDEC) is a neoplasm consisting of two morphologically distinct histological components (differentiated and undifferentiated). The differentiated component corresponds to a low grade endometrioid carcinoma (I or II), while the undifferentiated component is characterized by homogeneous epithelial cells of medium size, without any kind of differentiation or architectural morphological pattern. This neoplasm was first described in 2006, but only in 2014 it was included in the World Health Organization (WHO) classification of tumors. Because it is a relatively new entity and still unknown to some pathologists, it is estimated that DDEC is underdiagnosed. The undifferentiated component can be confused with the solid area of a grade III endometrioid carcinoma or even with other entities such as neuroendocrine tumors, sarcomas or lymphomas, and immunohistochemical and molecular study contribute to confirmation of the diagnosis. This paper aims to review the recent literature of DDEC to better characterize its clinical and pathological aspects, since this neoplasia has a worse prognosis when compared to endometrioid and serous uterine carcinomas.

Keywords: DEDIFFERENTIATED ENDOMETRIAL CARCINOMA, LOW GRADE ENDOMETRIOID CARCINOMA, INDIFFERENTIATED CARCINOMA, WORLD HEALTH ORGANIZATION.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — DDEC invadindo miométrio	14
Figura 2 — DDEC preenchendo cavidade endometrial	14
Figura 3 — Transição dos componentes do DDEC	16
Figura 4 — Componentes EmC e UC do DDEC	16
Figura 5 — Componente do EmC do DDEC	17
Figura 6 — Componente de UC do DDEC	17
Figura 7 — Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para RE, RP e p53	19
Figura 8 — Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para AE1/AE3	20
Figura 9 — Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para EMA	20
Figura 10 — Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para PAX8	21
Figura 11 — Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para p53	21
Figura 12 — Imunorreação do DDEC para MLH-1	23

LISTA DE ABREVIATURAS

DDEC* – Carcinoma endometriode dediferenciado

LS* – Síndrome de Lynch

OMS – Organização Mundial de Saúde

CRC* – Câncer colorretal

EC* – Câncer endometrial

OC* – Câncer ovariano

EmC* – Adenocarcinoma endometriode

UC* – Carcinoma indiferenciado

CK* – Citoqueratinas

EMA* – Antígeno de membrana epitelial

ER* – Receptor de estrogênio

PR* – Receptor de progesterona

Syn* – Sinaptofisina

CgA* – Cromogranina

* Abreviaturas mantidas na forma usada em inglês.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1	Conceito	13
2.2	Epidemiologia	13
2.3	Macroscopia.....	14
2.4	Microscopia.....	15
2.5	Perfil Imuno-histoquímico.....	18
2.6	Perfil Genético	22
2.7	Prognóstico.....	23
2.8	Diagnóstico Diferencial	24
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma endometriode é o tipo histológico mais comum de câncer de endométrio, enquanto carcinomas endometriais serosos, de células claras, indiferenciados e, particularmente, os dediferenciados são menos comumente observados (MORIOKA *et al.*, 2018). O carcinoma indiferenciado e dediferenciado endometrial foi estabelecido há relativamente pouco tempo como uma entidade diagnóstica específica (STEWART *et al.*, 2015).

A dediferenciação foi descrita pela primeira vez em tumores ósseos e de tecidos moles. Desde então esse fenômeno tem sido reconhecido em várias neoplasias epiteliais, como glândulas salivares, tireoide, pulmão, rim. Os carcinomas dediferenciados do endométrio (DDEC) e do ovário foram descritos pelo grupo MD Anderson pela primeira vez (SHEN *et al.*, 2012). Silva e colaboradores (SILVA *et al.*, 2006) descreveram as suas características morfológicas em 2006, sendo incluídas na versão de 2014 do livro “Classificação de Tumores dos Órgãos Reprodutivos Femininos pela OMS” (YIGIT *et al.*, 2018).

O DDEC descreve um tipo de câncer endometrial clinicamente agressivo, no qual um carcinoma indiferenciado ocorre concomitantemente com um carcinoma endometriode (HOANG *et al.*, 2016).

O DDEC pode representar um desafio diagnóstico devido à falta de conhecimento dessa entidade, combinada com sua baixa incidência e com a possibilidade de diagnóstico incorreto (CAI *et al.*, 2018). O componente de carcinoma indiferenciado do DDEC pode frequentemente ser diagnosticado como outras entidades mais comuns (LEE *et al.*, 2017).

Um diagnóstico histológico adequado é essencial para definir a abordagem terapêutica mais adequada para esses tumores, uma vez que eles são caracterizados por uma tendência particularmente agressiva e por um prognóstico extremamente pobre (BERRETTA *et al.*, 2013). Portanto, é importante diagnosticar com precisão e classificar adequadamente essa neoplasia para orientar a conduta clínica desses pacientes (SHEN *et al.*, 2012).

Este trabalho tem como objetivo reunir informações sobre o carcinoma dediferenciado do endométrio, com o intuito de divulgar o tema, e os novos conhecimentos sobre o mesmo, tais como diagnóstico e prognóstico.

Realizou-se uma revisão da literatura nas bases de dados “PubMed” e “Scielo”, em junho de 2019, com as seguintes palavras-chave: “dedifferentiated”, “endometrioid” e “carcinoma”.

Os critérios de inclusão foram: artigos relacionados a carcinoma dediferenciado do endométrio, publicados na língua inglesa e não-inglesa, estudos em humanos. Os critérios de exclusão foram: carcinoma dediferenciado em localização não endometrial e os estudos em animais.

A pesquisa evidenciou 54 artigos com os descritores anteriormente citados, todos do banco de dados PubMed. A busca na base da Scielo não obteve resultados. Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 24 artigos para o presente estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONCEITO

A OMS define DDEC como uma neoplasia composta por carcinoma indiferenciado e um segundo componente do carcinoma endometriode FIGO grau 1 ou 2 (ZAINO *et al.*, 2014).

O componente do carcinoma endometriode é geralmente de baixo grau e mostra uma histologia típica que é morfologicamente indistinguível de outro carcinoma endometriode de baixo grau puro (HOANG *et al.*, 2016). Já o componente indiferenciado é caracterizado pela proliferação de células epiteliais homogêneas de tamanho médio, sem diferenciação glandular, que crescem de maneira padronizada e formam lençóis sólidos (YIGIT *et al.*, 2018).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Os carcinomas desdiferenciados representam 2-9% dos adenocarcinomas endometriais, podendo, no entanto, existir uma subestimação devido à dificuldade diagnóstica apresentada por esses tumores (HAMZA *et al.*, 2018).

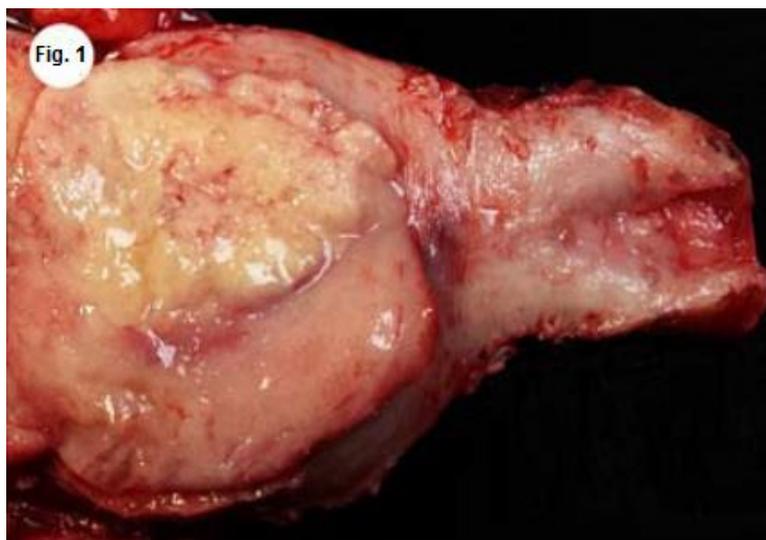
O DDEC ocorre principalmente durante as 6ª e 7ª décadas de vida (YIGIT *et al.*, 2018). A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico é de 55 anos (HAMZA *et al.*, 2018). Por ser uma nova entidade pode estar sendo subdiagnosticada, sendo possível que a sua incidência seja maior do que a relatada anteriormente (MORIOKA *et al.*, 2018).

Existe uma possível associação desta entidade com a Síndrome de Lynch (LS) (LIU *et al.*, 2018). A LS é uma síndrome autossômica dominante de predisposição ao câncer, atribuível a mutações na linha germinativa nos genes de reparo de incompatibilidade (MMR), nas quais os pacientes apresentam um risco vitalício significativamente elevado para vários tipos de câncer, incluindo câncer colorretal (CRC), endometrial (EC) e ovariano (OC), bem como câncer do estômago, trato urinário, trato hepatobiliar, intestino delgado, glândulas sebáceas e cérebro. (BARTOSCH *et al.*, 2018).

2.3 MACROSCOPIA

No exame macroscópico do DDEC, comumente observa-se o corpo uterino completamente substituído e aumentado como resultado de um crescimento tumoral heterogêneo. Aos cortes apresenta crescimento papilar, amarelado com necrose (LEE *et al.*, 2017). (FIG.1 e 2)

Figura 1 – DDEC invadindo miométrio.



Massa intracavitária grande, polipoide, exibindo profunda invasão miometrial. A superfície de corte parece carnuda e necrótica.
Fonte: ESPINOSA *et al.*, 2018.

Figura 2 – DDEC preenchendo cavidade endometrial.



Grande lesão tumoral exófitica e polipoide que preenche toda a cavidade endometrial e se estende até a região endocervical.
Fonte: ONDER *et al.*, 2017.

2.4 MICROSCOPIA

Em 2014, a classificação da OMS de tumores de órgãos reprodutivos femininos (4ª edição) acrescentou o DDEC como um tipo de carcinoma endometrial (MORIOKA *et al.*, 2018), definido como um tumor maligno com uma estrutura epitelial que é muito pouco diferenciada para ser colocado em qualquer outra categoria de carcinomas já existente (HAMZA *et al.*, 2018).

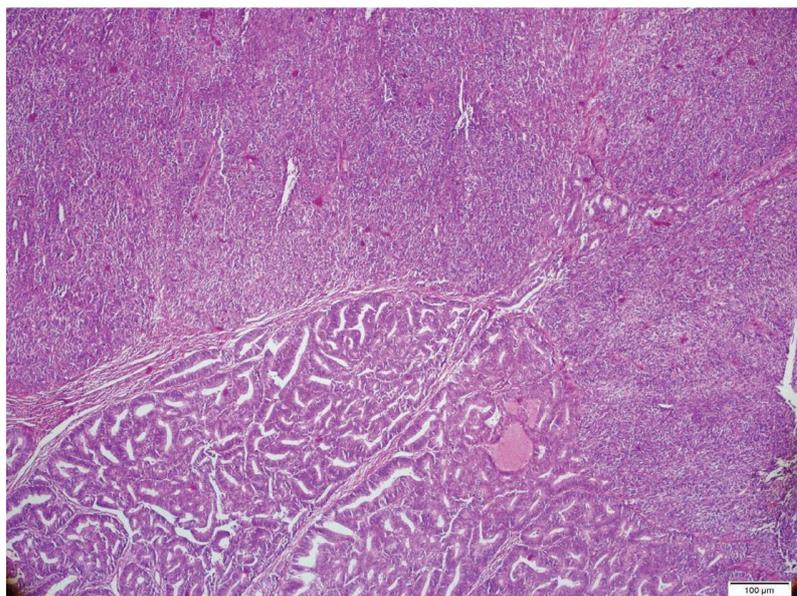
O carcinoma endometrial dediferenciado, é definido microscopicamente como a coexistência de um carcinoma indiferenciado com um adenocarcinoma endometriode de grau 1 ou 2 (YOKOMIZO *et al.*, 2017). A transição entre os dois componentes do tumor é abrupta (MORIOKA *et al.*, 2018).

O componente indiferenciado é representado por uma neoplasia epitelial maligna que surge no endométrio, caracterizada por uma proliferação de células epiteliais monótonas de tamanho médio em lençóis sólidos, sem ninhos, papilas, glândulas ou trabéculas. Não são vistas diferenciações escamosa, glandular, fusocelular ou neuroendócrina, sendo morfologicamente diferente do carcinoma endometriode grau 1/2 adjacente (LI *et al.*, 2016). A proporção de componente indiferenciado pode variar entre 20% a 90% (HAMZA *et al.*, 2018).

O componente diferenciado, representado por adenocarcinomas endometrioides de grau 1 e 2, se apresenta em neoplasias com 5% ou menos e 6 a 50% de áreas sólidas, respectivamente. As células nas áreas sólidas são semelhantes às células nas áreas glandulares e formam grupos e cordões bem demarcados (SILVA *et al.*, 2006). Também podem ser observados outros padrões de diferenciação associados ao endometriode de baixo grau e indiferenciado, como o padrão células claras relatados na literatura (LEE *et al.*, 2017).

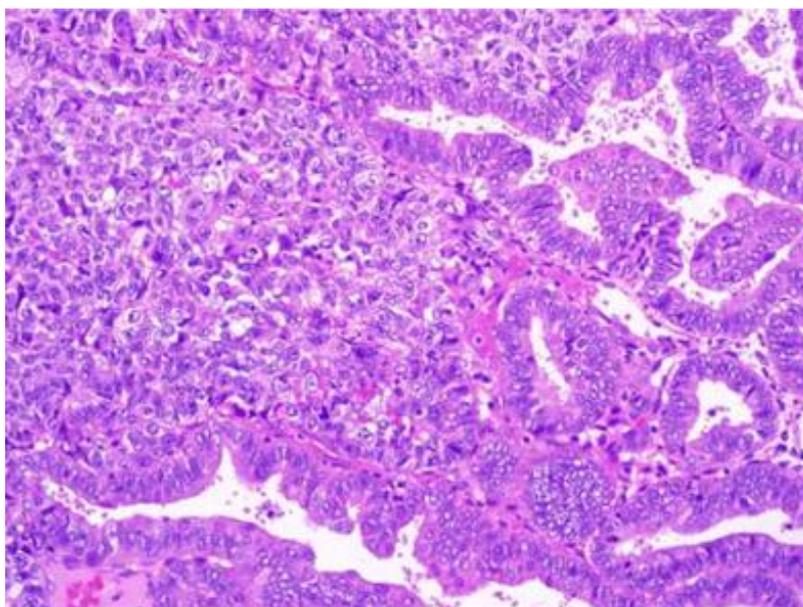
Existe uma tendência para o componente endometriode bem diferenciado existir principalmente na superfície do tumor e o componente indiferenciado existir na área mais profunda. Devido a esta localização, é possível que o componente indiferenciado possa não ser identificado por biópsia, dificultando o diagnóstico pré-operatório (YOKOMIZO *et al.*, 2017).

Figura 3 – Transição dos componentes do DDEC.



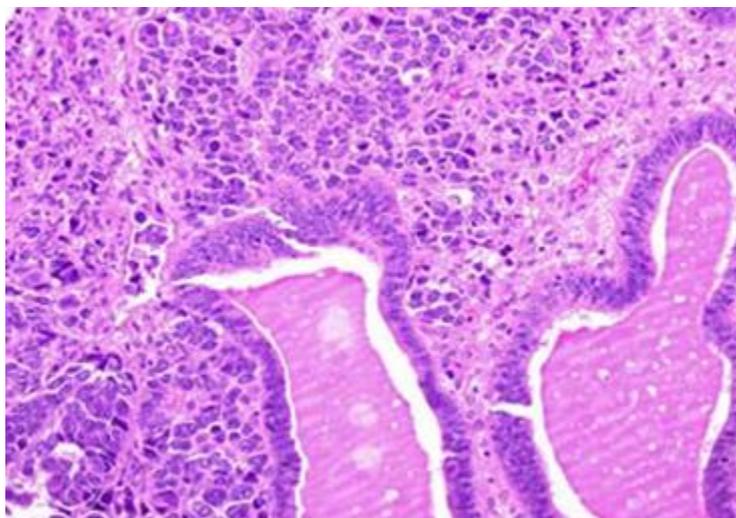
Transição abrupta de EmC de baixo grau e UC HE – 4X.
Fonte: YIGIT *et al.*, 2018.

Figura 4 – Componentes EmC e UC do DDEC.



Componente do EmC bem diferenciado (grau 1) à direita,
lado a lado com um componente do UC à esquerda.
Fonte: ESPINOSA *et al.*, 2017.

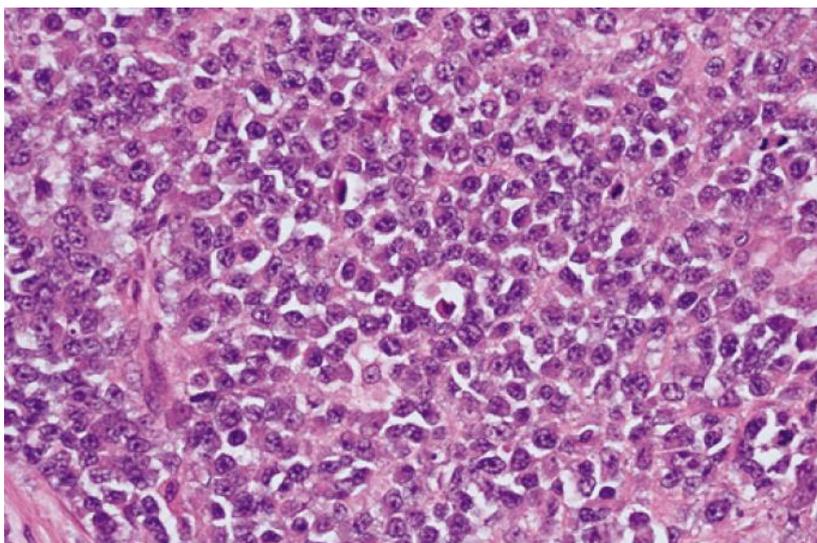
Figura 5 – Componente do EmC do DDEC.



Glândulas endometrioides bem diferenciadas cercadas por carcinoma indiferenciado com extensa necrose geográfica. HE – 40X.

Fonte: ESPINOSA *et al.*, 2018.

Figura 6 – Componente de UC do DDEC



Componente de UC mostrando aparência pouco coesa com morfologia rabdoide. HE – 40X.

Fonte: STEWART *et al.*, 2015.

2.5 PERFIL IMUNO-HISTOQUÍMICO

No estudo imuno-histoquímico, os componentes diferenciados são fortemente positivos para as citoqueratinas (CK), EMA, receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP), ao passo que áreas indiferenciadas mostram perda quase completa da expressão destes marcadores ou de coloração única focal para CK e EMA (MORIOKA *et al.*, 2018).

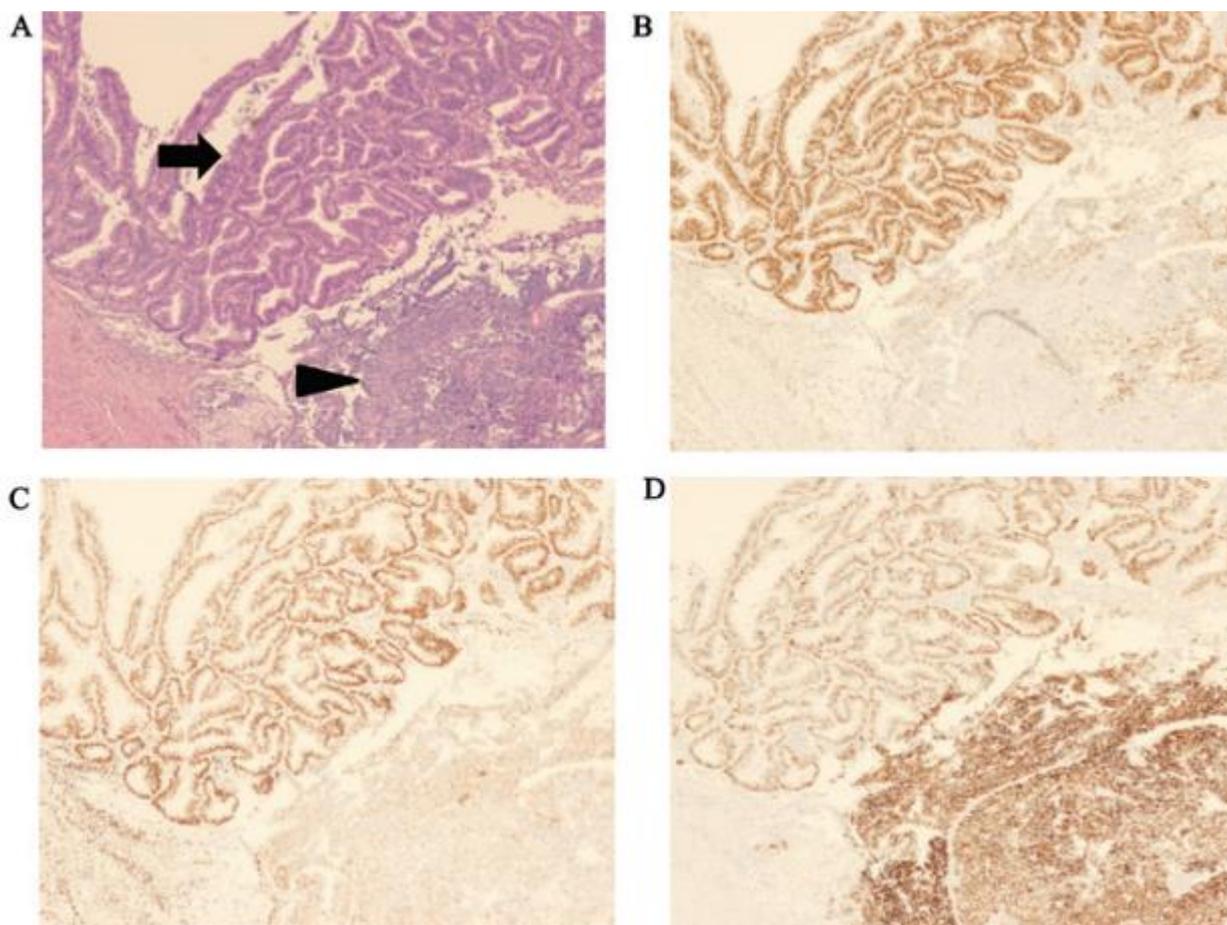
Alguns estudos recentes avaliaram que outros marcadores imuno-histoquímicos, incluindo PAX8, RE, p16, p53 e BRG1/INI1 podem auxiliar no diagnóstico de carcinoma endometrial dediferenciado (HAMZA *et al.*, 2018).

O componente indiferenciado dos tumores dediferenciados é variavelmente positivo para CK, EMA e ER e negativo para PAX8, enquanto os carcinomas endometrioides sólidos FIGO grau 3 apresentam coloração positiva para todos esses marcadores. Parece haver perda completa da expressão de PAX8 e RE nos componentes indiferenciados nos casos de tumores com deficiência de BRG1/INI1 (LIU *et al.*, 2018). A expressão de PAX8 é perdida em 85-92% dos casos, enquanto a expressão de RE é perdida em 69-85% dos casos de carcinomas endometriais dediferenciados. (HAMZA *et al.*, 2018).

Além disso, essas áreas indiferenciadas podem expressar vimentina e um ou mais marcadores neuroendócrinos, como sinaptofisina (Syn), cromogranina (CgA) e CD56, embora seja geralmente muito focal (<10%) (SHEN *et al.*, 2012).

A maioria das metástases do DDEC é composta pelo componente indiferenciado, sendo que a expressão de RE e RP pode ser o biomarcador tecidual para distinguir a origem do tumor (YOKOMIZO *et al.*, 2017).

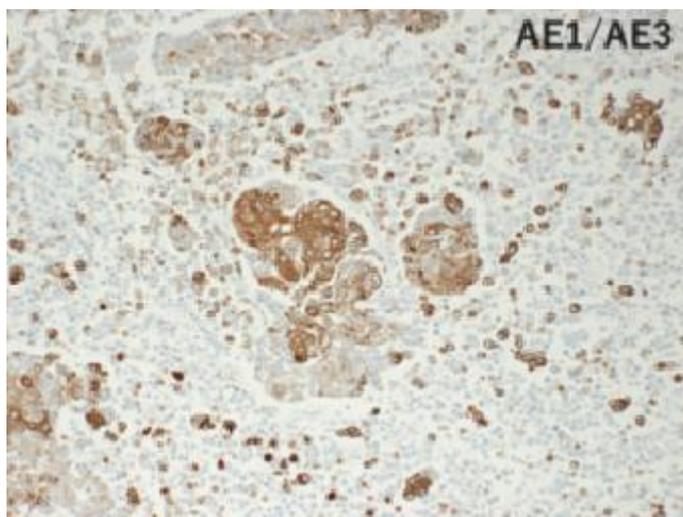
Figura 7 - Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para RE, RP e p53.



(A) área superior esquerda (seta) composta por componente glandular fundido de carcinoma endometriode grau 1. Por outro lado, a área inferior direita (ponta de seta) mostra células com relação nuclear/citoplasmática aumentada proliferando sem qualquer diferenciação (componente indiferenciado). **(B, C e D respectivamente)** Na imuno-histoquímica, o adenocarcinoma endometriode mostra RE (+) e RP (+) e p53 (-) (área superior esquerda). O carcinoma indiferenciado mostra RE (-) e RP (-) e p53 (++) (área inferior direita). HE – 40X

Fonte: YOKOMIZO *et al.*, 2017.

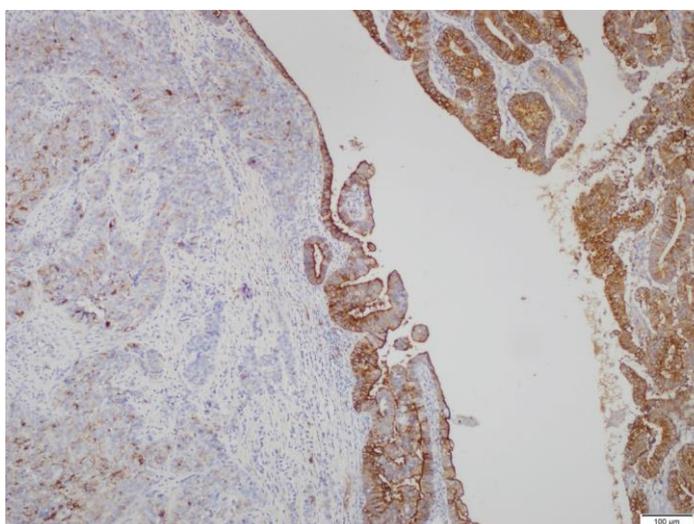
Figura 8 - Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para AE1/AE3.



A pancitoqueratina (AE1/AE3) foi difusamente expressa no componente de carcinoma bem diferenciado e expressa de forma focal no componente de indiferenciado.

Fonte: MORIOKA *et al.*, 2018.

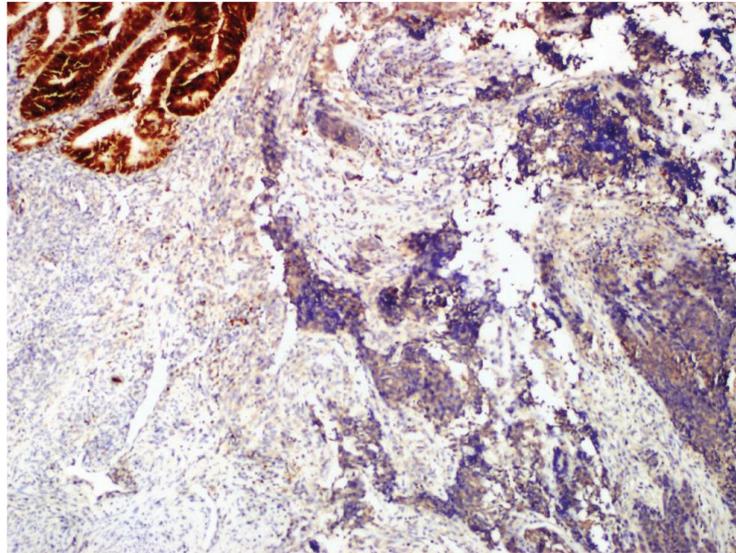
Figura 9 - Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para EMA.



EMA com forte positividade no componente EmC de baixo grau contrastando com a marcação fraca no componente UC.

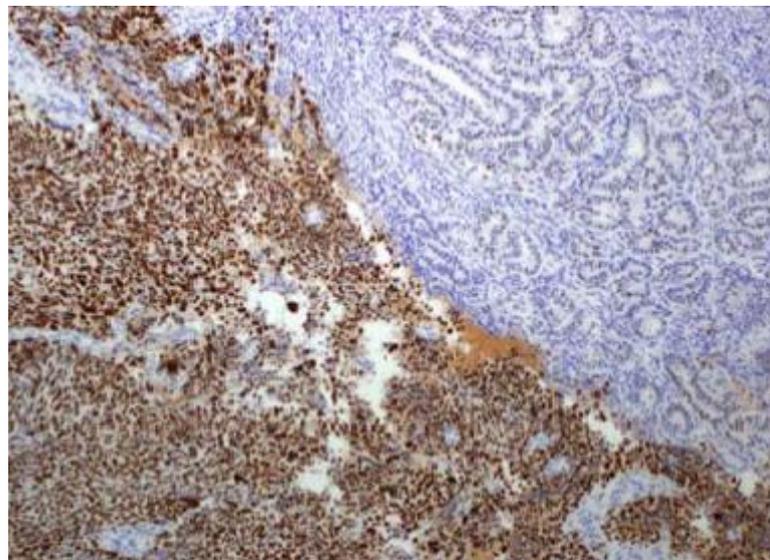
Fonte: YIGIT *et al.*, 2018.

Figura 10 - Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para PAX8.



Positividade do PAX-8 em EmC de baixo grau e negatividade no componente UC.
Fonte: YIGIT *et al.*, 2018.

Figura 11 - Perfil Imuno-histoquímico do DDEC para p53.



Superexpressão de p53 no componente não diferenciado (parte inferior esquerda). O componente do carcinoma endometriode (canto superior direito) mostra imunocoloração p53 do tipo selvagem.
Fonte: ESPINOSA *et al.*, 2017.

2.6 PERFIL GENÉTICO

Os cânceres dediferenciados do endométrio se desenvolvem como resultado de múltiplas alterações genéticas e epigenéticas (LIU *et al.*, 2018). Estudos moleculares recentes demonstraram uma origem clonal comum entre os componentes indiferenciados e diferenciados (endometrioides) em carcinomas dediferenciados, indicando que estes não são tumores de colisão, mas sim tumores que exibem progressão histológica presumivelmente do componente endometriode para o componente indiferenciado (COATHAM *et al.*, 2016).

Os aspectos genéticos de adenocarcinomas endometriais dediferenciados não são claros. Cerca da metade dos tumores dediferenciados mostram instabilidade de microssatélites com metilação do promotor de MLH1 (Figura 12) e perda de expressão de MLH1 e PMS2 (ESPINOSA *et al.*, 2018).

O componente indiferenciado é frequentemente associado a um defeito na via de reparo de incompatibilidade de DNA. Acredita-se que o defeito no gene de reparo de incompatibilidade (MMR) promova a tumorigênese, acelerando o acúmulo de mutações em oncogenes e genes supressores de tumor (LEE *et al.*, 2017). A instabilidade de microssatélites (MSI), causada por defeitos de perda de função nos genes de reparo de incompatibilidade de DNA (MMRs), pode levar ao aumento da suscetibilidade a uma variedade de neoplasias, incluindo carcinoma colorretal (CRC) e carcinoma endometrial (LIU *et al.*, 2018).

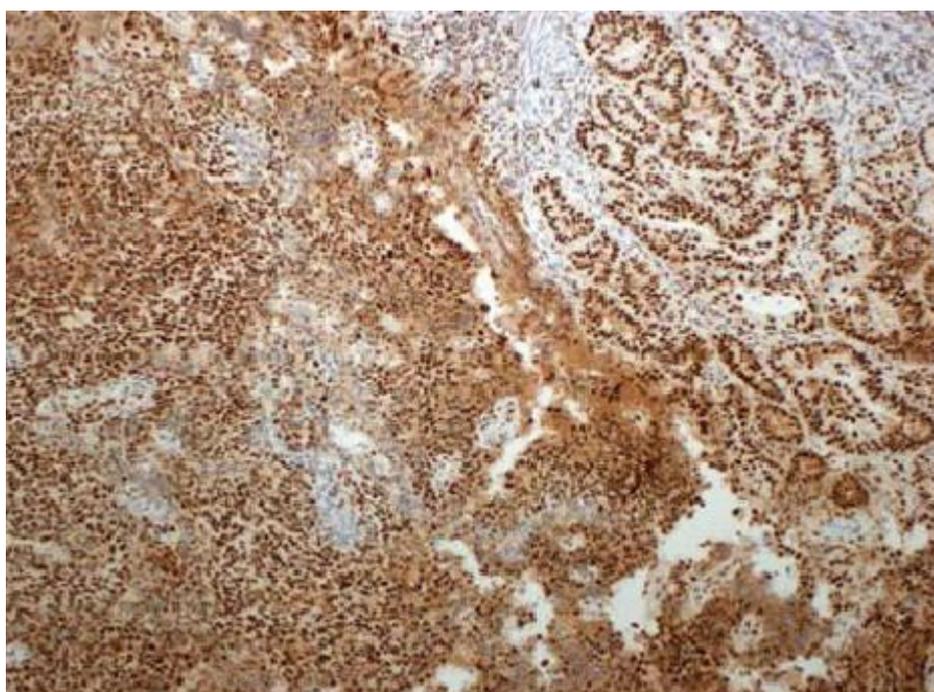
Também se acredita que a inativação de mutações envolvendo os genes SMARCA4 e/ou SMARCB1 seja o mecanismo subjacente a um número substancial desses tumores (HAMZA *et al.*, 2018). O BRG1 (codificado por *SMARCA4*) e o INI1 (codificado por *SMARCB1*) são proteínas principais do complexo de remodelação de cromatina não-fermentativa de troca/sacarose (SWI/SNF) e mutações de inativação envolvendo essas proteínas foram documentadas em vários outros tipos de neoplasias malignas humanas (HOANG *et al.*, 2016). Como também observado no carcinoma pulmonar e no carcinoma nasossinusal, nos quais a inativação SWI / SNF está associada à histologia indiferenciada, bem como ao comportamento clínico agressivo (TESSIER-CLOUTIER *et al.*, 2018).

Mutações no domínio da exonuclease de POLE foram recentemente descritas em carcinomas indiferenciados de endométrio, mas, devido à raridade desse tipo agressivo de câncer endometrial, seu significado prognóstico ainda é desconhecido.

O POLE codifica as principais subunidades catalíticas e de revisão do complexo enzimático Pole DNA polimerase com função de revisar, localizar e substituir as bases errôneas na cadeia filha. A incorporação de bases de alta fidelidade pelo POLE, juntamente com sua função de revisão, garante uma baixa taxa de mutação (ESPINOSA *et al.*, 2017).

As informações obtidas a partir desses fenótipos moleculares, independentemente da origem germinal ou somática, estão sendo incorporadas ao manejo clínico, tendo em vista sua importância múltipla. Assim, cada vez mais, o tratamento sob medida de pacientes com câncer envolve testes para mutações germinativas e somáticas em tumores (BARTOSCH *et al.*, 2018).

Figura 12 – Imunorreação do DDEC para MLH-1.



Imunorreação positiva ao MLH-1 em ambos os componentes.
Fonte: ESPINOSA *et al.*, 2017.

2.7 PROGNÓSTICO

Como o diagnóstico patológico de DDEC só foi estabelecido recentemente, as características clínicas da doença, incluindo incidência, tratamento e prognóstico, são ainda pouco conhecidas (MORIOKA *et al.* 2018).

O prognóstico do DDEC mostra-se, contudo, extremamente ruim, com recorrência ou morte em 55-95% dos casos (HAMZA *et al.*, 2018). A presença do carcinoma indiferenciado parece conferir um curso clínico agressivo. A maioria dos pacientes experimentam um curso progressivo, sucumbindo à doença poucos anos após o diagnóstico inicial (COATHAM *et al.*, 2016). Estudos de acompanhamento revelaram que o DDEC é um tumor muito mais agressivo do que o carcinoma endometriode (EmC) grau 3 (YIGIT *et al.*, 2018).

Uma associação entre DDEC e LS é relatada na literatura, sendo enfatizada a importância de avaliar o histórico genético desses pacientes (MORIOKA *et al.* 2018).

Há evidências pré-clínicas e clínicas precoces acumuladas para sugerir que os tumores que são deficientes em SWI/SNF podem ser mais responsivos aos medicamentos que visam o remodelamento da cromatina (TESSIER-CLOUTIER, *et al.*, 2018).

2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Atualmente, o carcinoma dediferenciado é definido predominantemente por uma combinação de características citológicas e arquitetônicas, bem como a exclusão de outras entidades no diagnóstico diferencial (HOANG *et al.*, 2016).

A falta de reconhecimento dessa entidade (carcinoma endometriode de baixo grau com carcinoma indiferenciado) pode levar a um diagnóstico de tumor endometriode endometrial ou ovariano. Ou seja, um adenocarcinoma endometriode de baixo grau (grau 1 ou 2) associado a uma área de carcinoma indiferenciado pode ser mal interpretado como adenocarcinoma endometriode, grau 2 ou 3, pois o componente sólido pode ser confundido com uma área pouco diferenciada sólida de um carcinoma endometriode (SILVA *et al.*, 2006).

O componente indiferenciado é composto por um crescimento monótono de grandes células redondas/poligonais dispostas em lençóis sólidos sem formação glandular. As células tumorais usualmente exibem, pelo menos focalmente, a discoesão celular que confere uma aparência linfoide. Além disso, grandes células rabdoide também podem estar presentes. (HOANG *et al.*, 2016). Portanto, as seguintes entidades devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do componente indiferenciado da DDEC: carcinoma endometrial de alto grau,

carcinoma neuroendócrino, sarcoma não classificado e carcinosarcoma (MORIOKA *et al.*, 2018).

Nos carcinomas serosos a presença de papilas, micropapilas, espaços comprimidos parecidos com fendas, atrofia endometrial de fundo e assincronia arquitetural-citológica também podem fornecer pistas para o diagnóstico correto, pois o DDEC não possui os recursos acima (SHEN *et al.*, 2012).

A maioria dos sarcomas do útero, no entanto, tem morfologia fusiforme, em contraste com o carcinoma endometrial dediferenciado (HAMZA *et al.*, 2018), e a expressão de desmina, caldesmon e actina de músculo liso é a chave para diferenciá-los, porque esses marcadores são positivos nos sarcomas, mas negativos no componente UC do DDEC (MORIOKA *et al.*, 2018).

Os componentes indiferenciados da DDEAC podem mostrar características neuroendócrinas focais e expressar marcadores relacionados com o neuroendócrino, que é geralmente muito focal (< 10%). Em contraste, o carcinoma neuroendócrino, que é composto por células grandes ou células pequenas, apresenta coloração forte e difusa (> 20%) para marcadores neuroendócrinos (SHEN *et al.*, 2012).

Considerando os critérios diagnósticos de DDEC, é difícil estabelecer o diagnóstico por curetagem endometrial, pois o componente diferenciado do tumor pode ser visto na superfície, enquanto o componente do UC é visto mais profundamente. Logo, o diagnóstico definitivo de DDEC deve ser estabelecido a partir de uma amostra grande o bastante para representar as diferentes áreas da neoplasia (MORIOKA *et al.*, 2018).

O reconhecimento da dediferenciação dos adenocarcinomas endometrioides do trato ginecológico é importante, pois tem implicações prognósticas (SILVA *et al.*, 2006).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DDEC é um tipo de neoplasia ginecológica rara e isto, unido ao desconhecimento desta entidade por grande parte dos patologistas, pode ter importantes implicações negativas como diagnósticos equivocados, subestimação da incidência de casos, redução do número de publicações sobre o tema, além de acompanhamento inadequado dos pacientes. Essas implicações podem ser sanadas com um correto diagnóstico desta neoplasia.

A fim de reconhecer adequadamente o DDEC, é necessária mais atenção às suas características histológicas e citológicas já que seu diagnóstico é eminentemente morfológico e seus critérios encontram-se claramente definidos. São estes, a presença de componente de adenocarcinoma endometriode de baixo grau, concomitantemente a um componente de carcinoma indiferenciado.

O estudo imuno-histoquímico, pelo fato de ser variável em algumas marcações de anticorpos, como foram observadas em estudos de casos e artigos científicos sobre a temática, são importantes para se excluir os principais diagnósticos diferenciais.

Contudo, fazem-se necessários ainda novos estudos de biologia molecular e genética, para se compreender mais sobre esta entidade, com a consequente identificação de novos alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

BARTOSCH, C.; CLARKE, B.; BOSSE, T. Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC). **Pathology**, v. 50, n. 2, p. 222–237, 2018.

BERRETTA, R. *et al.* Dedifferentiated endometrial cancer: an atypical case diagnosed from cerebellar and adrenal metastasis: case presentation and review of literature. **International Journal of Clinical & Experimental Pathology**, v. 6, n. 8, p. 1652-1657, 2013.

CAI, H. *et al.* Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma with trophoblastic components and elevated serum alfa-fetoprotein: A case report and literature review. **Medicine**, v. 97, n. 17, e0551, 2018.

COATHAM, M. *et al.* Concurrent ARID1A and ARID1B inactivation in endometrial and ovarian dedifferentiated carcinomas. **Modern Pathology**, v. 29, n. 12, p. 1586-1593, 2016.

ESPINOSA, I. *et al.* Undifferentiated and Dedifferentiated Endometrial Carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis, **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 41, n. 8, p. 1121-1128, 2017.

ESPINOSA, I. *et al.* Dedifferentiated endometrial carcinomas with neuroendocrine features: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study. **Human Pathology**, v. 72, n. 2, p. 100-106, 2018.

HAMZA, A. *et al.* Dedifferentiated endometrial carcinoma: an ongoing diagnostic dilemma. **Polish Journal of Pathology**, v. 69, n. 2, p. 195-199, 2018.

HOANG, L.N. *et al.* Immunophenotypic features of dedifferentiated endometrial carcinoma – insights from BRG1/INI1 – deficient tumours. **Histopathology**, v. 69, n. 4, p. 560–569, 2016.

ZAINO, R. *et al.* **WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs**. 4th Edition, p. 132-133, IARC, Lyon 2014.

LEE, S.E. *et al.* Dedifferentiated carcinoma with clear cell carcinoma of the endometrium: A case report. **Pathology International**, v. 67, n. 9, p. 472-476, 2017.

LI, Z.; ZHAO, C. Clinicopathologic and immunohistochemical characterization of dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, v. 24, n. 8, p. 562-568, 2016.

LIU, X. *et al.* A novel case of endometrial dedifferentiated adenocarcinoma associated with MLH1 promotor hypermethylation and microsatellite instability, **Pathology – Research and Practice**, v. 214, n. 11, p. 1904-1908, 2018.

MORIOKA, S. *et al.* Two cases of dedifferentiated endometrioid carcinoma: case and brief review of the literature. **Case Reports in Obstetrics and Gynecology**, 2018.

ONDER, S. *et al.* High expression of SALL4 and fascin, and loss of E-cadherin expression in undifferentiated/dedifferentiated carcinomas of the endometrium: An immunohistochemical and clinicopathologic study. **Medicine**, v. 96, n. 10, e6248, 2017.

SILVA, E.G. *et al.* Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma? **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 25, n. 1, p. 52-58, 2006.

SHEN, Y. *et al.* Clinicopathologic study of endometrial dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma: a case report. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 5, n. 1, p. 77-82, 2012.

STEWART, C.J.R.; CROOK, M.L. SWI/SNF complex deficiency and mismatch repair protein expression in undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinoma. **Pathology**, v. 47, n. 5, p. 439-445, 2015.

TESSIER-CLOUTIER, B. *et al.* Frequent loss of claudin-4 expression in dedifferentiated and undifferentiated endometrial carcinomas. **Histopathology**, v. 73, n. 2, p. 299-305, 2018.

YIGIT, S. *et al.* Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma; clinicopathologic and immunohistochemical features of five cases. **Journal of the Turkish-German Gynecological Association**, v. 19, n. 3, p. 132-136, 2018.

YOKOMIZO, R. *et al.* Dedifferentiated endometrial carcinoma: A report of three cases and review of the literature. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 7, n. 6, p.1008-1012, 2017.