

VI. MORFOPATOLOGIA APARATULUI GENITAL FEMININ

PATOLOGIA UTERULUI

CERVICITELE

Cervicitele sunt inflamații ale colului uterin, întâlnite cu predominanță în perioada de activitate sexuală a femeii și au etiologie variată:

- microbiană (gonococ, streptococ, stafilococ, colibacil, *Haemophylus vaginalis*, *Chlamydia*);
- virală (virusul herpetic tip 2);
- fungică (*Candida albicans*, *Leptothrix*);
- parazitară (*Trichomonas vaginalis*).

Dezvoltarea leziunilor este favorizată de factori locali (traumatisme, eversiunea mucoasei endocervicale consecutivă rupturilor obstetricale ale colului, modificări de statică a uterului) și factori generali (tulburări neuroendocrine, carențe vitaminice etc).

În **cervicitele acute**, colul este roșu, tumefiat, cu striuri purulente pe suprafață. Corionul mucoasei este edemațiat și infiltrat cu neutrofile; în epiteliul exocervical se regăsesc numeroase neutrofile (exocitoză).

Cervicitele cronice sunt mult mai frecvente și au aspecte variate. **Cervicita erozivă** se caracterizează prin prezența, în jurul orificiului extern al colului, a unei pete roșietice, la nivelul căreia epiteliul scuamos (opac) al exocolului este subțiat sau chiar dispărut (**erosio vera**). Mucoasa cervicală este hiperemiată și corionul infiltrat cu numeroase limfocite, plasmocite și histiocite (uneori se formează veritabili foliculi limfoizi - **cervicita foliculară**, frecvent asociată infecției cu *Chlamydia trachomatis*). Epiteliul endocervical poate prezenta focare de metaplazie scuamoasă.

Aspecte **macroscopice** similare celor din cervicita erozivă pot fi produse și prin înlocuirea zonală a epiteliului scuamos exocervical cu epiteliu cilindric "alunecat" dinspre canalul cervical - **pseudoeroziune**, **ectropion** sau **zonă de ectopie** a mucoasei endocervicale. Asemenea modificări sunt întâlnite mai frecvent la femei tinere, după prima naștere. La nivelul zonelor de ectopie, glandele cervicale pot prolifera sub forma unor mici vegetații, realizând așa-numita **eroziune papilară**.

Prin înlocuirea, odată cu înaintarea în vârstă, a epiteliului cilindric al zonelor de ectopie cu epiteliu scuamos (zonă de transformare), prin metaplazia scuamoasă a epiteliului unor glande sau prin scleroza cicatricială postinflamatorie a corionului, glandele cervicale pot fi strangulate și

transformate în chisturi cu conținut mucoproteic sau, mai rar, mucopurulent (*chisturi Naboth*).

Cervicita ulcero-vegetantă, granulomatoasă asociază leziuni ulcerative cu proliferări pseudotumorale constituite din țesut de granulație.

TUMORILE COLULUI UTERIN

Tumori/leziuni benigne

Polipii endocervicali, leziuni relativ frecvente, îmbracă aspectul unor mase sesile sau pediculate, de obicei unice și uneori lobulate, cu diametrul până la 3 cm, gri-roșietice, dure sau chistice, semitransparente. Suprafața polipilor endocervicali poate fi netedă (polipi epidermizați), mamelonată sau ulcerată și ușor sângerândă. Sunt constituiți din axe conjunctivo-vasculare acoperite de epiteliu cilindric mucinos de tip endocervical și înglobează adeseori glande dilatate chistice. Metaplazia scuamoasă a epiteliului mucosecretant este frecvent observată. Inflamația acestor polipi este frecventă, dar malignizarea a fost numai rareori semnalată (0,1% din cazuri).

Papiloamele, mai rar întâlnite, rezultate din proliferarea epiteliului exocervical, au aspectul unor formațiuni tumorale de obicei unice, vegetante, conopidiforme. Alte leziuni care apar prin proliferarea epiteliului exocervical, având ca agent etiologic virusul papilomatos uman (HPV, tipul 6 sau 11), sunt **condiloamele acuminat** (*condyloma acuminata*), *Macroscopic*, au aspectul unor formațiuni tumorale albicioase, exofitice, dezvoltate multifocal, uneori cu proeminente papilare. *Microscopic*, condiloamele acuminat prezintă modificări arhitecturale distincte, incluzând hiperplazie epitelială cu acantoză, parakeratoză și hiperkeratoză.

Hiperplazia microglandulară este o leziune benignă cervicală rară, produsă prin stimulare progesteronică și întâlnită de obicei în timpul sarcinii, postpartum și la femei care utilizează anticoncepționale orale. Leziunea amintește aspectul polipului cervical și este constituită dintr-un pachet de glande strâns alipite, ocazional cu metaplazie scuamoasă. Leziunea este de obicei asimptomatică și nu trebuie confundată cu un adenocarcinom bine diferențiat.

Leiomiomul colului, similar celui de corp uterin, poate fi cauza unor sângerări alarmante.

Tumori maligne

La nivel global, cancerul de col uterin ocupă al patrulea loc ca frecvență (după cancerul de sân, colorectal și pulmonar) și reprezintă unul

dintre primele trei tipuri de cancer la femeile cu vârsta <45 de ani în țările mai puțin dezvoltate. În România, incidența este de 2,5 ori mai mare și rata mortalității de peste 4 ori mai mare decât media cazurilor din Uniunea Europeană (UE), aceste date plasând țara noastră pe primul loc din punctul de vedere al incidenței și mortalității asociate cancerului de col uterin, la nivelul țărilor din UE.

Tumorile maligne ale colului uterin sunt în marea lor majoritate carcinoame. În prezent, frecvența carcinoamelor uterine a scăzut, în țările dezvoltate, ca urmare a implementării programelor de screening ce permit depistarea infecției cu HPV și a leziunilor precanceroase precum și datorită succesului programelor de vaccinare anti-HPV.

Se apreciază că 80-90% din carcinoamele colului uterin sunt carcinoame scuamoase, dezvoltate din leziuni precursore scuamoase și 5-25% sunt adenocarcinoame, majoritatea dezvoltate din leziuni precursore glandulare.

Diagnosticul precoce al carcinomului cervical, în fază utilă terapeutic, este suspectat în urma examenului citologic Babeș-Papanicolau (PAP-test) și confirmat prin biopsie. Examenul citologic poate decela leziunile precursore ale carcinomului scuamos invaziv cervical și anume **leziunile scuamoase intraepiteliale (SIL)** cunoscute în trecut și sub denumirea de **neoplaziile cervicale intraepiteliale (CIN)**. Acestea sunt proliferări ale celulelor epiteliale scuamoase, care prezintă anomalii de maturare și/sau modificări celulare, determinate de infecția cu HPV, care nu se extind dincolo de membrana bazală. În SIL/CIN apar modificări ale celulelor scuamoase, începând cu atipiile minore și mergând până la anomalii intraepiteliale exprimate care pot evolua spre carcinom scuamos microinvaziv și invaziv.

SIL sunt împărțite în:

- **LSIL** (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion* - leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut), echivalenta vechiului CIN 1 (displazie ușoară);
- **HSIL** (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* - leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt) care include vechile CIN 2 (displazie moderată) și CIN 3 (displazie severă/carcinom in situ - CIS / carcinom intraepitelial).

Această nouă clasificare este mai utilă din punct de vedere terapeutic deoarece femeile diagnosticate cu LSIL pot fi monitorizate, în timp ce pentru pacientele cu HSIL se recomandă excizia chirurgicală, adesea de tip conizație.

Diagnosticul citologic al leziunilor tractului genital feminin

Sistemul Bethesda

În diagnosticul citologic se precizează dacă frotiul este adecvat pentru interpretare - prezența/absența componentelor zonei de tranziție (celule endocervicale/celule de metaplazie scuamoasă) și alți factori care pot influența diagnosticul (fond hemoragic sau inflamator marcat, paucicelularitate). Diagnosticul citologic în sistem Bethesda cuprinde următoarele posibilități de încadrare:

- **Negativ pentru leziune intraepitelială sau malignitate (NILM):**
 - Organisme: floră nespecifică, *Trichomonas vaginalis*, fungi (specii de *Candida*), *Actinomyces*, modificări celulare asociate cu virusul *Herpes simplex*;
 - Alte modificări nonneoplazice:
 - modificări celulare reactive asociate cu: inflamația/reparația, radioterapia, dispozitive contraceptive intrauterine;
 - celule glandulare posthisterectomie;
 - atrofia;
 - prezența celulelor endometriale la femei peste 40 ani;
- **Modificări ale celulelor epiteliale:**
 - Celule scuamoase:
 - Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată:
 - celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US);
 - celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată, care nu pot exclude o leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (ASC-H);
 - Leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (LSIL): displazie ușoară (CIN1); se menționează dacă modificările sunt determinate de virusul HPV;
 - Leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (HSIL): displazie moderată sau severă (CIN2, CIN3, CIS); se menționează dacă se suspicionează invazia corionului;
 - Celule glandulare:
 - Celule glandulare atipice:
 - celule glandulare endocervicale atipice fără altă specificație;
 - celule glandulare endometriale atipice fără altă specificație;
 - celule glandulare atipice fără altă specificație;
 - celule glandulare endocervicale atipice în favoarea unei neoplazii;
 - celule glandulare atipice în favoarea unei neoplazii;

- Adenocarcinom endocervical in situ;
- Adenocarcinom:
 - endocervical;
 - endometrial;
 - extrauterin;
 - fără altă specificație;
- Alte neoplazii maligne etc.

Etiopatogenia carcinomului cervical:

Factorii de risc principali pentru dezvoltarea SIL/CIN și a carcinomului invaziv sunt direct legați de infecția cu HPV și cuprind:

- infecția persistentă cu tulpini de HPV cu risc înalt;
- vârsta tânără la primul contact sexual;
- parteneri sexuali multipli;
- partener cu multiple partenere sexuale anterioare;
- fumatul etc.

Infecția cu HPV reprezintă factorul de risc cel mai important pentru dezvoltarea SIL/CIN și a carcinomului cervical invaziv. Există tulpini de HPV cu risc oncogen jos, intermediar și înalt. Două tulpini de HPV cu risc înalt, subtipurile 16 și 18, determină aproximativ 70% din cazurile de SIL/CIN și carcinom cervical. În general, infecțiile cu serotipurile HPV cu risc înalt au o probabilitate mai mare să persiste. Cu toate acestea, unele leziuni precursore de grad înalt asociate HPV nu evoluează spre cancer invaziv. Progresia SIL/CIN spre tumori invazive a fost atribuită mai multor factori: statusul imun sau hormonal, co-infecția cu alți agenți cu transmitere sexuală, utilizarea contraceptivelor orale.

HPV are tropism pentru celulele scuamoase imature din zona de transformare de la nivelul colului uterin și este detectat prin metode moleculare în aproape toate cazurile de SIL/CIN și de carcinom cervical invaziv.

Vaccinarea HPV este foarte eficientă în prevenirea infecției.

Morfologic, SIL/CIN este o leziune a epiteliului scuamos al zonei de transformare și a focarelor de metaplazie scuamoasă din endocol. Aceasta explică de altfel și localizarea cu predilecție a SIL/CIN și a cancerului cervical incipient la nivelul joncțiunii dintre epiteliul scuamos al exocolului și cel cilindric endocervical. Deoarece leziunile preinvazive nu produc modificări macroscopice, diagnosticul lor se bazează pe examenul citologic (testul Babeș-Papanicolau – PAP-test) și pe biopsie. Biopsia poate fi dirijată prin utilizarea *soluției Lugol*, care evidențiază zonele suspecte sub forma unor arii iod - negative în care glicogenul a fost consumat prin proliferarea

celulară sau a *acidului acetic* (badijonarea cu acid acetic 3%), caz în care ariile lezionale sunt aceto-albe. Examenul citologic are avantajul că este atraumatic, repetabil, ușor acceptat și caracterizat de sensibilitate și specificitate crescute.

În SIL/CIN este perturbat procesul de maturare a epitelului scuamos cervical, perturbare exprimată morfologic prin disproporție între straturi, dediferențieri și depolarizări celulare, pleomorfism și hiperchromie nucleară, activitate mitotică anormală.

În LSIL/CIN 1 (displazia ușoară) - modificările afectează treimea bazală a epitelului.

În HSIL: CIN 2 (displazia moderată) se caracterizează prin anomalii celulare interesând stratul bazal și mijlociu al epitelului; respectiv, în CIN 3 (displazia severă sau carcinomul in situ) celulele atipice sunt prezente în toată grosimea epitelului, iar mitozele pot fi observate și în stratul superficial; membrana bazală epitelială își păstrează integritatea. Carcinomul in situ sau intraepitelial este un veritabil cancer de început, radical curabil prin excizie chirurgicală (conizație, amputația colului sau histerectomie).

Carcinomul scuamos microinvaziv

Carcinomul microinvaziv reprezintă stadiul inițial al invaziei carcinomatoase a colului uterin, individualizat printr-o infiltrație minimă a stromei conjunctive de către celulele neoplazice. Invazia în profunzime are loc pe o distanță mai mică de 3 mm - stadiul IA1 FIGO (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics* - Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie) sau de 5 mm - stadiul IA2 FIGO, măsurând de la membrana bazală și nu depășește 7 mm ca extindere orizontală. În asemenea cazuri, histerectomia este suficientă ca metodă terapeutică.

Carcinomul scuamos invaziv al colului uterin

Progresia leziunilor de tip HSIL/CIN3 spre carcinomul cervical invaziv se realizează în 5-25 ani, cu o medie de circa 10 ani. Aceste estimări sunt în concordanță cu datele privind vârsta medie a pacientelor diagnosticate cu SIL/CIN (25-40 ani), carcinom microinvaziv (43 ani), carcinom scuamos invaziv în stadiul I (48 ani) și carcinom scuamos invaziv în stadiul IV (58 ani). În ultimul timp se remarcă o incidență tot mai crescută a carcinomului cervical scuamos invaziv la femei cu vârsta sub 35 de ani.

În primele stadii, carcinomul invaziv apare ca o leziune mică, granulară și indurată sau ca o zonă friabilă pe suprafața exocolului uterin. Ulterior poate îmbrăca aspecte ulcerative (ulcerații neregulate cu baza dură), proliferative (mase vegetante, conopidiforme, friabile, ușor sângerânde, cu

suprafața adesea ulcerată) sau mai frecvent aspecte infiltrativ-ulcerative (col mărit în volum, cu ulceratii crateriforme cu margini zdrențuite).

Microscopic, se întâlnesc următoarele forme de carcinoame scuamoase de col uterin: carcinomul scuamos uzual (NOS – *Not Otherwise Specified*), carcinomul scuamos papilar, bazaloid, verucos, condilomatos, scuamo-tranzițional și limfoepitelioma-like.

Adenocarcinomul colului uterin

Cea mai acceptată leziune precursoră pentru adenocarcinomul cervical invaziv este adenocarcinomul in situ sau neoplazia intraepitelială cervicală glandulară de grad înalt (HG-CGIN – *High Grade Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia*).

Adenocarcinomul endocolului reprezintă aproximativ 5-25% din tumorile maligne cervicale. În ultimul timp s-a raportat o creștere a incidenței sale, fără a fi prea clar dacă este vorba de o creștere reală sau de o mai bună recunoaștere a leziunii. Incidența maximă se situează în jurul vârstei de 55 de ani.

Majoritatea adenocarcinoamelor cervicale sunt *adenocarcinoame endocervicale uzuale* (NOS). Subtipuri histologice mai rar întâlnite sunt: carcinomul mucinos uzual (NOS), carcinomul mucinos de tip gastric, carcinomul mucinos de tip intestinal, carcinomul mucinos cu celule "în inel cu pecete", carcinomul viloglandular, carcinomul cu celule clare, carcinomul seros (similar carcinomului seros endometrial sau ovarian), carcinomul endometrioid, carcinomul adenoscuamos și carcinomul mezonefric (dezvoltat din resturi mezonefrice).

Rareori sunt întâlnite la acest nivel carcinoame neuroendocrine.

Cancerul colului uterin diseminează prin extindere directă, pe cale limfatică și numai rareori pe cale hematogenă. Prin invazia directă a țesuturilor din jur se produce adeseori comprimarea ureterelor, cu hidroureter, hidronefroză și insuficiență renală, aceasta din urmă fiind o cauză frecventă de deces (50% dintre paciente). Invazia vezicii urinare și a rectului duce la formarea de fistule. Pe cale limfatică se produc metastaze în limfonodulii paracervicali, hipogastrici și iliaci externi.

În funcție de extinderea infiltrației tumorale, se stabilește **stadiul clinic al bolii**, cel mai important parametru în aprecierea prognosticului și în stabilirea conduitei terapeutice.

Stadializarea cancerului de col uterin, conform sistemului FIGO:

- **stadiul I** – tumoră limitată la uter;
- **stadiul II** – tumoră extinsă în afara uterului, dar care nu invadează peretele pelvin sau treimea inferioară a vaginului;

- **stadiul III** – tumora infiltrează peretele lateral pelvin* și/sau treimea inferioară a vaginului și/sau determină hidronefroză sau disfuncție renală;
- **stadiul IV** – tumora infiltrează mucoasa vezicii urinare sau rectală și/sau se extinde dincolo de pelvisul adevărat.

*definit ca porțiunea din pelvis formată din os, mușchi, fascie și structurile neurovasculare.

În primele stadii ale cancerului cervical, principalul semn clinic îl constituie sângerarea după contact sexual sau spălături vaginale. În fazele mai avansate, simptomatologia este legată de calea și de gradul extinderii tumorii. Examenul citologic al secreției cervico-vaginale este cel mai indicat test clinic pentru depistarea tumorii.

Stadiul bolii este cel mai bun indicator de prognostic. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 95% pentru pacientele cu tumori în stadiul I, 50% în stadiul II, 40% în stadiul III și 5% în stadiul IV. Aproximativ 35% dintre bolnave fac recidive tumorale în pereții vaginului, vezica urinară, pelvis și rect, în următorii cinci ani de la intervenția terapeutică. Conduita terapeutică este dictată de stadiul bolii: histerectomia radicală se preferă în cazul tumorilor localizate, în special la femei tinere, în timp ce radioterapia, singură sau combinată cu intervenția chirurgicală este metoda utilizată mai mult în cazul tumorilor avansate.

ENDOMETRITELE

Inflamațiile endometrului sunt afecțiuni al căror diagnostic este mai ales histologic, bazat pe prezența infiltratului inflamator în endometru. În interpretarea tabloului morfologic trebuie avută în vedere prezența normală a granulocitelor, în perioada menstruală și a unui discret infiltrat limfocitar, în restul timpului, în corionul endometrial. Endometrul manifestă în general rezistență față de infecții datorită posibilității naturale de drenaj a cavității uterine și regenerării periodice post-menstruale a mucoasei uterine. În plus, endocervixul formează o barieră pentru infecțiile ascendente.

Endometritele acute sunt, exceptând gonoreea, aproape în totalitate în legătură cu un avort, o naștere sau cu o intervenție chirurgicală. Infecția endometrului cu piococi banali, *Escherichia coli*, *Proteus* sau clostridii este favorizată de retenția resturilor placentare, deciduale sau a lohiilor și se face prin instrumentarul folosit în diverse manevre obstetricale sau prin propagare de la nivelul vaginului. Alterările se dezvoltă mai ales în uter, procesul inflamator fiind sever și însoțindu-se de putrefacția materialului reținut în cavitatea uterină. Infecția gonococică produce inițial o endocervicită care

tinde să se extindă spre corpul uterin și trompe. Endometrita gonococică se însoțește de obicei de metrită interstițială superficială cu potențial de cronicizare și evoluție spre boala inflamatorie pelvină (BIP).

În endometrita acută, mucoasa uterină apare tumefiată și congestionată, cu o hipersecreție mucopurulentă sau purulentă. În endometritile postabortum sau postpartum prin retenție de resturi tisulare (ovulare/embrionare/placentare), uterul este mărit în volum, flasc, cu depozite fibrino-purulente sau pseudomembranoase pe suprafața mucoasei. Ulterior, mucoasa uterină se necrozează și se ulcerează. *Microscopic*, mucoasa este edemațiată, congestionată, infiltrată cu granulocite, cu arii de descuamare a epiteliului de suprafață și cu extravazate hematice difuze.

Procesul inflamator se poate extinde la întreg peretele uterin (endometririta acută) și, pe cale limfatică, la țesutul conjunctiv pelvin (parametrită). Unii germeni, inclusiv gonococul, pot afecta trompele uterine (salpingită), ovarele (ooforită) și adeseori peritoneul (peritonită). Infecția resturilor placentare, în special cea cu stafilococ auriu, se complică adesea cu tromboze venoase locale urmate de embolii septice și piemie. Septicemii fatale pot încheia evoluția unor endometrite acute cu streptococ hemolitic sau cu germeni anaerobi.

Endometritile cronice, secundare endometritelor acute sau având de la început caracter cronic, sunt consecința unor infecții gonococice ușoare sau ale retenției de resturi tisulare (ovulare/embrionare/placentare); adeseori apar în contextul BIP sau sunt legate de dispozitive contraceptive intrauterine.

Morfologic, deosebim endometrite cronice hipertrofice și atrofice. În formele hipertrofice, endometrul apare îngroșat, cu glande neregulate, inegale și corion infiltrat bogat cu plasmocite și limfocite. Numai prezența plasmocitelor are valoare diagnostică, ele nefiind prezente, în condiții normale, în stroma endometrială. În endometrita cronică atrofică, mucoasa uterină este subțiată și conține glande mici rare, tapetate de celule cubice și separate printr-un corion bogat. În endometrita cronică, răspunsul glandelor și al stromei la stimularea hormonală este perturbat, astfel că aspectul lor morfologic nu corespunde datei ciclului menstrual.

Vindecarea endometritelor cronice poate duce la constituirea de sinechii (aderențe) uterine care pot constitui cauza sterilității feminine.

Piometria. Obstrucția canalului cervical printr-o tumoră, un polip, prin stenoză cicatricială postiradiere sau după intervenții chirurgicale locale (conizația colului) determină retenția secrețiilor și, prin infecție secundară, acumulare de puroi în cavitatea uterină. În aproximativ 75% din cazuri piometria se asociază unei tumori maligne uterine.

Endometrita tuberculoasă se produce, de obicei, printr-o infecție descendentă cu punct de plecare o salpingită tuberculoasă, mai rar prin diseminare hematogenă în cursul unei tuberculoze miliare generalizate și are ca expresie morfologică dezvoltarea de foliculi tuberculoși în endometru (60% din cazuri), rareori cu cazeificare și cu bacili identificabili, pe fondul unui infiltrat limfo-plasmocitar. La cazurile la care lipsesc granuloamele, sunt prezente modificări de endometrită nespecifică – infiltrat limfo-plasmocitar în corion și distrucții glandulare prin granulocite neutrofile. Granuloamele pot fi identificate în materialul de chiuretaj biopsic al endometrului efectuat între ziua a 23-a și a 26-a a ciclului menstrual.

ADENOMIOZA

Termenul de adenomioză denumește prezența unor insule de endometru (de regulă alcătuite din glande și corion) profund în miometru, la o distanță de peste 3 mm față de joncțiunea dintre endometru și miometru. De etiologie necunoscută, adenomioza se întâlnește în peste 20% din uterele extirpate chirurgical.

Pe suprafața de secțiune a miometrului pot fi observate, cu ochiul liber, zone mici, moi, roșii-albăstrui, uneori cu aspect chistic. *Microscopic*, ele sunt constituite din glande endometriale cu epiteliu inactiv sau în faza proliferativă, înconjurate de corion citogen endometrial.

ENDOMETRIOZA

Prin endometrioză înțelegem prezența insulelor de endometru (glande endometriale benigne și stromă) în afara uterului, mai frecvent în ovare, dar posibil și în trompe, peritoneu, cicatrici postlaparotomie, col uterin, vagin, vulvă, vezică urinară, rect și mai rar la distanță de uter (în plămâni, pleură, glanda mamară etc.).

În patogenia controversată a endometriozei se opinează pentru implantarea de fragmente endometriale în cursul menstruației sau al unor intervenții chirurgicale, pentru diseminarea limfatică sau hematogenă a unor "emboli" endometriali sau pentru metaplazia celomică a epitelilor.

Focarele de endometrioză au aspectul unor pete/noduli roșii, mai rar al unor formațiuni polipoide albăstrui, brune, rar albicioase, de regulă cu diametrul de 1-5 mm, care urmează transformările ciclice proprii mucoasei endometriale. Hemoragiile repetate din aceste focare pot duce la formarea de chisturi pline cu material ciocolatiu semifluid sau deshidratat.

POLIIPII ENDOMETRIALI

Leziuni frecvent întâlnite, polipii endometriali, unici, mai rar multipli, reprezintă proliferări locale ale endometrului constituind formațiuni nodulare, sesile sau pediculate, cu diametrul de regulă sub 3 cm, care proemină în cavitatea uterină. Uneori au suprafața ulcerată sau sunt sediul unor infarcte hemoragice. Sunt alcătuiți din glande endometriale, uneori dilatate chistic, separate printr-o stromă fibrocelulară infiltrată adeseori cu limfocite și plasmocite și care conține vase cu pereți groși. Epiteliul acestor glande nu se găsește, de obicei, în același stadiu al ciclului menstrual cu glandele endometrului normal adiacent. De cele mai multe ori, polipii endometriali se manifestă clinic prin sângerări intermenstruale.

HIPERPLAZIA ENDOMETRIALĂ

Hiperplazia endometrială reprezintă o dezvoltare morfologică exagerată a endometrului care merge de la o simplă aglomerare a glandelor până la o proliferare evidentă de glande atipice, adeseori dificil de discriminat de carcinomul incipient al endometrului. Este, de altfel, acceptată ideea potrivit căreia riscul dezvoltării cancerului se corelează cu prezența atipiei celulare.

Hiperplazia endometrului este întâlnită de obicei perimenopauzal sau post-menopauzal, rar la femei mai tinere și este cauzată de stimularea estrogenică prelungită și intensă. În funcție de vârsta femeii, hiperestrogenia se instalează în urma unor cicluri anovulatorii, în contextul unor tumori ovariene funcționale (cel mai adesea tumora de granuloasă), al sindromului ovarului polichistic sau al obezității, dar poate fi și consecința administrării de estrogeni (estrogeni exogeni), în intenția de a controla tulburările de menopauză.

Alterarea ovulației determină persistența, săptămâni sau luni de zile, a foliculului de Graaf, folicul care adeseori se transformă chistic. Sub acțiunea secreției excesive de estrogeni, proliferarea endometrului se prelungește și se amplifică, manifestându-se clinic prin amenoree. Involuția, într-un anumit moment, a foliculilor anormali sau chistici suprimă secreția estrogenică, cu producerea hemoragiilor endometriale. De altfel, principalele manifestări ale bolii sunt aceste hemoragii neregulate și persistente, etichetate adeseori în clinică cu termenul de **metropatie hemoragică**.

Macroscopic, endometrul este îngroșat, catifelat și adeseori cu falduri proeminente sau, mai ales în post-menopauză, cu proiecții polipoide neregulate. Prin chiuretaj uterin se obțin fragmente endometriale bogate, consistente, nenecrotice, diferite de materialul abundent, friabil, cu zone de necroză din carcinomul endometrului.

Uneori hiperplazia este depistată incidental, în cadrul unei biopsii (cum este, de exemplu, cea efectuată la femeile infertile, înainte și după terapia hormonală).

Hiperplazia poate mima, *microscopic*, o mare varietate de aspecte: de la modificări fiziologice sau leziuni benigne până la adenocarcinomul bine diferențiat de endometru. Diagnosticul corect al hiperplaziilor endometriale este esențial, deoarece managementul acestora este diferit, de la cele care nu necesită tratament, la cele care impun histerectomia.

În funcție de prezența atipiilor citologice și a anomaliilor de arhitectură glandulară (numărul glandelor, raportul glande/stromă, complexitatea arhitecturală a glandelor), se deosebesc mai multe tipuri de hiperplazie. Indicatorul prognostic cel mai important îl constituie prezența atipiei citologice deoarece există o corelație dovedită între prezența atipiei citologice și dezvoltarea unui carcinom endometrial.

Există în prezent două sisteme de clasificare a hiperplaziilor endometriale: clasificarea OMS și sistemul EIN.

Clasificarea OMS 1994 recunoștea: hiperplazia simplă, cu sau fără atipii și hiperplazia complexă, cu sau fără atipii, în timp ce clasificarea OMS 2003 recunoaște hiperplazia simplă, hiperplazia complexă și hiperplazia complexă cu atipii.

Un sistem alternativ, care reprezintă o îmbunătățire a sistemului OMS de clasificare a hiperplaziilor endometriale, din perspectiva riscului de transformare malignă și a atitudinii terapeutice, este sistemul EIN (***Neoplazia Intraepitelială Endometrioidă - Endometrioid Intraepithelial Neoplasia - EIN***). Acest sistem împarte hiperplaziile endometriale în:

- *leziuni benigne* sau simplu, *hiperplazii*, care au un risc de 1-3% de progresie spre carcinom endometrial și se caracterizează *microscopic* prin creșterea, relativ uniformă, a numărului de glande, reducerea cantității de stromă, glande variabile ca dimensiune, unele dilatate chistic sau cu contur intern neregulat, chiar ramificate; celulele care tapetează glandele sunt similare celor din glandele normale din faza proliferativă a ciclului menstrual: columnare pseudostratificate, cu nuclei cu contur neted, fără nucleoli distincți, mitoze tipice prezente;
- *leziuni încadrate ca EIN*, care sunt asociate cu un risc crescut (20-50%) de transformare malignă și prezintă frecvent inactivarea genei supresoare tumorale PTEN, similar carcinomului endometrioid de endometru. Aceste leziuni se caracterizează prin aglomerare glandulară mai accentuată și prezența atipiei celulare: depolarizări și stratificări nucleare, nuclei de forme diferite, măriți, cu cromatina distribuită neregulat, granulară, nucleoli evidenți/proeminenți.

TUMORILE CORPULUI UTERIN

Tumori benigne

Leiomiomul, cea mai frecventă tumoră a aparatului genital feminin, ia naștere prin proliferarea benignă a fibrelor musculare netede ale peretelui uterin. Stroma conjunctivă, bine reprezentată uneori, este responsabilă de denumirea incorectă de "fibrom" sau "fibroid", utilizată adesea în limbajul medical clinic sau laic. Dacă se au în vedere și tumorile foarte mici, leiomioamele se întâlnesc la 70% dintre femeile peste 30 de ani. Aceste tumori sunt foarte rare înainte de 20 de ani și cele mai multe regresează după menopauză. Deși nu o inițiază, estrogenii influențează creșterea leiomioamelor.

Macroscopic, leiomioamele se prezintă ca mase miometriale rotunde, neîncapsulate, dar bine circumscrise, enucleabile. Adeseori sunt multiple (75% din cazuri), diametrul lor variază de la câțiva mm la peste 30 cm, au un aspect solid, consistență crescută sau dură, proemină pe suprafața de secțiune, sunt albicioase și au un aspect "în vârtejuri" sau "în pânză de damasc", distinct față de miometrul învecinat. Ocazional, tumora este multinodulară, cu contur lobulat. Tumoriile pot fi intramurale, submucoase sau subseroase. Leiomioamele submucoase pot fi nonpolipoide sau polipoide, sesile sau pediculate. Cele din urmă pot plonja în canalul cervical și/sau se pot torsiona. Leiomioamele subseroase pediculate se pot torsiona, cu infarctizare hemoragică sau se pot detașa de uter, formând leiomioame parazite.

Microscopic, leiomiomul este constituit din fascicule intersectate de celule musculare netede care sunt celule fuziforme uniforme, cu citoplasma abundentă, eozinofilă și fibrilară. Printre fibrele musculare/fasciculele de fibre musculare se găsește o stromă conjunctivă mai mult sau mai puțin abundentă. Leiomioamele cu activitate mitotică redusă (≤ 4 mitoze pe 10 câmpuri microscopice la obiectiv 40) și fără atipii nucleare nu au potențial malign.

Leiomioamele suferă adeseori modificări secundare, mai ales de tip degenerativ, cauzate în principal de tulburările de vascularizație. Se pot observa astfel hialinizări difuze, zone de necroză ischemică sau hemoragică, focare de calcificare, degenerări mixomatoase, chistice, amiloide etc. Transformarea sarcomatoasă, considerată ca survenind într-o proporție redusă din cazuri (sub 2%), este indicată de prezența numărului mare de mitoze, a focarelor de necroză și a pleomorfismului nuclear.

Clinic, tumorile intramurale sunt de obicei asimptomatice, cu excepția cazurilor în care volumul lor mare perturbă tranzitul intestinal și

funcția vezicii urinare. Leiomioamele submucoase pot produce hemoragii prin ulcerarea stratului subțire de endometru care le acoperă. Tumorile pediculate care prolabează în canalul cervical determină contracții dureroase. Leiomioamele cresc de obicei încet, dar creșteri rapide pot fi observate uneori în timpul sarcinii.

Alte tumori uterine benigne, întâlnite mult mai rar, sunt *hemangioamele* și *lipoamele*.

Tumori maligne

Carcinomul endometrului se numără printre tumorile frecvente ale aparatului genital feminin. Se întâlnește în special post-menopauzal, mai ales în jurul vârstei de 60 de ani, dezvoltarea sa fiind în relație cauzală cu stimularea estrogenică prelungită a endometrului. În afara tratamentului tulburărilor de menopauză cu estrogeni exogeni, cei mai obișnuiți factori de risc pentru cancerul endometrial sunt: obezitatea, DZ, HTA, nuliparitatea, tumorile estrogeno-secretoare (tumora de granuloasă) și menopauza tardivă, fiecare dintre aceste stări implicând o hiperestrogenie. Efectul nefast al obezității se explică prin creșterea procesului de aromatizare a androstendionei în estronă, la nivelul adipocitelor. Interesant de semnalat este faptul că tabagismul, care interferează cu conversia, în hepatocite, a estronei în metabolitul său activ, estriol, se asociază cu reducerea riscului de apariție a cancerului endometrial.

Incidența familială crescută a cancerului endometrial și mamar sugerează o predispoziție genetică pentru aceste neoplazii. S-a semnalat asocierea cancerului endometrial cu sindromul Lynch și sindromul Cowden.

Clinic, carcinomul endometrului se manifestă, de obicei, prin sângerări uterine anormale.

Macroscopic, tumora interesează uneori difuz endometrul, mai frecvent în regiunea fundică. Endometrul este îngroșat, adesea polipoid, moale, friabil, frecvent cu zone de necroză și hemoragie. Uterul, de obicei mărit în volum, își păstrează forma. Cu timpul, tumora invadează miometrul, se ulcerează și se infectează.

În funcție de caracteristicile clinico-patologice, moleculare și imunohistochimice (IHC), carcinomul endometrial este clasificat în două categorii: tipul I și tipul II.

Carcinoamele endometriale de tip I se dezvoltă la femei aflate în peri- sau post-menopauză, în condiții de hiperestrogenism. Frecvent coexistă sau sunt precedate de EIN. În mod obișnuit sunt tumori de grad redus, fără invazie profundă în miometru. Carcinomul endometrioid de grad 1 și 2 și variantele sale, precum și carcinomul mucinos, sunt prototipuri ale

carcinomului endometrial de tip I. Modificările moleculare care caracterizează acest tip tumoral includ: instabilitatea microsatelitară, mutațiile genelor K-ras și PTEN și acumularea nucleară de β -catenin. Aceste carcinoame exprimă, de obicei, receptori pentru estrogen (ER) și progesteron (PR).

Carcinoamele endometriale de tip II sunt tumori foarte agresive și nu sunt în relație cu stimularea estrogenică. Apar, de obicei, în postmenopauză, la femei în vârstă. Sunt tumori de grad înalt, invazive, neprecedate sau asociate cu EIN. Din punct de vedere histopatologic, cele mai frecvente carcinoame din această categorie sunt carcinomul seros și carcinomul cu celule clare. Modificările moleculare asociate acestor tumori includ mutații ale genei p53 și alterări ale genelor implicate în reglarea diviziunii celulare.

Microscopic, se descriu mai multe subtipuri de cancer endometrial:

- carcinom endometrioid (cu diferențiere scuamoasă, viloglandular și secretor);
- carcinom mucinos;
- carcinom seros;
- carcinom cu celule clare;
- carcinom mixt.

Cancerul endometrului este de cele mai multe ori un (**adeno**)**carcinom endometrioid** (60% din cazuri), compus din glande tumorale confluențe, anastomozate sau cribriforme, mărginite de celule epiteliale columnare pseudostratificate/stratificate cu nucleoli rotunjiți, cu pleomorfism ușor/moderat, rar marcat, adesea cu nucleoli și cu figuri mitotice. În funcție de raportul dintre elementele glandulare și zonele de tumoră cu creștere solidă, adenocarcinoamelor endometrioidelor li se atribuie un grad de diferențiere, de la G1 la G3 (G1 - sub 5% creștere solidă, G2 între 6-50% creștere solidă și G3 peste 50% creștere solidă). În unele cazuri, carcinomul endometrioid conține, pe lângă structurile de tip glandular și plaje de celule tumorale de tip scuamos, cu grade variabile de atipie citologică – *carcinom endometrioid cu diferențiere scuamoasă*. În *carcinomul endometrioid cu diferențiere secretorie* (sub 5% dintre carcinoamele endometrului), celulele tumorale columnare prezintă vacuole sub- sau supranucleare care au ca substrat prezența glicogenului. Acest subtip este considerat bine diferențiat.

Carcinomul mucinos, mai rar întâlnit (1-9% din cancerele endometriale) prezintă un contingent mucosecretant care depășește 50% din masa tumorii.

Carcinomul seros ($\approx$ 15% din cazuri), similar carcinomului seros ovarian, este un subtip histologic agresiv, cu prognostic rezervat.

Carcinomul cu celule clare este alcătuit din celule mari, cu citoplasma clară, bogată în glicogen, care realizează structuri papilare, tubulo-chistice sau arii solide. Atipia nucleară este variabilă, iar activitatea mitotică nu este foarte exprimată.

Carcinosarcomul (tumora malignă mixtă mezodermală/mulleriană) se dezvoltă din endometru, de obicei în postmenopauză și se manifestă prin hemoragii și mărirea în volum a uterului. *Microscopic*, are structură mixtă: adenocarcinomatoasă și sarcomatoasă, adeseori cu diferențieri de tipul osteo-, condro- sau rhabdomyosarcomului. Duce rapid la deces, prin diseminare hematogenă.

Diseminarea limfatică a carcinomului endometrial are loc în principal în limfonodulii pelvini și tardiv în limfonodulii paraaortici. Cancerele foarte avansate pot determina metastaze la distanță, îndeosebi pulmonare, hepatice și cerebrale, pe cale hematogenă.

Supraviețuirea bolnavei depinde de stadiul și gradul de malignitate al tumorii, de vârsta pacientei, de prezența receptorilor progesteronici (PR), de profunzimea invaziei în miometru etc. Tumorile penetrante profund în miometru, ca și cele cu invazia limfaticelor prezintă riscul cel mai mare al diseminării extrauterine. Un prognostic întunecat au și cancerele endometrului care au invadat colul și cele extinse în afara uterului.

Alte tipuri de tumori uterine

Sarcomul stromei endometriale reprezintă o cauză rară a hemoragiei uterine la femeile în post-menopauză. Se dezvoltă din celulele stromei endometriale, crește polipoid sau difuz, este o tumoră bogat vascularizată care invadează miometrul. Tabloul *microscopic* variază de la aspecte asemănătoare stromei endometriale normale, dar cu numeroase mitoze, până la anaplazii și pleomorfism cito-nuclear marcat.

Leiomyosarcomul rezultă din proliferarea malignă a fibrelor musculare netede. Reprezintă sub 2% din tumorile maligne ale uterului și este de la început o tumoră malignă, doar rareori survenind prin malignizarea unui leiomiom. Leiomyosarcomul trebuie suspectat în cazul unei tumori mari (peste 10-15 cm), a unui "leiomiom" moale, cu zone de necroză, cu limite neregulate și invazia miometrului din vecinătate. Cel mai fidel criteriu diagnostic îl reprezintă însă activitatea mitotică și atipia celulară (≥ 10 mitoze pe 10 câmpuri microscopice la obiectiv mare sau ≥ 5 mitoze pe 10 câmpuri microscopice la obiectiv mare, asociate cu atipia nucleilor).

TUMORILE PLACENTEI

Mola hidatiformă

Este o leziune particulară a placentei, descrisă de obicei împreună cu neoplaziile corionice, care se regăsește adeseori în antecedentele coriocarcinomului. Se caracterizează prin degenerarea hidropică, edematoasă a vilozităților coriale și poate fi molă totală, parțială sau molă invazivă.

În ***mola hidatiformă totală*** este afectată întreaga placentă ale cărei vilozități coriale sunt mult tumefiate. Trofoblastul este proliferat în grade variabile, iar embrionul lipsește.

Mola totală rezultă din fertilizarea unui ovul care are ADN-ul nefuncțional. Setul de 23X cromozomi paterni se dublează la 46XX. Deci majoritatea molelor totale sunt homozigote 46XX, dar toți cromozomii au origine paternă. Deoarece embrionul moare din primele stadii, înaintea dezvoltării circulației placentare, în puține vilozități coriale se dezvoltă vase sanguine, iar componentele embrionare lipsesc întotdeauna.

Macroscopic, placenta este voluminoasă, alcătuită din vilozități coriale tumefiate, cu diametrul peste 1 mm, vizibile cu ochiul liber, care îi conferă aspectul unui ciorchine de strugure. ***Microscopic***, multe vilozități sunt dilatate hidropic, edematoase, vilozitățile mari pot forma cisterne centrale (spații centrale aceluare pline cu fluid), iar trofoblastul este hiperplaziat, alcătuit din sincițiotrofoblast, citotrofoblast și trofoblast intermediar, cu prezența atipiilor celulare.

Gravidele cu molă totală acuză, de obicei între săptămâna a 11-a și a 25-a de sarcină, o mărire excesivă a volumului uterin, însoțită de sângerări uterine anormale. Cea mai severă complicație o reprezintă dezvoltarea coriocarcinomului, semnalată în aproximativ 2% din cazuri, după evacuarea molei totale.

Mola hidatiformă parțială, recunoscută în prezent ca o formă distinctă, nu este urmată de apariția coriocarcinomului. Cariotipul molei parțiale are 69 de cromozomi (triploidie). Anomalia rezultă din fertilizarea unui ovul normal (23X) de către doi spermatozoizi normali, fiecare cu câte 23 de cromozomi sau de către un singur spermatozoid care nu a suferit reducerea meiotică și are astfel 46 de cromozomi.

În aceste cazuri, embrionul moare, de obicei cam după 10 săptămâni și se produce avortul molar care conține și structuri embrionare.

În mola parțială doar o parte din vilozitățile coriale sunt tumefiate hidropic și prezintă cavitație centrală, proliferarea trofoblastului este mai

puțin pronunțată și are caracter focal, iar vilozitățile coriale conțin vase sanguine.

Mola hidatiformă invazivă se caracterizează prin invazia miometrului de către trofoblastul vilozitar. Invazia poate fi doar superficială sau interesează toată grosimea uterului ajungând până la ligamentele largi. Adeseori structurile molare penetrează canalele venoase dilatate ale miometrului și în 20-40% din cazuri diseminează la distanță, mai frecvent în plămâni, dar fără consecințe fatale.

Microscopic, în mola invazivă se decelează vilozități molare și celule trofoblastice în miometru, vasele miometrice sau la distanță, dar modificările hidropice, edematoase și proliferarea trofoblastului sunt mai puțin exprimate. O complicație de temut o constituie perforația uterului.

Coriocarcinomul (corioepiteliomul)

Coriocarcinomul gestațional este tumora malignă a trofoblastului fetal. Acesta se dezvoltă din mola hidatiformă (50% din cazuri), după nașteri la termen (25%) sau după avorturi spontane (25%). Sângerarea uterină anormală este de obicei prima manifestare clinică. Ocazional, semnele inițiale sunt cauzate de metastazele pulmonare sau cerebrale. Intervalul dintre sarcina molară și coriocarcinom variază de la câteva luni la câțiva ani.

Tumora crește rapid, invadează venele miometrice și metastazează precoce pe cale hematogenă, mai ales în plămâni (90%), creier, ficat și vagin.

Macroscopic apare ca o formațiune exofitică, conopidiformă, cu limite imprecise sau mai adeseori este înglobată în musculatura peretelui uterin ca o masă rotunjită, moale, friabilă, cenușiu-albicioasă sau brună, care sângerează abundent la atingere.

Microscopic, coriocarcinomul este constituit din plaje de elemente citotrofoblastice și sincitiotrofoblastice ce amintesc trofoblastul primitiv de implantare, cu zone de necroză și hemoragie, fără stromă conjunctivă. Celulele tumorale îmbracă aspecte variate, de la mase sincitiale multinucleate la celule cu un singur nucleu cu contur net și citoplasmă clară. Pleomorfismul nuclear foarte exprimat și prezența mitozelor sunt indicii evidente ale malignității.

PATOLOGIA TROMPEI UTERINE

SALPINGITELE

Cele mai importante leziuni ale trompelor sunt salpingitele, inflamații care pot produce distorsionarea și obstrucția lumenului tubar, cu două

consecințe severe: sterilitatea secundară și sarcina tubară. Salpingitele, acute sau cronice, apar în urma propagării ascendente a unei infecții din căile genitale inferioare, produsă de gonococ, streptococ, stafilococ, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Chlamydia* și *Mycoplasma*. Rareori salpingitele sunt cauzate de infecția primară a trompei sau sunt produse prin diseminarea microbilor dintr-un focar infecțios de vecinătate, ca de exemplu cel produs prin perforația apendicelui inflammat. Adeseori infecția este polimicrobiană. Aproximativ 1-5% din cazuri au etiologie tuberculoasă.

Inflamația trompei se asociază frecvent cu inflamația simultană sau ulterioară a ovarului, constituind **salpingo-ovarita** sau **anexita**.

Salpingita acută purulentă se manifestă, de regulă, printr-o simptomatologie zgomotoasă, cu febră și dureri în micul bazin. Trompa uterină este neregulat îngroșată, tumefiată, congestionată, cu depozite fibrino-purulente în lumen. Uneori ea aderă de ovar la nivelul căruia se extind reacțiile inflamatorii, constituindu-se **abcesul tubo-ovarian**. Puroiul poate difuza în fosa recto-uterină rezultând astfel un **abces pelvipерitoneal**. *Microscopic*, pliurile mucoasei sunt lărgite, edemațiate, congestionate, infiltrate difuz cu neutrofile. Exsudatul inflamator se poate extinde în musculară și seroasă.

În absența rezoluției, franjurii mucoasei fuzionează și procesul inflamator se cronicizează, de obicei.

Salpingita cronică se dezvoltă de cele mai multe ori după episoade repetate de salpingită acută incorect sau insuficient tratată. *Macroscopic*, trompa apare uneori inegal îngroșată, cu lumenul cloazonat, iar alteori atrofiată, fibrozată, luând aspectul unui cordon dur cu lumenul micșorat sau obliterat. *Microscopic*, se observă infiltrarea difuză cu limfocite și plasmocite a mucoasei și fibroza discretă a muscularei. Lumenul trompei este neregulat, cu invaginări ale epiteliului în grosimea păturii musculare, care formează mici cripte cu conținut seros.

Ulterior, prin aderențele consecutive prezenței fibrinei și distrucțiilor epiteliale, poate surveni blocarea lumenului tubar, cu posibilitatea producerii **piosalpinxului** (trompă destinsă și plină cu puroi) sau a **hidrosalpinxului** (transudat acelular în lumenul tubar).

Salpingita tuberculoasă constituie prima localizare a infecției tuberculoase la nivelul aparatului genital feminin și este de obicei bilaterală. Infecția trompei se produce pe cale hematogenă, cu punct de plecare o tuberculoză pulmonară sau cu altă localizare, sau direct prin ostiumul tubar abdominal, în cazul unei peritonite tuberculoase.

Macroscopic, leziunile sunt de tip miliar sau ulcero-cazeos. În **forma miliară**, trompele apar îngroșate, congestionate, cu numeroase granulații albicioase-gălbui pe suprafața mucoasei (tuberculi miliari); franjurii

mucoasei se hipertrofiază și fuzionează. În tuberculoza **ulcero-cazeoasă** se observă zone extinse de necroză cazeoasă, cu aglutinarea franjurilor mucoasei. *Microscopic*, se remarcă granuloame giganto-epitelioide, unele cu necroză cazeoasă care pot interesa toate straturile peretelui tubar.

Prin obliterarea ostiumului abdominal, materialul cazeo-purulent este reținut endotubar, constituindu-se ***piosalpinxul tuberculos*** sau ***abcesul rece tubar***. Salpingita tuberculoasă este o cauză importantă a infertilității la femei.

SARCINA ECTOPICĂ

Sarcina ectopică rezultă din implantarea ovulului fecundat în alte structuri decât endometrul. Peste 90% din sarcinile ectopice se localizează în trompa uterină (sarcina tubară ampulară, istmică, interstițială sau infundibulară).

În 50% din cazuri, sarcina tubară este rezultatul împiedicării trecerii produsului de concepție de-a lungul trompei, ca urmare a coalescenței franjurilor mucoasei sau a tulburărilor de motilitate tubară, secundare salpingitelor sau endometriozei. Pentru restul cazurilor, cauza e necunoscută. Sarcina ectopică se manifestă, de obicei, prin sângerări uterine anormale după o perioadă de amenoree. Peretele subțiat al trompei uterine se rupe, de regulă, după 12 săptămâni de gestație, cu hemoragie endotubară (hematosalpinx) sau în cavitatea peritoneală.

Ruptura sarcinii interstițiale produce, de obicei, hemoragii importante, în legătură cu vascularizația bogată a acestei regiuni și cu vârsta mai înaintată a sarcinii. Sarcina istmică se rupe în general mai precoce (în primele 6 săptămâni), peretele muscular mai subțire și mai rigid al acestui segment nepermițând o distensie prea mare. În schimb, sarcina ampulară poate evolua o perioadă mai lungă de timp, ca urmare a distensibilității mai mari a peretelui tubar la acest nivel.

TUMORILE TROMPEI UTERINE

Tumorile trompei uterine se întâlnesc foarte rar. Cea mai obișnuită **tumără benignă** este ***tumora adenomatoidă***, o tumără mică, de origine mezotelială, constituită din celule mezoteliale benigne care tapetează fante de dimensiuni reduse. Pentru confirmarea originii mezoteliale sunt utili markerii IHC precum D2-40 și calretinina.

Tumorile maligne tubare

Incidența carcinoamele tubare primare a fost apreciată la mai puțin de 1% din totalul cancerelor ginecologice, dar o serie de dovezi mai recente sugerează că incidența lor este mai mare. Femeile cu mutații ale genelor

BRCA1 și BRCA2 au un risc mult mai mare de a dezvolta carcinom tubar decât ovarian, motiv pentru care sunt candidate pentru salpingo-ovarectomia bilaterală profilactică. Mai mult, se pare că o serie de carcinoame seroase de grad înalt sporadice, clasic considerate a avea origine ovariană sau peritoneală, iau naștere, de fapt, din trompa uterină. Leziunea preinvazivă pentru carcinomul seros de grad înalt este carcinomul seros intraepitelial tubar (STIC – *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*).

Macroscopic, tumorile tubare se prezintă ca mase tumorale localizate sau cu creștere difuză, moi, gri-rozate, friabile, cu arii de hemoragie și necroză.

Microscopic, adenocarcinoamele tubare pot fi carcinoame seroase (70%), endometrioide (10%) sau alte subtipururi (20%).

PATOLOGIA OVARULUI

INFLAMAȚIILE OVARULUI

Denumite ooforite, inflamațiile ovarului sunt leziuni puțin obișnuite și de obicei secundare unor salpingite gonococice ori de altă etiologie sau unor peritonite care au complicat o apendicită sau alte afecțiuni. Reacțiile inflamatorii ale ovarelor sunt similare celor produse în orice altă parte a organismului, ele prezentându-se adeseori sub forma abceselor acute sau cronice.

CHISTURILE NON-NEOPLAZICE ALE OVARULUI

Chisturile ovariene non-neoplazice sunt leziuni frecvente. Cu excepția chisturilor seroase, rezultate din invaginarea epiteliului ovarian de suprafață, aproape toate celelalte derivă din foliculii ovarieni.

Chisturile foliculare se întâlnesc la orice vârstă înainte de menopauză. Sunt uniloculare, unice sau multiple, uni- sau bilaterale și au în general dimensiuni reduse, depășind numai rareori 5 cm diametru. Conțin lichid clar filant și uneori proemină pe suprafața ovarului. Au perete subțire, constituit spre interior din celule de granuloasă (celule mici, cubice, cu nuclei uniformi și citoplasmă puțină), iar spre exterior dintr-un strat de celule tecale (celule alungite, de dimensiuni reduse).

Chisturile foliculare se dezvoltă din foliculii ovarieni, probabil sub influența secreției anormale de gonadotropine hipofizare. Chisturile persistente determină, la copii, pubertate precoce iar la femeile adulte, tulburări ale ciclului menstrual. Se pot complica cu hemoragii ușoare intraperitoneale.

Chisturile luteale se formează prin întârzierea rezoluției corpului galben, cu exudație sero-sanguinolentă în porțiunea centrală a acestuia. Sinteza în continuare a progesteronului antrenează neregularități menstruale, iar ruptura chistului poate fi urmată de hemoragii ușoare în cavitatea abdominală. Chistul luteal este unilocular, cu diametrul de 3-5 cm și conține lichid sero-sanguinolent sau cheaguri sanguine. Peretele său, de culoare galbenă este constituit din numeroase celule de granuloasă luteinizată - celule mari, rotunde sau poliedrice, cu citoplasma eozinofilă, fin vacuolară, datorită lipidelor.

Ovarul polichistic (sindromul Stein-Leventhal) se caracterizează prin anovulație persistentă, chisturi mici subcapsulare multiple și manifestări clinice cauzate de secreția excesivă de androgeni. Se întâlnește la femei tinere cu oligomenoree (reducerea frecvenței menstruației), infertilitate, hirsutism și uneori cu obezitate.

Ovarele sunt mărite în volum, cu suprafața netedă (reflectând absența ovulației), corticala îngroșată, gri-albicioasă, presărată cu numeroase chisturi cu diametrul sub 1 cm. *Microscopic*, se observă frecvenți foliculi în stadii inițiale de dezvoltare, foliculi atretici și numeroase chisturi mărginite de celule de granuloasă, teaca internă luteinizată este hipertrofiată și hiperplaziată. Corpii galbeni și albicans lipsesc (semnifică absența ovulației).

TUMORILE OVARULUI

La nivel global, cancerul ovarian este al șaptelea cel mai frecvent cancer și a șasea cauză de deces prin cancer la femei. În 2021, în Europa au existat 67.000 de cazuri de cancer ovarian. Anual, cancerul ovarian cauzează peste 44.000 de decese în Europa, continentul cu cele mai mari rate de cancer ovarian din lume.

Cancerul ovarian are un prognostic rezervat, cu rată de supraviețuire la 5 ani de 46% în Europa, din cauza absenței simptomelor în stadiile timpurii ale bolii și a unor teste care să depisteze maladia în aceste stadii. Aproximativ 70-75% din femei se prezintă cu boală în stadii avansate (boală extinsă pelvin) în momentul diagnosticului. Cancerele ovariene se extind local, cu diseminare intraabdominală și rareori pe cale sanguină.

O serie de studii subliniază rolul factorilor familiali în apariția cancerului ovarian. S-a dovedit că mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2 sunt responsabile pentru un procent semnificativ de carcinoame ovariene seroase de grad înalt.

Marea varietate structurală a cancerului ovarian creează serioase dificultăți în clasificarea acestor tumori (sunt descrise peste 100 tipuri de

tumori ovariene). Histologic se diferențiază următoarele tipuri principale de tumori ovariene:

- tumori ale epiteliului de înveliș;
- tumori cu celule germinale;
- tumori ale stromei gonadale și ale cordoanelor sexuale;
- tumori secundare (metastaze).

Tabel 9. Date despre incidența, principalele subtipuri histologice și markerii IHC utilizați pentru diagnosticul principalelor tumorilor ovariene:

Origine	Epiteliul de înveliș		Celulele germinale		Stroma gonadală și cordoanele sexuale		Alte origini (metastaze ovariene)
Frecvență	65-70%		15-20%		5-10%		5%
Proporția tumorilor maligne	90%		3-5%		2-3%		-
Grupa de vârstă afectată	>20 de ani		0-25 de ani		Toate vârstele		Variabilă
Subtipuri microscopice	Tumori seroase Tumori mucinoase Tumori endometrioide Tumori cu celule clare Tumori cu celule tranziționale/tumora Brenner		Disgerminom Teratom matur Teratom imatur Carcinom embrionar Tumora de sinus endodermal Coriocarcinom		Fibrom ovarian Tecom Tumora de granuloasă Tumora cu celule Sertoli-Leydig		
Markeri IHC utili în diagnostic	+	-	+	-	+	-	Specifici tumorii primare
	CA125 CK7 EMA LeuM1 AE1/AE3	CK20 Calretinin α-inhibin Uroplakin	OCT4 αFP c-kit	CK7 CK20 Vimentin	Vimentin Calretinin α-inhibin CD99	CK7 EMA	

Tumorile epiteliului de înveliș

Reprezintă 65-70% din totalul tumorilor ovariene și pot fi benigne, borderline (cu potențial malign redus) sau maligne.

Manifestările clinice sunt nespecifice: dureri abdominale sau pelvine, mărirea în volum a abdomenului, simptome gastrointestinale determinate de

diseminarea metastatică, rareori sindroame paraneoplazice endocrine sau non-endocrine. Examenul clinic și imagistic relevă tumoră unică sau multiplă anexială, ascită, interesare peritoneală. Nivelul seric al CA125 este adesea crescut în tumorile seroase, iar al CA19.9 este crescut în tumorile mucinoase.

Tumori epiteliale benigne

Tumorile epiteliale benigne ale ovarului sunt de regulă tumori chistice, **chistadenoame seroase sau mucinoase** și se întâlnesc, în general, între 20 și 60 de ani. Ating adeseori dimensiuni apreciabile, putând depăși 20-30 cm diametru.

Chistadenoamele seroase/chistadenoamele papilare seroase sunt de obicei tumori uniloculare și în aproximativ 15% din cazuri se dezvoltă bilateral, conțin lichid seros clar și au un perete subțire translucid, tapetat de celule cilindrice ciliate dispuse pe un singur rând. Uneori pot fi observate, pe pereții chistului, numeroase formațiuni papilare constituite din axe conjunctivo-vasculare tapetate, de asemenea, de un rând de celule cilindrice sau cubice, ciliate și neciliate (de tip secretor), mai puțin numeroase (chistadenoame papilare seroase). Chistadenoamele seroase se pot maligniza.

Chistadenoamele mucinoase se numără printre cele mai frecvente tumori ovariene. Sunt, cel mai adesea, unilaterale, constituite din multiple cavități inegale, pline cu material mucinos, gălbui-gelatinos. *Microscopic*, cavitățile chistice sunt tapetate de un rând de celule epiteliale cilindrice mucinoase, cu nucleii situați bazal. Pe pereții unor cavități chistice se pot întâlni uneori vegetații papilifere conjunctivo-epiteliale. Malignizarea chistadenoamelor mucinoase este frecventă.

Tumorile endometrioide benigne sunt reprezentate de chistadenoame, adenofibroame/chistadenofibroame endometrioide, în funcție de existența și bogăția componentei stromale (fibrom). Structurile chistice/glandulare/polipoide sunt tapetate de celule cubice sau columnare similare celor din glandele endometriale.

Tumora Brenner este o tumoră ovariană benignă rară, nefuncțională, întâlnită la orice vârstă, dar mai ales după 50 de ani. Este de obicei unilaterală, are mărime variabilă, de la câțiva mm la peste 8 cm diametru și este constituită din cuiburi de celule epiteliale de tipul epiteliului tranzițional, înglobate într-o stromă fibroasă densă. Cuiburile epiteliale pot fi compacte sau conțin mici cavități chistice pline cu mucină, mărginite de celule mucosecretante.

Tumori epiteliale cu potențial malign redus

Denumite și "*borderline*", aceste tumori reprezintă un grup de neoplazii ovariene cu prognostic foarte bun, în ciuda unor trăsături histologice care sugerează caracterul malign. Se întâlnesc, de regulă, între 20 și 60 de ani și pot fi tumori *borderline* seroase, mucinoase, endometrioide sau Brenner. Tumori seroase la limita malignității sunt adeseori bilaterale și prezintă numeroase formațiuni papilifere care, spre deosebire de cele din chistadenoamele benigne, au epitelul stratificat, cu atipii nucleare și mitoze. Aceste criterii sunt valabile și pentru tumorile mucinoase la limita malignității, tumori în care papilele nu sunt așa evidente. Ca regulă generală, invazia stromei de către celulele epiteliale reprezintă un indiciu sigur de malignitate, obligând la încadrarea leziunii în grupul tumorilor epiteliale maligne, microinvazive sau invazive.

Tumori epiteliale maligne

Tumori epiteliale maligne ale ovarului se întâlnesc mai frecvent între 40 și 60 de ani și îmbracă aspecte variate.

Carcinomul seros, cea mai obișnuită tumoră malignă ovariană, se clasifică în *carcinom seros de grad jos/ redus* și *carcinom seros de grad înalt/ crescut*, cele două categorii de tumori având patogenie, aspecte clinice și morfologice diferite.

Macroscopic, *carcinoamele seroase de grad redus* sunt similare tumorilor seroase *borderline*. *Carcinoamele seroase de grad înalt* sunt frecvent bilaterale (2/3 din cazuri), predominat chistice și papilare sau solide și au consistență variabilă.

Microscopic, *carcinoamele seroase de grad jos/ redus* sunt asemănătoare tumorilor seroase *borderline*, având arhitectură papilară, dar prezintă invazie stromală extinsă. În stroma tumorii se găsesc adeseori concrețiuni lamelare calcificate (corpi psamomatoși). *Psamocarcinomul seros* reprezintă o variantă rară a carcinomului seros de grad jos/ redus, caracterizat prin corpi psamomatoși prezenți în peste 75% din cuiburile de celule tumorale. *Carcinoamele seroase de grad înalt/ crescut* au adesea arhitectură papilară sau micropapilară (papile fără ax conjunctiv), dar cu aspecte citologice de grad înalt: nuclei marcat variabili ca dimensiune, aspecte de multinucleere, nucleoli proeminenți, eozinofili; corpii psamomatoși sunt rareori prezenți (20% din cazuri).

Supraviețuirea la 5 ani pentru carcinoamele seroase de grad crescut este în jur de 40%. În stadiul metastatic al bolii, supraviețuirea la 5 ani se reduce la 10-20%.

Carcinomul mucinos constituie peste 10% din totalul cancerelor ovariene și în 25% din cazuri se dezvoltă bilateral, putând atinge dimensiuni impresionante (50 cm diametru). Este o tumoră chistică multiloculară cu frecvente arii compacte, solide, uneori cu focare de necroză și hemoragie. *Microscopic* este evidentă invazia stromei și adesea infiltrarea capsulei. Formele bine diferențiate se caracterizează prin prezența pseudolumenelor glandulare mărginite de celule maligne cilindrice mucosecretante. În carcinoamele mucinoase slab diferențiate, formarea de glande este redusă, predomină cuiburile și cordoanele neregulate de celule tumorale cu atipie semnificativă și mitoze frecvente.

Pacientele cu tumori maligne mucinoase au un prognostic foarte bun dacă tumora este limitată la ovar și rezervat când tumora este extinsă în afara ovarului.

Carcinomul mucinos ovarian primar trebuie discriminat de metastaza ovariană a unui carcinom mucinos cu punct de plecare la nivelul intestinului, apendicelui, pancreasului, tractului biliar, stomacului sau colului uterin. Pentru carcinomul metastatic pledează bilateralitatea, un model de creștere multinodular și aspectele evidente de invazie vasculară.

Carcinomul endometrioid reprezintă în jur de 20% din cancerele ovariene, se întâlnește mai frecvent după menopauză, adesea ca tumoră bilaterală. Tumora, cu diametrul variind de la 2 cm la peste 30 cm, poate fi chistică, dar este mai ales solidă, cu zone de necroză. Aspectul *microscopic* este similar cu al carcinomului endometrioid endometrial, iar prognosticul este mai bun comparativ cu al carcinoamelor seroase.

În jur de 40% dintre tumori se asociază cu focare de endometrioză ovariană sau pelvină, iar 15-20% din cazuri asociază și un carcinom endometrial, ceea ce sugerează existența factorilor de risc similari.

Carcinoamele endometrioide ovariene asociate cu cele de endometru au un prognostic foarte bun dacă sunt limitate la aceste organe. Rareori, unul dintre acestea poate reprezenta metastaza celuilalt.

Carcinomul cu celule clare constituie aproximativ 5-10% din cancerele ovariene, se dezvoltă de obicei după menopauză și se asociază frecvent cu endometrioza pelvină și cu hipercalcemie paraendocrină.

Macroscopic se prezintă ca o tumoră de dimensiuni variabile, solidă, chistică sau mixtă (arii solide și chistice), cu conținut seros, mucinos sau ciocolatiu. *Microscopic*, tumora este constituită din plaje, papile, tubi și chisturi mărginite de celule cu citoplasma clară (bogată în glicogen) și nuclei cu pleomorfism variabil și activitate mitotică mai redusă.

Prognosticul pacientelor cu carcinom cu celule clare este ușor mai nefavorabil decât al celor cu carcinom seros ovarian. Supraviețuirea la 5 ani este de 69% în stadiul I și de numai 4% în stadiul IV.

Variante mai rare de tumori maligne ovariene: carcinomul seromucinos, tumora Brenner malignă, carcinomul nediferențiat, carcinosarcomul, carcinomul cu celule mici etc.

Tumorile cu celule germinale

Tumorile cu celule germinale constituie 15-20% din totalul tumorilor ovarului, iar formele maligne reprezintă 2% din cancerele ovarului. Aproximativ 95% dintre aceste tumori sunt tumori cu evoluție benignă (chistul dermoid, teratomul chistic matur) care apar la femeia adultă, în timp ce la copii și la femei tinere, tumorile cu celule germinale pot evolua malign.

Disgerminomul este o tumoră rară, bilaterală în 20% din cazuri, întâlnită mai ales între 10 și 30 de ani. Se dezvoltă din celulele germinale primordiale, iar *microscopic* amintește aspectul seminomului testicular, cu celule monotone cu citoplasma clară, bogată în glicogen și cu infiltrat limfocitar în septurile fibroase care separă cuiburile de celule tumorale. Similar seminomului testicular, este radiosensibil și are un prognostic foarte optimist.

Teratomul matur chistic (chistul dermoid) este o tumoră chistică, de regulă uniloculară, care conține un material galben-brun (sebum) și fire de păr. Peretele intern al chistului este neted, albicios și prezintă uneori una sau mai multe proeminențe polipoide rotunjite (protuberanțele Rokitansky), care pot conține dinți sau rudimente de organe. *Microscopic*, majoritatea tumorilor de acest tip sunt constituite din epiteliu stratificat scuamos cheratinizat, glande sebacee și foliculi piloși. Nodulii Rokitanski sunt alcătuiți din elemente tisulare mature care provin din cele trei straturi germinative (ectoderm, mezoderm și endoderm): țesut muscular neted, țesut cartilaginos, osos, glande sudoripare, epiteliu respirator, rudimente de intestin subțire, țesut tiroidian, cerebral etc. Malignizarea teratomului matur chistic poate surveni, dar rar (1% din cazuri). **Struma ovarii** este un teratom chistic alcătuit predominant din țesut tiroidian (teratom monodermal).

Teratomul imatur conține țesuturi imature sau embrionare și se întâlnește mai ales la femei tinere, sub 20 de ani. Este o tumoră predominant solidă și lobulată, presărată cu numeroase chisturi mici. În componența sa pot fi observate diferite țesuturi, inclusiv țesut nervos (rozete neuroepiteliale și elemente gliale imature), glandular etc. Prognosticul depinde de gradul de

diferențiere a tumorii care se stabilește în funcție de cantitatea de țesut neural imatur.

Alte tumori cu celule germinale ale ovarului sunt: tumora de sinus endodermal, carcinomul embrionar, coriocarcinomul, poliembriomul, gonadoblastomul etc.

Tumorile stromei gonadale și ale cordoanelor sexuale

Reprezintă 5-10% din totalul tumorilor ovariene primare și sunt clasificate pe baza tipului de celule care compun tumora: celule de granuloasă, tecale, Sertoli, Leydig, fibroblaste etc. Majoritatea sunt tumori benigne sau cu un grad redus de malignitate.

Fibromul ovarian, cea mai frecventă tumoră stromală a ovarului, se întâlnește la orice vârstă, având însă incidență maximă în perioada perimenopauzală și evoluează benign. Este o tumoră solidă, dură, albicioasă-sidefie pe suprafața de secțiune. *Microscopic*, tumora amintește aspectul stromei corticalei ovariene normale, fiind alcătuită din fibroblaste bine diferențiate și o cantitate variabilă de fibre de collagen (structură similară fibromului de țesut conjunctiv comun). În 50% din cazuri se însoțește de ascită și uneori și de hidrotorace (sindromul Meigs), care dispar după extirparea tumorii.

Tecomul, dezvoltat în postmenopauză, este o tumoră benignă funcțională care, prin secreția de estrogeni, poate produce hiperplazia endometriului, cu hemoragii neregulate sau chiar cancer endometrial. Se localizează unilateral, ca o masă tumorală solidă, de consistență fermă, cu diametrul de 5-10 cm, gălbuie pe suprafața de secțiune. *Microscopic*, celulele tumorale sunt mari și alungite sau rotunjite, cu citoplasma vacuolară (datorită conținutului de lipide) și sunt dispuse în cuiburi separate prin benzi colageno-hialine.

Tumora de granuloasă, o tumoră funcțională care secretă estrogeni, se dezvoltă în majoritatea cazurilor după menopauză, fiind neobișnuită înainte de pubertate. Prezintă un grad scăzut de malignitate, sugerat de potențialul său de invazie locală și de producere, uneori, a metastazelor la distanță.

Tumora, de obicei unilaterală, este circumscrisă, are suprafața netedă sau ușor nodulară și un diametru variabil, de la câțiva mm la peste 30 cm. Suprafața de secțiune este gălbui-palidă sau gri, compactă sau presărată cu numeroase chisturi mici. Celulele tumorale, rotunde sau poligonale, cu

citoplasma clară și nucleu alungit, adesea clivat ("în bob de cafea") sunt dispuse în plaje largi, insule sau trabecule anastomozate. Uneori, aranjamentul acestor celule în jurul unor spații centrale (corpui Call-Exner) realizează un aspect folicular caracteristic.

Tumora cu celule Sertoli-Leydig este o tumoră rară, funcțională (secretă androgeni), cu efect masculinizant. Se întâlnește mai frecvent la femei tinere și în aproximativ 20% din cazuri evoluează malign.

Localizată unilateral, tumora are dimensiuni ce variază de la câțiva mm la 5-15 cm diametru, este solidă, de obicei lobulată, de culoare galben-bej. Aspectul *microscopic* variază de la forme bine diferențiate, cu structură tubulară adenomatoasă, până la forme slab diferențiate, constituite din celule fuziforme de tip sarcomatos.

Metastazele ovariene

Tumorile ovariene secundare constituie 5% din cancerle ovarului și reprezintă însămânțări ale unor cancere mamare, colorectale, gastrice, uterine etc. Ovarul este frecvent interesat în cursul leucemiilor și limfoamelor.

Se prezintă ca leziuni microscopice sau ca mase tumorale cu dimensiuni importante.

Tumora Krukenberg reprezintă un tip particular de metastază carcinomatoasă ovariană, adeseori bilaterală (~75% din cazuri), constituită din cuiburi de celule pline cu mucus - celule "în inel cu pecete". De cele mai multe ori tumora primară este un carcinom cu celule "în inel cu pecete" gastric sau colonic.