

ENDOMETRIOSE INTESTINAL: UMA DOENÇA BENIGNA?

MAURÍCIO SIMÕES ABRÃO^{1*}, MARCO ANTONIO BASSI², SÉRGIO PODGAEC³, JOÃO ANTONIO DIAS JÚNIOR⁴, CARLOS WALTER SOBRADO⁵, NICOLAU D'AMICO FILHO⁶.

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP

RESUMO

A despeito do caráter benigno da endometriose, estima-se que 1% dos casos esteja relacionado com câncer, especialmente quando ambas as condições ocorrem nos ovários. Lesões extra-ovarianas encontradas no septo retovaginal, cólon, bexiga, vagina e peritônio da região pélvica também já foram associadas com neoplasias malignas. Várias características do tecido endometrial ectópico o aproximam do fenótipo neoplásico, e a própria endometriose possui comportamento tipicamente neoplásico com capacidade de invasão do estroma adjacente e associação com lesões à distância. Esta revisão atualiza conhecimentos diagnósticos, clínicos e terapêuticos dos implantes intestinais de tecido endometriótico, bem como sua relação com processos neoplásicos para melhor compreensão de seu caráter benigno ou de seu eventual potencial para malignidade.

UNITERMOS: Endometriose. Intestinos. Neoplasias.

*Correspondência:

Av. São Sebastião, 550
CEP 04708-001
São Paulo-SP

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez por Rokitansky em 1860¹, a endometriose é definida como a presença de glândula e/ou estroma endometriais fora do útero². Essa condição pode provocar dismenorreia, dor pélvica acíclica, infertilidade, dispareunia e alterações urinárias e intestinais durante o ciclo menstrual^{2,3}, o que evidencia o seu caráter hormônio-dependente¹.

Embora ainda haja controvérsias no entendimento da endometriose, sabe-se que pode acometer o peritônio, o ovário, o septo retovaginal e o intestino^{4,5} e que representa uma das principais afecções ginecológicas com incertezas quanto a seu diagnóstico e tratamento^{6,7}.

A suspeita diagnóstica da endometriose é principalmente clínica, a partir dos sinais e sintomas acima citados que resultam da condição. Estudos foram publicados sobre eventuais métodos laboratoriais para o diagnóstico da endometriose⁸, mas o único marcador importante detectado para auxílio no diagnóstico dos estágios mais avançados da endometriose foi o CA 125, especialmente em sangue coletado nos três primeiros dias do ciclo menstrual⁹. Ainda hoje, para o diagnóstico definitivo da doença, são essenciais os métodos invasivos que possibilitam visualizar as lesões sugestivas da doença e obter amostra tecidual para que a análise histológica confirme a suspeita.

Em casos mais precocemente diagnosticados, o tratamento clínico com uso de agentes hormonais é amplamente defendido¹⁰. O tratamento cirúrgico é indicado principalmente para casos mais avançados, baseando-se no quadro clínico e nos exames de imagem, elegendo-se, sempre que possível, a abordagem laparoscópica⁷.

CLASSIFICAÇÃO DA ENDOMETRIOSE

Devido às dúvidas que cercam a etiopatogenia, o diagnóstico e o tratamento da endometriose, assim como ao seu comportamento extremamente variável, diversos autores vêm tentando estabelecer uma classificação que permita a universalização do entendimento dessa entidade clínica. O primeiro deles foi Sampson¹¹ que, em 1921, propôs a classificação dos hematomas endometriais de acordo com a distribuição de aderências, já sinalizando o comportamento agressivo da doença e apontando para a perspectiva de envolvimento intestinal.

A American Fertility Society propôs classificação da endometriose em sistema de escores reunidos em estádios, analogamente ao que se faz para neoplasias malignas, considerando (1) o tamanho da lesão e o grau de acometimento (superficial ou profundo) tanto no peritônio quanto nos ovários direito e esquerdo; (2) a obliteração do fundo-de-saco

1. Livre-docente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP; Responsável pelo Setor de Endometriose da Clínica Ginecológica do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP
2. Pós-graduando do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP; Coordenador da Residência de Cirurgia Geral do Hospital Ipiranga e Médico Chefe do Departamento de Cirurgia Geral e Videolaparoscopia do Hospital Ipiranga, São Paulo, SP
3. Doutor pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia FMUSP e Médico Assistente da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP
4. Doutorando do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia FMUSP e Médico colaborador da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP
5. Doutor pelo Departamento de Clínica Cirúrgica da FMUSP e Médico Assistente pela Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP
6. Ginecologista e Coordenador de Videocirurgia pelo Serviço de Ginecologia do Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP

posterior (parcial ou completa); e (3) o tipo de aderências (velamentosa ou densa) nos ovários e nas trompas, ressaltando o envolvimento total das fímbrias tubáreas por aderências¹².

A partir da constatação de que a profundidade de invasão da endometriose pélvica poderia ser significativamente maior em mulheres com dor pélvica do que naquelas apenas com infertilidade; de que essa profundidade se mostrou efetivamente maior em pacientes mais velhas; e de que os escores estabelecidos pela American Society of Fertility não refletiam a lesão infiltrativa, em 1992, Koninckx e Martin¹³ sugeriram classificar a endometriose em três tipos, de acordo com suas características infiltrativas: (1) o tipo I foi caracterizado pela infiltração crônica da endometriose no fundo-de-saco de Douglas, com a maior extensão da doença estabelecida na face peritoneal; (2) o tipo II corresponde à doença peritoneal com retração intestinal, superiormente, dificultando o acesso a ela; (3) e o tipo III aparece no fundo-de-saco de Douglas como a ponta de um iceberg e é denominado adenomiose externa, pois a endometriose se desenvolve na musculatura lisa do septo retovaginal.

Do ponto de vista histológico, é possível avaliar as lesões em endometriose estromal (caracterizada pela presença de estroma morfológicamente similar ao do endométrio típico em qualquer fase do ciclo) e a endometriose glandular (caracterizada pela presença de epitélio superficial ou constituindo espaços glandulares ou císticos, associado ao tecido com sinais de hemorragia prévia). Conforme a similaridade com o epitélio endometrial ativo, o padrão glandular é subclassificado em (1) bem diferenciado, quando a morfologia das células epiteliais não se distingue da dos endométrios típicos nas diferentes fases do ciclo; (2) indiferenciado, quando o epitélio é aplainado ou cuboidal baixo, sem correspondente endometrial típico, assemelhando-se ao mesotélio do revestimento peritoneal ou quando o epitélio é do tipo mülleriano e distinto do endometrial; e (3) com diferenciação mista, quando há presença dos padrões anteriores na mesma localização¹⁴. Já foi identificada a possibilidade de relacionar as informações histológicas com a resposta terapêutica e prognóstico de cada caso¹⁴⁻¹⁶.

Os diversos aspectos dessa afecção levaram Nisolle e Donnez⁴ a introduzir conceito segundo o qual a endometriose é dividida em três doenças distintas: (1) a doença peritoneal, que é caracterizada pela presença de implantes superficiais no peritônio; (2) a doença ovariana, que engloba os implantes superficiais de ovário e os endometriomas, que são os cistos típicos dessa afecção; (3) e a doença de septo retovaginal.

Endometriose Intestinal

A prevalência da endometriose intestinal oscila entre 5,3% e 12% dos casos de endometriose. O reto e o sigmoide juntos são responsáveis por 70% a 93% de todas as lesões endometriais intestinais^{7,17}. Quando compromete o reto, pode causar sintomas obstrutivos, dificultando a distinção entre a doença maligna e a inflamatória¹⁸.

Em revisão de 379 casos de endometriose extragenital foi observada prevalência de 8,9% e 32,3% dos casos se concentravam na parede intestinal. A apresentação clínica mais comum foi dor (76,5%), que se caracterizou como

cíclica em 41,2% dos casos¹⁹. Sintomas mais específicos dependentes do grau de comprometimento da parede intestinal incluem dor retal irradiada ao períneo ao defecar (52%), constipação intestinal ou diarreia (25% a 40%) e alternância entre constipação e diarreia (14%). Cerca de 12% dos casos apresentam sintomas típicos de suboclusão intestinal ou oclusão intestinal aguda.

Em relação aos exames complementares para diagnóstico de imagem da endometriose intestinal, a ultrassonografia (US) apresenta resultados bastante promissores^{14,20}. A US transretal é útil para a identificação do grau de comprometimento da parede intestinal²¹. A US endoscópica retal e a colonoscopia apresentam sensibilidade de 100% e especificidade de 67%¹⁴. A ecoendoscopia retal introduzida por Ohba et al.²² vem sendo utilizada com sucesso como método diagnóstico adjuvante^{7,14}, permitindo identificar a distância entre a lesão e a luz retal, compressões extrínsecas e lesões da submucosa do reto. A US transvaginal com preparo intestinal já mostrou sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácia melhores do que a ressonância magnética e o exame vaginal digital em casos de endometriose reto-sigmoide e retrocervical, revelando ser importante exame pré-operatório para definição das estratégias cirúrgicas²³.

Outros exames adjuvantes ainda incluem a fibrocolonoscopia (para avaliação de processos extrínsecos), a ressonância magnética (Figura 1) e a tomografia computadorizada (para avaliação do comprometimento local)¹. A ressonância magnética parece ter maior especificidade e sensibilidade do que a tomografia computadorizada²⁴.

Figura 1 - Imagem sugestiva de endometriose profunda com comprometimento intestinal à ressonância magnética



No entanto, nenhum desses exames é capaz ainda de confirmar o diagnóstico per se. A laparoscopia permanece como o padrão-ouro, pois, além de determinar o grau e a extensão das lesões^{7,25,26}, permite a obtenção de amostra tecidual e, conseqüentemente, o diagnóstico histológico definitivo da doença. Além disso, é a via de acesso preferencial para o tratamento cirúrgico, pois atualmente não existe espaço para procedimentos laparoscópicos meramente diagnósticos.

Não há dados suficientes na literatura sobre a eficácia do tratamento clínico da endometriose intestinal, já que os relatos publicados geralmente se referem a estudos de casos isolados. Alguns autores preconizam o tratamento clínico pré-operatório para se obter a redução da lesão tecidual de modo que a intervenção cirúrgica seja menos agressiva²⁷.

Estudos mais antigos com grupos maiores de pacientes referem-se aos resultados da laparotomia no tratamento cirúrgico da endometriose intestinal²⁸. Recentemente, ainda que com amostras menores, muitos autores têm demonstrado

a relevância da laparoscopia principalmente nos tratamentos eletivos^{29,30}, cujos resultados são muito bons, sem relato de recidivas e de mortalidade, embora as taxas de morbidade se mostrem ainda relativamente importantes³¹. De toda forma, o tratamento da endometriose infiltrativa é cirúrgico, e a via de acesso depende da experiência do cirurgião e da determinação da localização, da extensão e do grau de infiltração das lesões. A excisão das lesões deve ser guiada visualmente, preservando-se o tecido sadio adjacente ao nódulo endometriótico e a ressecção deve envolver parte da parede do reto e do fundo de saco posterior, se necessário. Há casos em que pode ser necessária a ressecção segmentar do retossigmóide⁷. As Figuras 2 e 3 ilustram lesão de parede intestinal em peça cirúrgica.

Geralmente, a parede intestinal é minimamente acometida por implantes de tecido endometriótico não maiores do que 2cm. Estudos referiram casos de lesões mais avançadas que podem afetar toda a parede, incluindo a luz intestinal, e resultar em retorragias, representando processo menstrual endoluminal intestinal⁴⁴. Outra questão relevante é a associação entre a profundidade das lesões com a circunferência do reto comprometido. Abrão et al.³³ observaram que lesões cujo comprometimento é mais profundo que a camada muscular interna estão relacionadas com mais de 40% da circunferência do reto com doença microscópica.

As alterações produzidas no tecido endometrial ectópico são secundárias ao processo menstrual fisiológico. Inicialmente se desencadeia um processo inflamatório local e a fase reparadora posterior resulta em fibrose que, em fase muito avançada, pode se tornar irreversível e resistente à terapia hormonal. O grau e a quantidade de tecido fibrótico, presente na grande maioria das mulheres acometidas pela endometriose (Figura 3), estão diretamente relacionados com a extensão da doença. Nas áreas mais afetadas, a fibrose pode se estender à gordura e ao tecido conectivo perivisceral³⁴.

Kavallaris et al.³⁵ estudaram amostras de endometriose colorretal em segmentos de 7,5 cm, e observaram que a camada serosa estava envolvida no processo em 100% dos casos; as camadas submucosa e mucosa estavam afetadas em 34% e 10% dos casos, respectivamente. Anaf et al.³⁶, por sua vez, observaram que em 53% dos casos as lesões estavam em contato direto com os elementos nervosos, mas não evidenciaram qualquer correlação entre o diâmetro das lesões e a profundidade da invasão pelos implantes ectópicos. Ribeiro et al.³¹ avaliaram 125 pacientes com endometriose intestinal com ultrassonografia retal e relataram lesões superficiais em 9,6% e envolvimento muscular em 71,2% dos casos.

A exérese total de disco pode não ser completa em até 40% das mulheres com endometriose intestinal, nas quais pode haver lesão residual. Essa ressecção incompleta parece decorrer do fato de a fibrose da camada muscular nem sempre ser suficiente para envolver as lesões endometrióticas intestinais³⁷.

Endometriose e Câncer

Ainda que o desenvolvimento de processos neoplásicos seja pouco frequente em casos de endometriose, que tem se configurado como uma doença benigna, apesar da constante

Figura 2 - Peça cirúrgica com duas lesões endometrióticas em parede intestinal

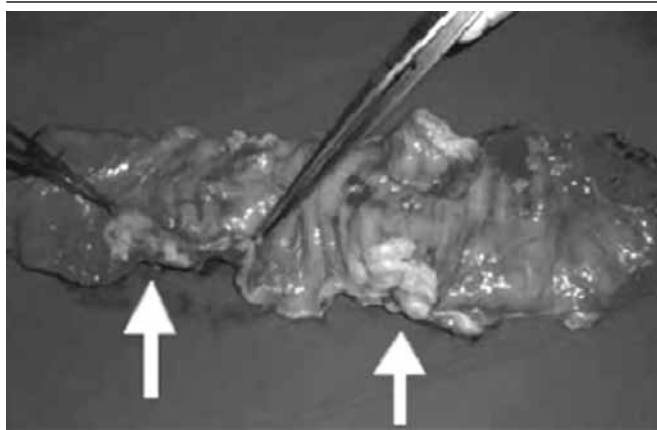
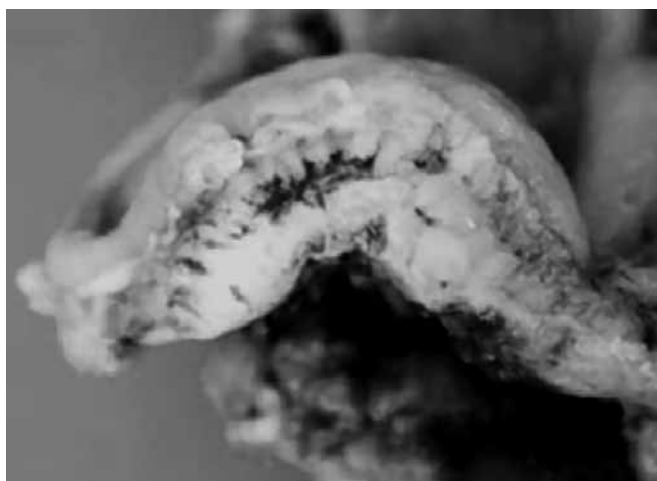


Figura 3 - Detalhe da peça cirúrgica com lesão de endometriose preservando apenas a camada mucosa da parede intestinal



evolução do quadro, estima-se que 1% dos casos esteja relacionado com câncer^{38,39}.

A endometriose possui de fato algumas características tipicamente neoplásicas, como a capacidade de invasão do estroma adjacente e a associação com lesões à distância⁴⁰. Como o câncer, a endometriose pode aderir a outros tecidos, invadi-los ou distorcê-los⁴¹, embora geralmente não origine estados metabólicos consuntivos⁴². Além disso, as teorias etiopatogênicas da endometriose envolvem fatores de crescimento e citocinas associados com a regulação da multiplicação celular e a neoangiogênese que podem atuar na carcinogênese³². Podgaec et al.⁴⁴ demonstraram que a endometriose, enquanto doença inflamatória, apresenta alterações no componente Th2, representadas por aumento relativo das citocinas representativas desse padrão de resposta imunológica. Parece, também, que os níveis de fator de crescimento endotelial vascular apresentam variações cíclicas no fluido peritoneal em pacientes com endometriose⁴⁵, acrescidos ao fato de que a densidade vascular e a distribuição do fator de crescimento endotelial vascular e seu receptor são significativamente maiores em pacientes com endometriose profunda que afeta o reto⁴⁶.

Formas de câncer ovariano costumam estar especialmente associadas a essa afecção. Cerca de 78% dos casos de neoplasias relacionadas com a endometriose ocorrem no ovário, e os demais 22% referem-se a tumores extraovarianos geralmente encontrados no septo retovaginal, cólon, bexiga, vagina e peritônio da região pélvica⁴⁰.

Alterações celulares em tumores ginecológicos mamários vêm sendo exaustivamente investigadas. A transformação maligna celular parece resultar de alterações da expressão de proto-oncogenes e genes supressores de tumor que também atuam no ciclo celular. Essas alterações possivelmente representam eventos com papel importante na tumorigênese e na progressão tumoral pelo menos nos casos de tumores mamários⁴⁷.

Alterações do gene PTEN já foram identificadas em 21% dos cistos endometrioides de ovários⁴⁸. Estudos histoquímicos também já evidenciaram que alterações em bcl-2 e p53 podem estar associadas com a malignização de cistos endometrióticos⁴⁹.

De acordo com a concentração do conteúdo de DNA genômico, as células podem ser categorizadas em diploides e aneuploides de DNA. Em geral, tumores classificados como diplóides estão associados a um prognóstico favorável. Esse parâmetro de conteúdo de DNA não distingue lesões neoplásicas das não neoplásicas, por existirem carcinomas e outras neoplasias com padrão diploide⁵⁰. Em tecido endometrial retirado de cistos ovarianos já foi identificado padrão diploide em tecido sem atipia morfológica e padrão aneuploide em tecido atípico⁵¹. Estudos *in vitro* sugeriram origem monoclonal da endometriose⁵²; outros autores observaram perda de heterozigidade em 28% das lesões em depósitos endometrióticos⁵³.

Endometriose intestinal e câncer

Muitos casos de endometriose implantada no intestino são diagnosticados tardiamente, a partir de queixa inicial de enterorragia e depois de suspeita de tumoração maligna^{21,54}, já que não existem sintomas patognômicos específicos de endometriose intestinal, tornando o seu diagnóstico um grande desafio.

Li et al⁵⁵ relataram um caso de obstrução aguda de cólon causada por endometriose implantada no reto, diagnosticada apenas após repetidas biópsias colonoscópicas e exames de imagem que, na maioria das vezes, não conseguiram diferenciar a lesão endometriótica de processo neoplásico, o que levou os autores a recomendarem mais estudos sobre o risco de malignidade em casos de endometriose intestinal.

Até 2002, a literatura contava com nove relatos de malignização de endometriose intestinal⁵⁶⁻⁵⁷ e casos isolados vêm sendo descritos nos últimos cinco anos⁵⁸⁻⁵⁹. Trata-se geralmente de carcinomas endometrioides e raramente se referem à transformação sarcomatosa.

A possibilidade de malignização de endometriose intestinal torna imperiosa a realização de estudos histológicos de focos de endometriose, especialmente se considerarmos que várias características morfofuncionais do tecido endometrial ectópico o aproximam do fenótipo neoplásico⁶⁰.

Os processos neoplásicos associados com endometriose intestinal já se mostraram estrógeno-dependentes, e também já se relatou um caso de malignização após tratamento com progesterona. Kawate et al.⁶¹ relataram caso de adenocarcinoma endometrial decorrente de endometriose do mesentério do cólon sigmóide em paciente submetida a histerectomia total por leioma uterino e terapia de reposição hormonal. As células tumorais se mostraram positivas para citoceratina ⁷, mas negativas para citoceratina ²⁰. Os autores atribuíram a causa da malignização da endometriose ao hiperestrogenismo, especialmente porque se tratava de paciente submetida a terapia de reposição hormonal por 14 anos. Recomendaram atenção especial na evolução de casos de endometriose intestinal em mulheres com história de terapia reposição hormonal.

Rojas-Cartagena et al.⁶² estudaram o papel do fator de necrose tumoral (TNF) e o envolvimento dos receptores de TNF em modelo experimental em que endometriose intestinal foi cirurgicamente induzida em ratas. Sessenta dias após a cirurgia, amostras de tecidos e fluidos foram analisadas. Expressão aumentada de TNF e genes-alvo e expressão diminuída de genes receptores de TNF revelaram o envolvimento do sistema TNF na patogênese da endometriose intestinal. Dentre os diversos mecanismos de ação de TNF destacam-se tanto a mediação das manifestações inflamatórias quanto a destruição de células neoplásicas. Os fatores associados com os receptores de TNF têm sido correlacionados com ativação de processos antiapoptóticos.

Embora raramente relatada, a presença de endometriose em nódulos linfáticos levou alguns autores a defender a via de disseminação retrógrada linfática da endometriose⁶³. Abrão et al⁴¹ avaliaram o tamanho da lesão, o número de lesões presentes no intestino, as camadas da parede intestinal e a circunferência da alça intestinal comprometidas pela lesão endometriótica e a presença de nódulos linfáticos com focos de endometriose em 35 casos consecutivos de endometriose intestinal. A análise das amostras cirúrgicas revelou nódulos linfáticos no tecido adiposo pericólico em 54% dos casos e em 26,3% desses casos os nódulos linfáticos já estavam afetados pela endometriose. Todas as amostras com espessura da lesão endometriótica igual ou maior que 1,75 cm apresentavam comprometimento dos nódulos linfáticos, que também se mostraram positivos em todos os casos em que mais de 80% da circunferência da alça

intestinal estava afetada pela endometriose. Segundo os autores, esses são achados que levam a reconsiderar a assertiva de que a doença endometriótica seria exclusivamente benigna.

Inegavelmente todos esses estudos salientam a agressividade da doença que compromete o intestino, seu diagnóstico diferencial com o câncer e o aumento da chance de concomitância de doenças malignas nestas pacientes. A literatura não conta ainda com estudos sobre alterações de ploidia de DNA em endometriose específica da lesão infiltrativa da parede intestinal⁶⁴. Do mesmo modo, são desconhecidas investigações cujo foco seja tanto o equilíbrio entre proliferação celular e apoptose quanto a expressão da proteína p53 em tecido endometrial implantado na parede intestinal. Estudos que venham a se centrar nesses aspectos celulares certamente poderão trazer subsídios para que se confirme o caráter benigno atribuído à endometriose intestinal, o qual tem sido recentemente questionado por alguns autores.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

BOWEL ENDOMETRIOSIS: A BENIGN DISEASE?

Endometriosis is generally assumed to be a benign disease, but it is estimated that 1% of cases are associated with cancer, especially when both conditions are present in the ovary. Extra-ovarian lesions in the rectovaginal septum, colon, bladder, vagina and peritoneum were already associated with malign neoplasia. Several characteristics of endometrial tissue are very similar to the neoplasia phenotype. Endometriosis itself typically behaves as a neoplasia process, spreading over adjacent stroma and being associated with distant lesions. This is an update on the diagnostic, clinical, and therapeutic knowledge of, management of bowel implants of endometrial tissue, as well as the relation with neoplastic processes to better understand its benign nature or eventual potential for malignancy. [Rev Assoc Med Bras 2009; 55(5): 611-6]

Key words: Endometriosis. Neoplasms. Intestines.

REFERÊNCIAS

- Bianchi A, Pulido L, Espin F, Hidalgo LA, Heredia A, Fantova MJ, et al. Endometriose. Cir Esp. 2007;81:170-6.
- Abrão MS, Dias JA Jr., Podgaec S. Histórico e aspectos epidemiológicos da endometriose: Uma doença prevalente e de conhecimento antigo. In: Abrão MS. Endometriose: uma visão contemporânea. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.1-11.
- Podgaec S, Abrão MS. Endometriose: Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento. Rev Bras Med. 2004;61:41-6.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril. 1997;68:585-96.
- Abrão MS, Machado MAC, Campos FGCM, Habr Gama A, Pinotti HW. Endometriose retal. Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo. 1994;49:173-6.
- Abrão MS, Podgaec S, Carvalho FM, Pinotti JA. Endometriosis in the presacral nerve. Int J Gynecol Obstet. 1999;64:173-75.
- Abrão MS, Neme RM, Averbach M. Endometriose de septo retovaginal: Doença de diagnóstico e tratamento específico. Arq Gastroenterol. 2003;40:192-7.
- Abrão MS, Podgaec S, Martorelli Filho B, Ramos LO, Pinotti HW, Oliveira RM. The use of biomechanical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. Hum Reprod. 1997;12:2523-7.
- Abrão MS, Podgaec S, Pinotti JA, Oliveira RM. Tumor markers in endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 1999;66:19-22.
- Crosignani P, Olive D, Bergquist A, Luciano A. Advances in management of endometriosis: An update for clinicians. Hum Reprod Update. 2006;12:179-80.
- Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary: Their importance and specially their relation to pelvic adenomas of endometrial type. Arch Surg. 1921;3:245-323.
- ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis: 1996. Fertil Steril. 1997;67:817-21.
- Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? Fertil Steril. 1992;924-8.
- Abrão MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. J Am Gynecol Laparosc. 2004;11:50-4.
- Abrão MS, Carvalho FM, Marques JA, Melo P, Schupp T, Noronha S. Histologic classification of endometriosis: Its importance to the therapeutic response. In: World Congress of Endometriosis 4. Salvador; 1994. [Proceedings, p. 19].
- Abrão MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response treatment. Gynecol Obstet. 2003;82:31-40.
- Darai E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:392-400.
- Paksoy M, Karabıçak I, Ayan F. Intestinal obstruction due to rectal endometriosis. Mount Sinai J Med. 2005;72:405-8.
- Douglas C, Rotimi O. Extragenital endometriosis: a clinicopathological review of a Glasgow hospital experience with case illustrations. J Obstet Gynaecol. 2004;24:804-8.
- Koga K, Osuga Y, Yano T, Momoeda M, Hirota Y, Kugu K, et al. Characteristic images of deeply infiltrating rectosigmoid endometriosis on transvaginal and transrectal ultrasonography. Hum Reprod. 2003;18:1328-33.
- Dumontier I, Chapron C, Cahussade S, Dubuisson JB. Utility of rectal endoscopic ultrasonography for digestive involvement of pelvic endometriosis: Technique and results. Gynecol Obstet Fertil. 2002;30:979-84.
- Ohba T, Mizutani H, Maeda T, Matsuura K, Okamura H. Evaluation of endometriosis in uterosacral ligaments by transrectal ultrasonography. Hum Reprod. 1996;11:2014-7.
- Abrão MS, Gonçalves MOC, Dias Junior JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod. 2007;187:1-6.
- Chapron C, Liaras E, Fayet P, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, et al. Magnetic resonance imaging in endometriosis: Deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. Gynecol Obstet Invest. 2002;53:204-8.
- Pishvaian AC, Ahlawast SK, Garvin D, Haddad NG. Role of Eus-guided FNA in the diagnosis of symptomatic rectosigmoid endometriosis. Gastrointest Endosc. 2006;63:331-5.
- Ikoda F, Vanni D, Vasconcelos A, Podgaec S, Abrão MJ. Microlaparoscopy vs conventional laparoscopy for the management of early stage pelvic endometriosis: a comparison. J Reprod Med. 2005;50:771-8.
- Almeida OD Jr. Microlaparoscopy and GnRH agonist: A combined minimally invasive approach for the diagnosis and treatment of occlusive salpingitis isthmica nodosa associated with endometriosis. JSLS. 2005;9:431-3.
- Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. Dis Col Rectum. 1994;37:743-7.
- Dupree HJ, Sanagore AJ, Delaney CP, Marcello PW, Brady KM, Falcone T. Laparoscopic resection of deep pelvic endometriosis with rectosigmoid involvement. J Am Coll Surg. 2002;195:754-8.
- Abrão MS, Sagae EU, Gonzáles M, Podgaec S, Dias JA Jr. Treatment of rectosigmoid endometriosis by laparoscopically assisted vaginal rectosigmoidectomy. Int J Gynecol Obstet. 2005;91:27-31.
- Ribeiro PA, Rodrigues FC, Kehdi IP, Rossini L, Abdalla HS, Donadio N, et al. Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: A 5-year experience. J Minim Invasive Gynecol. 2006;13:442-6.
- Sciumè C, Geraci G, Pisello F, Li Volsi F, Facella T, Modica G. Endometriosi intestinale: Una causa oscura di rettorragia ciclica. Ann Ital Chir. 2004;75:379-84.
- Abrão MS, Podgaec S, Dias Jr JA, Averbach M, Silva LF, Marino de Carvalho F. Endometriosis lesions that compromise the rectum deeper than the inner muscularis layer have more than 40% of the circumference of the rectum affected by the disease. J Minim Invasive Gynecol. 2008;15(3):280-5.
- Itoha T, Matsumoto T, Takeuchi H, Yamasaki S, Sasahara N, Hoshi T, et al. Fibrosis and smooth muscle metaplasia in rectovaginal endometriosis. Pathol Int. 2003;53:371-5.
- Kavallaris A, Kohler C, Kuhne-Heidd R, Schneider A. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. Hum Reprod. 2003;18:1323-7.
- Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Van de Stadt J, Fayt I, Simonart T, et al. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. Hum Reprod. 2004;19:996-1002.

37. Remorgida V, Ragni N, Ferrero S, Anserini P, Torelli P, Fulcheri E. How complete is full thickness resection of bowel endometriotic lesions? A prospective surgical and histological study. *Hum Reprod.* 2005;20:2317-20.
38. Abrão MS, Podgaec S, Pinotti HW, Oliveira RM. Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 1999;66:19-22.
39. Mascaretti G, Di Berardino C, Mastrocola N, Patacchiola F. Endometriosis: Rare localizations in two cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34:123-5.
40. Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MF, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: Frequency and comparisons of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:133-9.
41. Abrão MS, Podgaec S, Dias JA, Averbach M, Garry R, Ferraz Silva LF, et al. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril.* 2006;86:543-7.
42. Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;59(Suppl 1):44-50.
43. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(3):572-9.
44. Podgaec S, Abrão MS, Dias JA, Rizzo LV, Oliveira RM, Bacarat EC. Endometriosis: An inflammatory disease with Th2 immune response component. *Hum Reprod.* 2007;22:1373-9.
45. Pupo-Nogueira A, Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Abrão MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:33-7.
46. Machado DE, Abrao MS, Berardo PT, Takiya CM, Nasciutti LE. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. *Fertil Steril.* 2008;90:148-55.
47. Mommers ECM, van Diest PJ, Leonhart AM, Meijier CJ, Baak JP. Expression of proliferation and apoptosis-related proteins in usual ductal hyperplasia of the breast. *Hum Pathol.* 1998;29:1539-45.
48. Hitti IF, Glasberg SS, Lubicz S. Clear cell carcinoma arisin in extraovarian ensometriosis: Report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1990;39:314-20.
49. Nezhat F, Cohen C, Rehamen J, Gretz H, Cole P, Kalir T. Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometrial cysts. *Cancer.* 2002;94:2935-40.
50. Lee AK, Wiley B, Dugan JM, Hamilton WH, Loda M, Heatley GJ, et al. Quantitative DNA analysis and proliferation in breast carcinomas. A comparison between image analysis and flow cytometry. *Pathol Res Pract.* 1992;188:428-32.
51. Ballouck F, Ross JS, Wolf BC. Ovarian endometriotic cysts: An analysis of cytologic atypia and DNA ploidy patterns. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:415-9.
52. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, Yano T, Momoeda M, Sakamoto A, et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. *Am J Pathol.* 1997;150:1173-8.
53. Thomas EJ, Campbell IG. Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;50(Suppl. 1):2-10.
54. Bessmertnaia VS, Galil-Ogly GA, Samoilo MV. Sygmoid endometriosis. *Arkh Patol.* 2005;67:43.
55. Lin YH, Kuo LJ, Chuang AY, Cheng TI, Hung CF. Extrapelvic endometriosis complicated with colonic obstruction. *J Chin Med Assoc.* 2006;69:47-50.
56. Jones KD, Owen E, Berresford A, Sutton C. Endometrial adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid colon. *Gynecol Oncol.* 2002;86:220-2.
57. Cho HY, Kim MK, Cho SJ, Bae JW, Kim I. Endometrial stromal sarcoma of the sigmoid colon arising in endometriosis: A case report and review of the literature. *J. Korean Med Sci.* 2002;17:412-4.
58. Hoang CD, Boettcher AK, Jessurun J, Pambuccian SE, Bullard KM. An unusual rectosigmoid mass: Endometrioid adenocarcinoma arising in colonic endometriosis: Case report and literature review. *Am Surg.* 2005;71:694-7.
59. Leng J, Lang J, Guo L, Li H, Liu Z. Carcinosarcoma arising from atypical endometriosis in a cesarean scar. *Int J Gynecol Câncer.* 2006;16:432-5.
60. Falco M, Ragusa M, Oliva G, Miranda A, Parmeggiani D, Sperlongano P, et a. Endometriosi esterna: Patologia di esclusivo interesse ginecologico? Il punto di vista del chirurgo generale. *G Chir.* 2007;28:83-92.
61. Kawate S, Takeyoshi I, Ikota H, Numaga Y, Sunose Y, Morishita Y. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis of the mesenterium of the sigmoid colon. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:154-7.
62. Rojas-Cartagena C, Appleyard CB, Santiago OI, Flores I. Experimental intestinal endometriosis is characterized by increased levels of soluble TNFRSF1b and downregulation of Transf1a and Trnrsf1b gene expression. *Biol Reprod.* 2005;73:1211-8.
63. Lorente R, Palacios A, Bravo F, Lopez FJ, Bouhmidí A, Huertas C, et al. Endometriosis de rectosigma com afecti3n de los ganglios linfáticos. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:23-5.
64. Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol.* 2006; 101:331-41.

Artigo recebido: 31/10/08
 Aceito para publicação: 29/03/09
