

UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL

GEORGE CISNEIRO NEGROMONTE FILHO

TUMORES METASTÁTICOS NOS LÍQUIDOS CAVITÁRIOS

RECIFE
2011

GEORGE CISNEIRO NEGROMONTE FILHO

TUMORES METASTÁTICOS NOS LÍQUIDOS CAVITÁRIOS

Monografia apresentada à Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação LatoSensu em Citologia Clínica

Orientador: Prof. M.Sc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE
2011

GEORGE CISNEIRO NEGROMONTE FILHO

TUMORES METASTÁTICOS NOS LÍQUIDOS CAVITÁRIOS

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica

Recife, 15 de março de 2011.

EXAMINADOR(ES):

Nome: _____

Titulação: _____

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

A Deus por permitir a minha existência e ter me guiado no caminho da sabedoria.

Aos meus pais, pelo apoio e incentivo durante todo o curso e ao longo da minha existência.

Ao professor Gustavo Dimech que orientou esta monografia.

Ao professor Alexandro Onofre, que ao passar um trabalho com este título durante a disciplina de líquidos cavitários, levou ao aprofundamento do mesmo e transformação em monografia.

Ao coordenador e demais professores do curso de Especialização Citologia Clínica pelos ensinamentos, promovendo minha atualização e aos demais funcionários.

A todos que, mesmo não citados se propuseram a ajudar na realização desta monografia.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Secção sagital do pericárdio
- Figura 2 - Cavidades pleurais
- Figura 3 - Corte sagital de abdome e pelve
- Figura 4 - Caminhos do fluxo do líquido intraperitoneal
- Figura 5 - Corte histológico da membrana peritoneal
- Figura 6 - Processo de formação e reabsorção normal do fluido pleural
- Figura 7 - Cascata metastática
- Figura 8 – Processamento dos fluidos biológicos para análise citológica
- Figura 9 - Célula mesotelial
- Figura 10- Células mesoteliais reativas
- Figura 11- Mesotelioma maligno
- Figura 12 - Algoritmo para avaliação de uma “segunda população celular”
- Figura 13 – Carcinoma ductal da mama em derrame pleural
- Figura 14 - Carcinoma lobular da mama em derrame pleural
- Figura 15 - Adenocarcinoma do pulmão
- Figura 16 - Carcinoma de células pequenas do pulmão
- Figura 17 - Carcinoma escamoso do pulmão em fluido pleural
- Figura 18 - Adenocarcinoma seroso papilar do ovário
- Figura 19 - Adenocarcinoma seroso papilar do ovário, lavado peritoneal
- Figura 20 - Adenocarcinoma mucinoso do ovário

- Figura 21 - Pseudomixoma peritoneal
- Figura 22 - Adenocarcinoma do endométrio em líquido ascítico
- Figura 23 - Metástase de carcinoma do endométrio em fluido pleural
- Figura 24 - Carcinoma epidermóide não queratinizante da cérvix uterina
- Figura 25 - Carcinoma escamoso da cérvix uterina em fluido pericárdico
- Figura 26 - Carcinoma epidermóide metastático da laringe
- Figura 27- Metástase de adenocarcinoma do colón
- Figura 28 - Adenocarcinoma colorretal
- Figura 29 - Adenocarcinoma gástrico
- Figura 30 – Adenocarcinoma gástrico
- Figura 31- Hepatocarcinoma
- Figura 32- Carcinoma papilar da tireóide em derrame pleural
- Figura 33- Carcinoma renal em uma efusão, tipo de células claras
- Figura 34 - Carcinoma de células renais, tipo papilar, em uma efusão
- Figura 35- Linfoma Não-Hodgkin
- Figura 36- Linfoma Linfoblástico
- Figura 37- Doença de Hodgkin em derrame pleural. Célula de Red-Sternberg
- Figura 38- Linfoma de Hodgkin (fluido pleural)
- Figura 39 - Mieloma Múltiplo
- Figura 40- Leucemia Mielóide Aguda em derrame pleural
- Figura 41- Leucemia Linfóide Crônica em derrame pleural
- Figura 42- Melanoma
- Figura 43- Melanoma metastático em fluido peritoneal

Figura 44- Adenocarcinoma Prostático

Figura 45- Leimiossarcoma em efusão pleural

Figura 46- Lipossarcoma em efusão

Figura 47 - Exemplos de “pequenas células tumorais azuis” em efusões pediátricas

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Tipos de efusões
- Tabela 2 - Tumores metastáticos de maior incidência segundo idade e sexo
- Tabela 3 - Diferenças entre hiperplasia e mesotelioma
- Tabela 4 - Diferenças entre mesotelioma e tumor metastático
- Tabela 5 - Avaliação citológica comparativa entre mesotelioma e adenocarcinoma
- Tabela 6 - Características celulares úteis na identificação de células malignas metastáticas em efusões
- Tabela 7 - Achados citomorfológicos sugestivos de sítios primários de metástase em efusões
- Tabela 8 - Marcadores imohistoquímicos/imunocitoquímicos utilizados em amostras de derrames malignos
- Tabela 9 - Achados citológicos de sarcoma em fluidos de acordo com o tipo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgNOR-	Regiões organizadoras do nucléolo
B72.3-	Anticorpo contra glicoproteína TAG-72
BerEP4-	Anti-human epithelial antigen
BG-8-	Anticorpo contra o grupo sanguíneo de Lewis
CA 125-	Cancer antigen 125
CA 19-9-	Cancer antigen 19-9
CD 19-	Cluster of differentiation antigen 19
CD10-	Cluster of differentiation antigen 10
CD15-	Cluster of differentiation antigen 15 (Leu-M1)
CD20-	Cluster of differentiation antigen 20
CD23-	Cluster of differentiation antigen 23
CD5-	Cluster of differentiation antigen 5
CEA-	Antígeno carcinoembriogênico
CK20-	Citoqueratina 20
CK7-	Citoqueratina 7
CXCR4-	Chemokine receptor tipo 4
CXCR4-	Chemokine receptor tipo 7
ELAM-1-	Endothelium leukocyte adhesion molecule 1
EMA-	Antígeno da membrana epitelial
EMA-	Epithelial membrane antigen
ER-	Receptor de estrogênio

FGF-	Fator de crescimento de fibroblastos
HMB45-	Anticorpo contra antígeno citoplasmático melanocítico melanossomal específico
HMBE-	Mesothelial cell antigen
INCA-	Instituto Nacional do Câncer
Leu-M1-	Cluster of differentiation antigen 15
MART 1-	Melanoma antigen recognized by T-cells 1
MOC-31-	Epithelial specific antigen
N/C-	Relação núcleo:citoplasma
PDGF-	Fator de crescimento de plaquetas
PR-	Receptor de Progesterona
PSA-	Antígeno Prostático específico
PSAP-	Prostate-specific acid phosphatase
S-100-	Anticorpo policlonal contra células melanocíticas
TTF-1-	Thyroid transcription factor -1
VEGF-	Fator de crescimento endotelial vascular
WT-1-	Anticorpo do tumor de Wilms'

RESUMO

O processo metastático é o evento final de muitas neoplasias malignas. As células neoplásicas podem se implantar, desde que exista condições adequadas, em qualquer tecido ou órgão do corpo. Entre os locais que frequentemente são acometidos por metástases são as cavidades corporais. As três maiores cavidades corporais do corpo são a peritoneal, a pericárdica e as duas cavidades pleurais. Em condições normais estas cavidades são preenchidas por uma pequena quantidade de líquido que são os líquidos biológicos. Quando ocorre um aumento na quantidade destes líquidos estamos diante de um processo denominado efusão. As efusões podem ser benignas ou malignas. A grande maioria das efusões malignas tem origem de um câncer metastático, pois, o tumor primário das cavidades corporais, o mesotelioma é raro. Este trabalho teve o objetivo de descrever os principais tumores metastáticos encontrados nestas cavidades, o mecanismo de metástase para estas cavidades e as características morfológicas das células malignas. Foi realizado um levantamento bibliográfico. Os derrames serosos podem apresentar células neoplásicas de diversos sítios do organismo e sua disseminação acontece, classicamente pelas vias linfáticas e hematogênia. Grande parte dos tumores que acometem as cavidades corporais são os adenocarcinomas, seguido pelos carcinoma de pequenas células, carcinomas pobremente diferenciados e carcinoma escamoso. Tumores de várias origens podem ser encontrados em uma efusão maligna, entre eles destacamos os seguintes cânceres: mama, pulmão, ovário, tireóide, trato gastrointestinal, sarcomas, leucemias, linfomas, etc. A presença de um derrame cavitário maligno representa o estágio final de muitos cânceres porém, às vezes assumem um caráter de diagnóstico, quando verificamos que alguns tipos de câncer são detectados nas cavidades antes do sítio primário ser detectado. Assim um diagnóstico correto, que envolve além da análise citomorfológica, mas também imunocitoquímica, citogenética e até a biologia molecular; é imprescindível frente a uma efusão maligna.

Palavras Chave: Neoplasias/complicações, metástase neoplásica, invasividade neoplásica.

ABSTRACT

The metastatic process is the final event of many malignancies. The neoplastic cells can be implanted, provided that appropriate conditions in any tissue or organ. Among the sites that are frequently affected by metastasis are the body cavities. The three major body cavities of the body are the peritoneum, the pericardium and both pleural cavities. Under normal conditions, these cavities are filled with a small amount of liquid which are biological fluids. When there is an increase in the quantity of liquids we have a process called effusion. The effusions may be benign or malignant. The vast majority of malignant effusions originated from a metastatic cancer, because the primary tumor of the body cavities, mesothelioma is rare. This study aimed to describe the main metastatic tumors found in these cavities, the mechanism of metastasis to these cavities and the morphological characteristics of malignant cells. We conducted a survey. Spills serous neoplastic cells may have several sites in the organism and its dissemination occurs classically by lymphatic and hematogenous routes. Most tumors that involve the body cavities are adenocarcinomas, followed by small cell carcinoma, poorly differentiated carcinomas and squamous cell carcinoma. Tumors of various origins can be found in a malignant effusion, among them we highlight the following cancers: breast, lung, ovarian, thyroid, gastrointestinal tract, sarcomas, leukemias, lymphomas, etc.. The presence of a malignant effusion cavity represents the final stage of many cancers, however, sometimes assume the character of a diagnosis, when we found that some cancers are detected in the wells before the primary site is detected. Thus a correct diagnosis, which involves addition of cytomorphologic analysis, but immunohistochemistry, cytogenetics, and even molecular biology is essential before a malignant effusion

Key Words: Neoplasms/complications, neoplasm metastases, neoplasm invasiveness

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
1 – CAVIDADES CORPORAIS	19
2 – LÍQUIDOS CAVITÁRIOS	24
3 – TIPO DE EFUSÕES	27
4 – PATOGENIA DO DERRAME SEROSO MALIGNO	30
4.1 – O PROCESSO DE METÁSTASE.....	30
4.1.1 – Desprendimento de células.....	31
4.1.2 – Invasão do hospedeiro.....	31
4.1.3 – Disseminação vascular.....	32
4.1.4 – Resistência a resposta imune e a fatores físicos.....	32
4.1.5 – Chegada ao sítio hospedeiro.....	33
4.2 – DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASES NOS DERRAMES CAVITÁRIOS.....	34
5 – ETIOLOGIA DAS PRINCIPAIS EFUSÕES MALIGNAS	35
5.1 – ESPAÇO PLEURAL.....	35
5.2 – PERICÁRDIO.....	36
5.3 – ASCITE MALIGNA.....	36
5.4 – MESOTELIOMAS.....	37
6 – IDENTIFICAÇÃO CITOLÓGICA DAS EFUSÕES MALIGNAS	39
6.1 – PROCESSAMENTO DO LÍQUIDO.....	39
6.2 – CELULARIDADE DAS EFUSÕES.....	41
6.3 – ALTERAÇÕES CELULARES ENCONTRADAS NAS EFUSÕES MALIGNAS.....	48
6.4 – UTILIZAÇÃO DA IMUNOCITOQUÍMICA NOS DERRAMES MALIGNOS....	51
7 – PRINCIPAIS TIPOS DE CÂNCERES METASTÁTICOS ENCONTRADOS NOS DERRAMES CAVITÁRIOS	54
7.1 – CÂNCER DE MAMA.....	54
7.2 – CÂNCER DE PULMÃO.....	57
7.3 – CÂNCER DO OVÁRIO.....	60
7.4- CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO E CERVIX UTERINA.....	64
7.5 – CARCINOMA DO TRATO GASTROINTESTINAL.....	67
7.6 – CARCINOMA HEPATOCELULAR E PANCREÁTICO.....	70
7.7 – CARCINOMA DA TIREÓIDE.....	72
7.8 – CÂNCER DO SISTEMA URINÁRIO.....	73

7.9 – DESORDENS MALIGNA DOS TECIDO HEMATOPOIÉTICOS E LINFÓIDE.	74
7.10 – MELANOMAS MALIGNOS.....	80
7.11 – CÂNCER DE PRÓSTATA.....	81
7.12 – SARCOMAS.....	83
7.13 – EFUSÕES MALIGNAS EM CRIANÇAS.....	86
7.14 – METÁSTASES MALIGNAS RARAS.....	87
CONCLUSÃO.....	88
REFERENCIAS.....	89

INTRODUÇÃO

Robbins & Cotram, 2010, definem metástase como implantes tumorais descontínuos com o tumor primário, assinalando de forma inequívoca um tumor como maligno e que a invasividade destes tumores permite que eles penetrem nos vasos sanguíneos, linfáticos e cavidades corpóreas, provendo a oportunidade para a disseminação.

As maiores cavidades corpóreas do organismo são: a cavidade peritoneal, a cavidade pericárdica e as duas cavidades pleurais. No interior destas cavidades, existem líquidos corpóreos ou líquidos biológicos.

Os fluidos corporais são diversos, variando sua aparência física, propriedades, tipos de células e contagem celulares; e em geral, os estudos destes líquidos são muito úteis para avaliar processos inflamatórios, malignos e hemorrágicos (Mundt & Shanahan, 2011). Ainda segundo Mundt & Shanahan, 2011, os fluídos corporais podem ser divididos em várias categorias como o fluído cérebro espinhal; fluidos serosos de cavidades revestidas por membranas serosas (pericárdica, pleural e peritoneal); fluido sinovial, seminal, secreções vaginais, secreções respiratórias, fluidos amniótico, urina e outros fluidos não cobertos nesta lista.

Os fluidos encontrados nas cavidades serosas são chamados líquidos cavitários ou líquidos serosos. Segundo Cibas, 2009, normalmente, contêm apenas uma pequena quantidade de líquido, suficiente para lubrificar as adjacentes superfícies que se movem umas sobre as outras como o resultado dos movimentos de respiração, batimentos cardíacos, e o peristaltismo intestinal. Em certos estados patológicos uma quantidade maior de líquido se acumula e estamos diante de um derrame ou efusão. Derrames são classificados clinicamente como transudativo ou exsudativo. Transudatos surgem como o resultado de um desequilíbrio das pressões hidrostática e oncótica. Já o exsudato surge principalmente de uma injúria do mesotélio.

Quando se estuda um líquido seroso podemos encontrar os seguintes processos patológicos: processo inflamatório simples, processo inflamatório com mesotélio reativo, hiperplasia do mesotélio, tumor primário das cavidades (mesotelioma) e derrame maligno de origem metastática (Costa e De Agostim, 2003).

Os tumores primitivos do mesotélio são os mesoteliomas e ocorrem em pessoas expostas às fibras de asbesto e ao tabaco ou, mais raramente, em pessoas sem fator de risco

identificável e estes tumores podem surgir muitos anos após cessar a exposição ao asbesto, o que pode tornar a identificação desse fator muito difícil (Prolla & Diehl, 1998).

Qualquer neoplasia maligna, como os raros tumores do sistema nervoso central, pode envolver uma cavidade serosa e se manifestar como uma efusão maligna (Shidham & Atkison, 2007).

Ulmann, 1962, em seu artigo sobre diagnóstico e tratamento de efusões neoplásicas afirma que o aparecimento das mesmas podem ser insidiosas ou súbitas e faz um bravo relato sobre a apresentação clínica dos mesmos: pleurite, dor, dispnéia, tosse e febre geralmente ocorrem nos derrames pleurais; dor no peito, fraqueza e sinais e sintomas de tamponamento cardíaco acontecem nos derrames pericárdicos e na ascite a história clínica é geralmente vaga aparecendo inchaço, plenitude, indigestão e edema nos membros inferiores.

Vários recursos estão disponíveis para o diagnóstico dos derrames cavitários. Segundo Bammann, 2001 estes incluem desde a anamnese e o exame físico até exames radiológicos complementares como a radiografia simples, a ultra-sonografia, ecocardiograma e tomografia computadorizada.

Ainda segundo Bammann, 2001 nos casos que a etiologia é desconhecida ou duvidosa, bem como diante da possibilidade de haver infecção ativa acometendo aquela cavidade, torna-se necessário realizar a punção do derrame com a finalidade de submetê-lo à análise bioquímica, às técnicas de citopatologia e à investigação microbiológica.

Apesar de um derrame seroso poder ser removido no momento de uma cirurgia exploratória, ele é normalmente obtido através de uma punção sob efeito de anestesia local da parede do corpo para dentro da cavidade do fluido. Assim os líquidos podem ser obtidos por paracentese abdominal (obtenção do líquido peritoneal), pericardiocentese (obtenção do líquido pericárdico) e toracentese (obtenção do líquido pleural). As efusões peritoneais também podem ser obtidas por lavagens com soro fisiológico (Naylor, 2008). Apesar de estas punções serem procedimentos relativamente simples e que requerem poucos recursos técnicos ou matérias especiais, Bammann, 2001, destaca que as mesmas não são isentas de riscos iatrogênicos graves, sendo as principais complicações os sangramentos e as lesões traumáticas dos pulmões, do coração ou de vísceras abdominais.

Bammann, 2001, destaca que o tratamento dos derrames serosos visa basicamente apressar o alívio sintomático de suas repercussões clínicas, prevenir complicações tardias provocadas pelo acúmulo de líquidos nas serosas e melhorar as doenças sistêmicas de base. Ulmann, 1962, destaca vários métodos que podem ser utilizados para o tratamento da efusões neoplásicas: radioterapia, uso de radiosótopos, agentes alquilante, corticóides e outros.

Barmmann, 2001, afirma que o primeiro passo a ser tomado, frente a um derrame maligno, é identificar a lesão primária porque determinando-se o tipo citológico ou histológico é que o será decidido o protocolo de tratamento. Ainda segundo Barmmam, 2001, a quimioterapia sistêmica pode ser útil em alguns tipos de câncer, porém o tratamento local acaba sendo mais eficiente. As opções incluem punções repetidas para o esvaziamento do derrame, drenos, instalação tópica de agentes esclerosantes ou quimioterápicos, *shunts* (pleuroperitoneais, pericardiopleurais, pericardioperitoneais e peritoneovenosos) e a ressecção cirúrgica total ou parcial da pleura ou pericárdio.

A primeira referência de células cancerosas em um fluido corporal pode ter acontecido em 1867 por Lucke e Kiebs, que observaram linfócitos e células redondas, maiores, claras e com núcleos grandes em líquido ascítico. Porém a primeira descrição autenticada foi em 1882, com a publicação de Quincke de uma descrição detalhada de células cancerosas do ovário e dos pulmões em líquidos ascítico e pleurais respectivamente. Quincke enfatizou que no passado muita pouca atenção foi dada para as células encontradas nos fluídos corporais e sugeriu que em um estudo as células podem fornecer informações de grande valor diagnóstico, não apenas de líquidos relacionados com câncer, mas também com efusões inflamatórias. Em 1882 Ehrlich introduziu novos métodos de fixação e coloração. Células em divisão foram vistas por Rieder em 1895 no fluido peritoneal de uma mulher com sarcoma. Em 1897 Wartin reportou o encontro de células fusiformes (*spindle-shaped*) no fluido pleural de uma paciente com hemangiossarcoma envolvendo a pleura. Beneke, em 1899 descreveu célula de melanoma em fluido ascítico e o encontro de células de carcinoma do esôfago no líquido pleural. Quensel publicou, em 1928 um trabalho bastante detalhado sobre células presentes em transudatos e exudatos. (Reagan, 1960).

Entre os anos de 1940 e 1950, Papanicolaou, com co-autores, publicou uma série de artigos sobre a aplicação de técnicas citológicas para o diagnóstico do câncer de vários órgãos (Koss, 2006) Quando publicou seu *Atlas of Exfoliative Cytology* em 1954, estava claro que a técnica citológica poderia ser empregada em qualquer parte do corpo, este atlas foi considerado a bíblia da citologia e fornece referências importantes, juntamente com o livro de Graham (1950) e de Koss (1961) sobre os derrames cavitários. (De May 2005; Bibbo, 2001).

Atualmente o estudo dos líquidos corpóreos, além da citologia, é suplementado com emprego da citoquímica, da imunocitologia, bioquímica, bacteriologia, citogenética e da biologia molecular (Koss, 2006).

Cibas 2009, afirma que a citologia é mais sensível que a biópsia cega para detecção da malignidade serosa (71% versus 45%) e explica que isto se deve, presumivelmente porque o

fluido fornece uma amostra mais representativa. Segundo os mesmos, a taxa de detecção do câncer pela citologia é aumentada de 2 a 38 % quando múltiplas amostras são examinadas.

Shidhan & Falzon, 2010 destacam que a citologia positiva para malignidade em líquidos de um derrame tem um significado sinistro e relatam um taxa de falso-positivo em torno de 0,5% e uma taxa de falso-negativo em torno de 30 %. Já Cibas & Ductman, 2009, relatam um taxa de falso-positivo menor que 1% e que a sensibilidade da citologia para o diagnóstico das efusões malignas varia de 58 a 71%. Shidham & Atkinson, 2007 destacam que os casos falso-negativos não são devidos apenas por erros de interpretação e que células malignas podem não ser identificadas em 5 % dos casos. Longatto Filho *et al*, 1998, ao estudar a sensibilidade do método citológico para o estudo dos derrames cavitários concluiu que a citologia apresenta uma alta capacidade resolutive para neoplasias malignas que, quando diagnosticadas representam um resultado verdadeiro, porém possui uma baixa sensibilidade.

Koss, 2006, afirma que as técnicas citológicas são universalmente reconhecidas como uma importante ferramenta diagnóstica no reconhecimento de tumores malignos em efusões e que o diagnóstico de câncer nos fluidos pleurais, fluido pericárdico e no fluido peritoneal é de capital importância para o paciente e para o médico assistente ou cirurgião. Portanto o citologista tem duas responsabilidades principais: identificar com precisão as células cancerosas, identificar o tipo de tumor e ainda, se possível o local de primário de origem.

Este estudo tem por objetivo relatar os principais tipos de tumores metastáticos que ocorrem em líquidos cavitários, descrevendo o processo metastático e a fisiopatologia das principais efusões malignas, assim como as características citológicas das células metastáticas encontradas nos derrames cavitários.

1 CAVIDADES CORPORAIS

No interior do corpo humano existem cavidades que são compostas por uma fina membrana, referidas como membranas serosas ou serosas. A camada da membrana que fica em contato com os órgãos internos é conhecida como membrana visceral. Esta camada visceral estende-se para o exterior desta cavidade onde é formada a camada parietal. As membranas parietais e viscerais estão em continuidade uma com a outra e formam uma cavidade fechada que não entra em contato com o exterior. As três cavidades do corpo (pleural, pericárdica e peritoneal) possuem uma origem embrionária em comum, que é a origem mesodérmica (Koss, 2006).

O coração está contido em um saco fibrosseroso denominado pericárdio que ocupa o mediastino médio e apresenta-se constituído por uma membrana fibrosa, denominada pericárdio fibroso, e por uma lâmina serosa, ou pericárdio seroso (Liberti, 2001; O’Rahilly, 1985). O pericárdio seroso é um saco fechado, cuja camada parietal reveste a face interna do pericárdio fibroso e se reflete sobre o coração como uma camada visceral, ou epicárdio; e, este espaço potencial entre as camadas visceral e parietal é a cavidade pericárdica (Figura 1) (O’Rahilly, 1985).

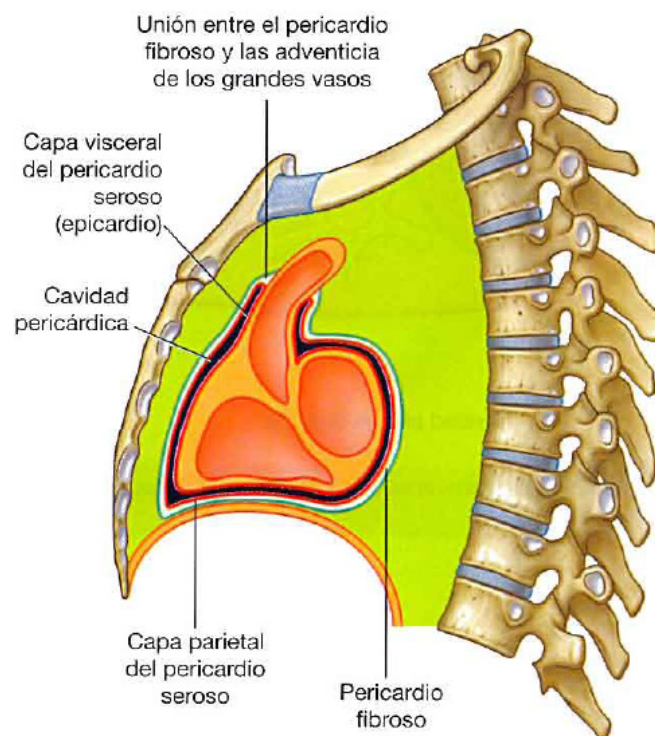


Figura 1 – Secção sagital do pericárdio.
Fonte: DRAKE, R. L. *et al.* (2005, p.154).

A pleura é a membrana serosa de dupla camada, presente no tórax. A pleura que reveste a parede torácica e o diafragma é denominada de pleura parietal, esta apresenta partes diafragmáticas (cobre o diafragma), mediastinal (cobre o mediastino), costal (relacionada com as costelas e espaços intercostais) e uma cúpula pleural (também chamada de pleura cervical que é camada em forma de cúpula que reveste a extensão cervical da cavidade pleural). A parte da pleura que recobre a superfície dos pulmões, penetrando nas fissuras entre os lobos pulmonares é a pleura visceral. A cavidade pleural é o espaço potencial encerrado entre as pleuras visceral e parietal (Figura 2) (Drake *et al*, 2005).

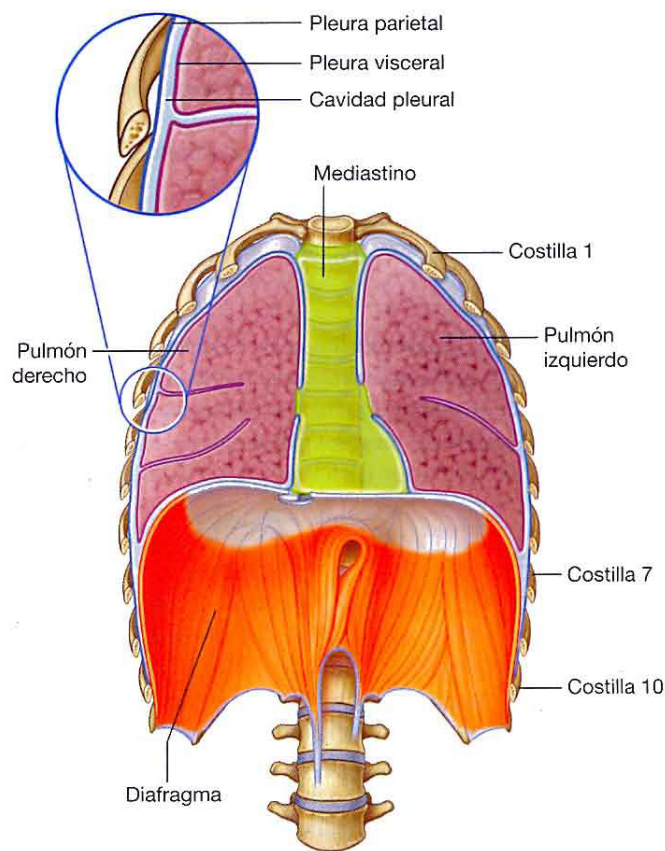


Figura 2– Cavidades Pleurais
 Fonte: DRAKE, R.L. *et al.* (2005,p.136)

A cavidade abdominal é limitada pelo peritônio, que consiste de um epitélio com uma camada celular única (o mesotélio) juntamente com sua camada de tecido conectivo de suporte (Drake *et al*, 2005). A cavidade peritoneal é completamente fechada no homem, enquanto que, na mulher, ela se comunica com as tubas uterinas e daí, indiretamente, com o exterior do corpo (O’Rahilly, 1985). O peritônio parietal é a camada que reveste as paredes ou forma as pregas que as unem às vísceras; o peritônio visceral reveste os diversos órgãos e

pode estar de tal forma aderida à superfície externa dos mesmos, que pode parecer uma camada constituinte do que uma membrana (Liberto, 2001).

As vísceras abdominais ou são suspensas na cavidade peritoneal por dobras do peritônio (mesentério, mesacólon transverso e mesacólon sigmóide) e são chamados de órgãos intraperitoneais; ou estão fora da cavidade peritoneal, chamados de retroperitoneais, contando com uma superfície ou parte de uma superfície recoberta pelo peritônio. A cavidade peritoneal é subdividida, ainda em um saco maior e bolsa omental (saco menor). O primeiro conta como a maior parte do espaço na cavidade peritoneal, começando superiormente ao diafragma e continuando-se inferiormente para o interior da cavidade pélvica; enquanto que o segundo é uma subdivisão menor da cavidade peritoneal posterior ao estômago e fígado, sendo contínua com o saco maior, através de uma abertura, o forame omental (Drake *et al*, 2005).

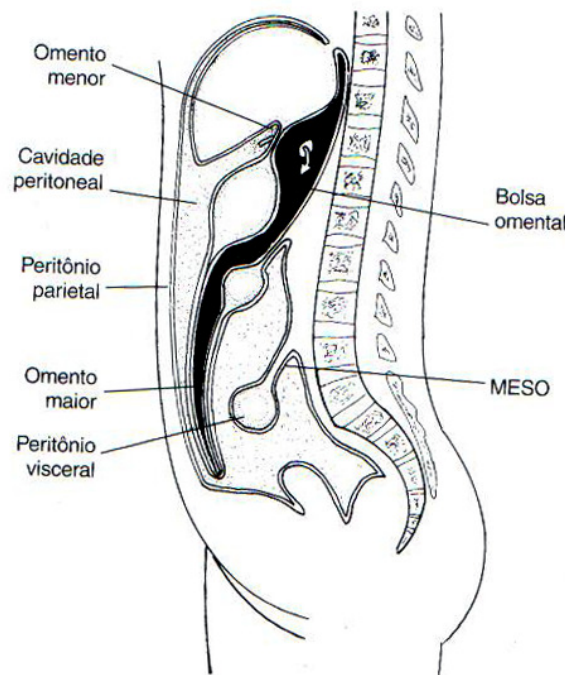


Figura 3- Corte sagital do abdome e da pelva. Esquema evidenciando as camadas do peritônio, bem como suas diversas pregas
 Fonte: LIBERTI, Edson, (2001, p.3).

Drake *et al*, 2005, destaca que um pequeno volume de fluido peritoneal dentro da cavidade peritoneal lubrifica o movimento das vísceras suspensas na cavidade peritoneal. Na Figura 4, retirada do trabalho de Levy *et al*, 2009, mostra os caminhos do fluxo do líquido intraperitoneal.

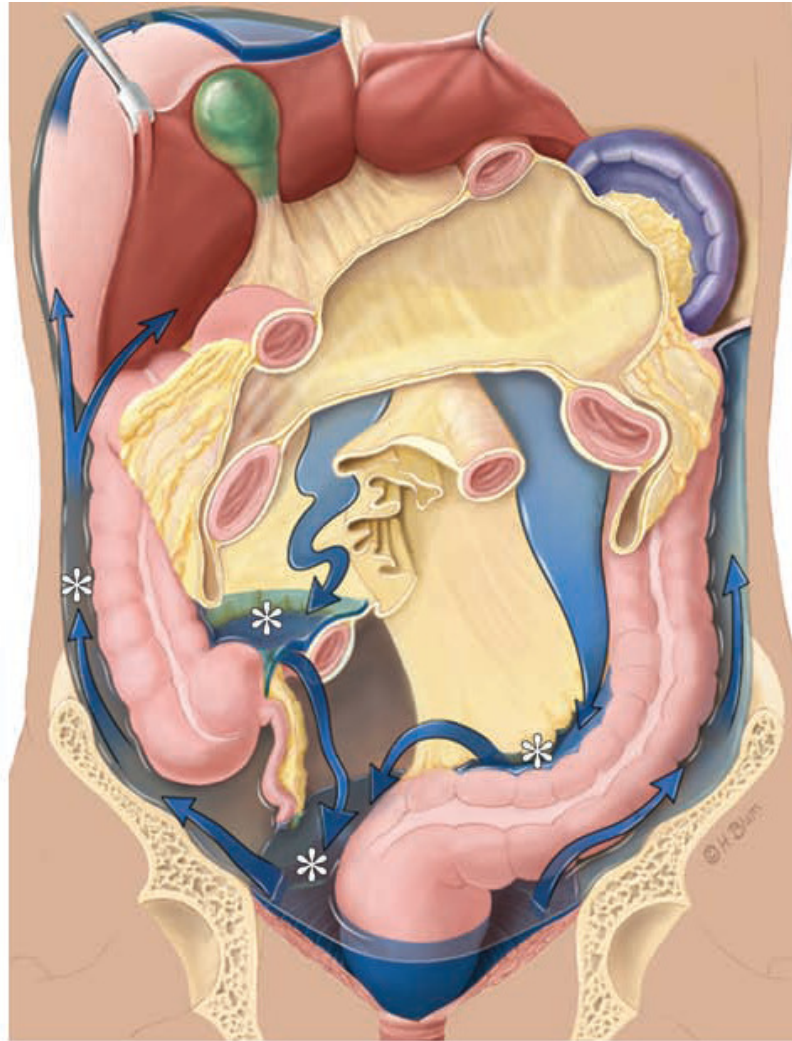


Figura 4 - Caminhos do fluxo do líquido intraperitoneal e predominante quatro locais (*) de estase de líquido ascítico no abdômen inferior.
 Fonte: Levy *et al.* (2009, p.349)

As membranas serosas são formadas por uma lâmina de tecido conjuntivo rico em fibras elásticas no qual se encontram vasos sanguíneos e linfáticos e um revestimento mesotelial voltados para a cavidade onde se encontra a serosa (Liberti, 2001). Segundo Koss, 2006 , este revestimento mesotelial é composto por uma fina camada de células planas: as células mesoteliais.

Subjacente a cada camada mesotelial existe uma fina camada de tecido conectivo com uma quantidade variável de tecido adiposo, pequenos vasos sanguíneos e linfáticos. Os vasos linfáticos comunicam-se com a superfície da membrana serosa, através de aberturas entre as células mesoteliais, que assegura uma continuidade entre o sistema linfático e as cavidade serosas. Os vasos linfáticos são um significativo componente do sistema de absorção de fluidos da cavidade serosa. Qualquer desequilíbrio na homeostase deste sistema resulta no acúmulo de líquidos e aparecimento de derrame (Shidham & Atkison, 2007). Na figura 5

podemos observar um corte histológico de uma membrana cavitária mostrando as células mesoteliais e o tecido conjuntivo.

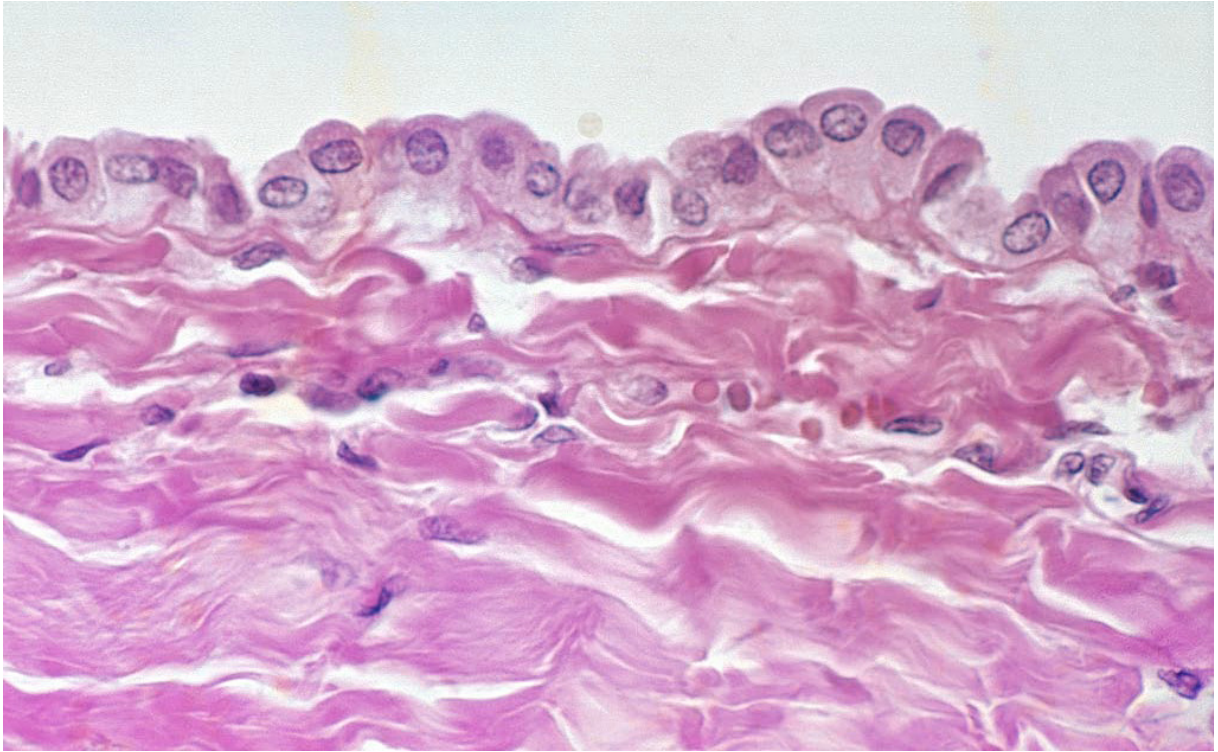


Figura 5 - Corte histológico da membrana peritoneal. Monocamada de células mesoteliais seguidas por tecido conjuntivo.

Fonte: NAYLOR, B. (2008, p.523).

2 LÍQUIDOS CAVITÁRIOS

Na ausência de doença, as camadas parietais e viscerais do mesotélio são separadas por uma fina camada de fluido lubrificante que facilita os movimentos de uma membrana contra a outra. A produção deste fluido é regulado pelas células mesoteliais (Koss, 2006).

O fluido produzido pelas células mesoteliais é um líquido claro e aquoso (Weinstein & Cibas, 2005). Liberti, 2001, afirma que este líquido é semelhante ao soro, por isso, estas cavidades são denominadas cavidades serosas.

Em estado normal, segundo Liberti, 2001, as cavidades serosas são espaços virtuais onde os dois folhetos estão em íntimo contato entre si, deslizando um sobre o outro nos diversos movimentos das vísceras e das paredes das cavidades onde se situam. A cavidade só se torna real quando ocorre um acúmulo de líquido ou gás entre os seus dois folhetos constituintes.

A quantidade de líquido existente nestas cavidades resulta de um equilíbrio dinâmico entre a sua formação e sua absorção. Os fatores que controlam a formação são a pressão hidrostática, a pressão oncótica e a permeabilidade capilar, enquanto que a reabsorção é realizada pelos vasos linfáticos, capilares e vênulas do tecido conjuntivo subjacente e as células mesoteliais (Weinstein & Cibas, 2005).

Segundo Tamsma *et al*, 2001, a dinâmica de fluidos nas cavidades é determinada pelas pressões hidrostática e oncótica, sendo regidas pela lei de Starling. Já Strasinger e Di Lorenzo, 2008, destacam que os fluidos serosos são formados como um ultrafiltrado do plasma, sem entrada de nenhum outro material formado pelas células da membrana e que a pequena quantidade de proteína filtrada é removida pelo sistema linfático.

Produção e reabsorção são sujeitas as pressões hidrostáticas e oncóticas dos capilares que se situam nas cavidades e da permeabilidade capilar. Em condições normais, a pressão coloidal provenientes das proteínas do soro é a mesma nos capilares existentes em ambos os lados da membrana. Portanto, a maior pressão hidrostática nos capilares sistêmicos do lado parietal favorece a produção de fluido através da membrana parietal e a sua reabsorção através da membrana visceral. Isto produz um intercâmbio contínuo de líquidos e mantém o volume normal de líquidos entre as membranas. Uma pequena diferença de pressão positiva entre os capilares viscerais e parietais cria um pequeno excesso de líquido que é reabsorvido pelos capilares linfáticos situados nas membranas. (Strasinger e Di Lorenzo, 2008).

Aumento da permeabilidade capilar, aumento da área de filtração, mudanças nas pressões hidráulica e da pressão oncótica ou uma combinação desses fatores pode ser

responsáveis pelo acúmulo de líquidos (Tamsma *et al*, 2001). Na figura 6 é demonstrada como acontece a formação e reabsorção do fluido pleural.

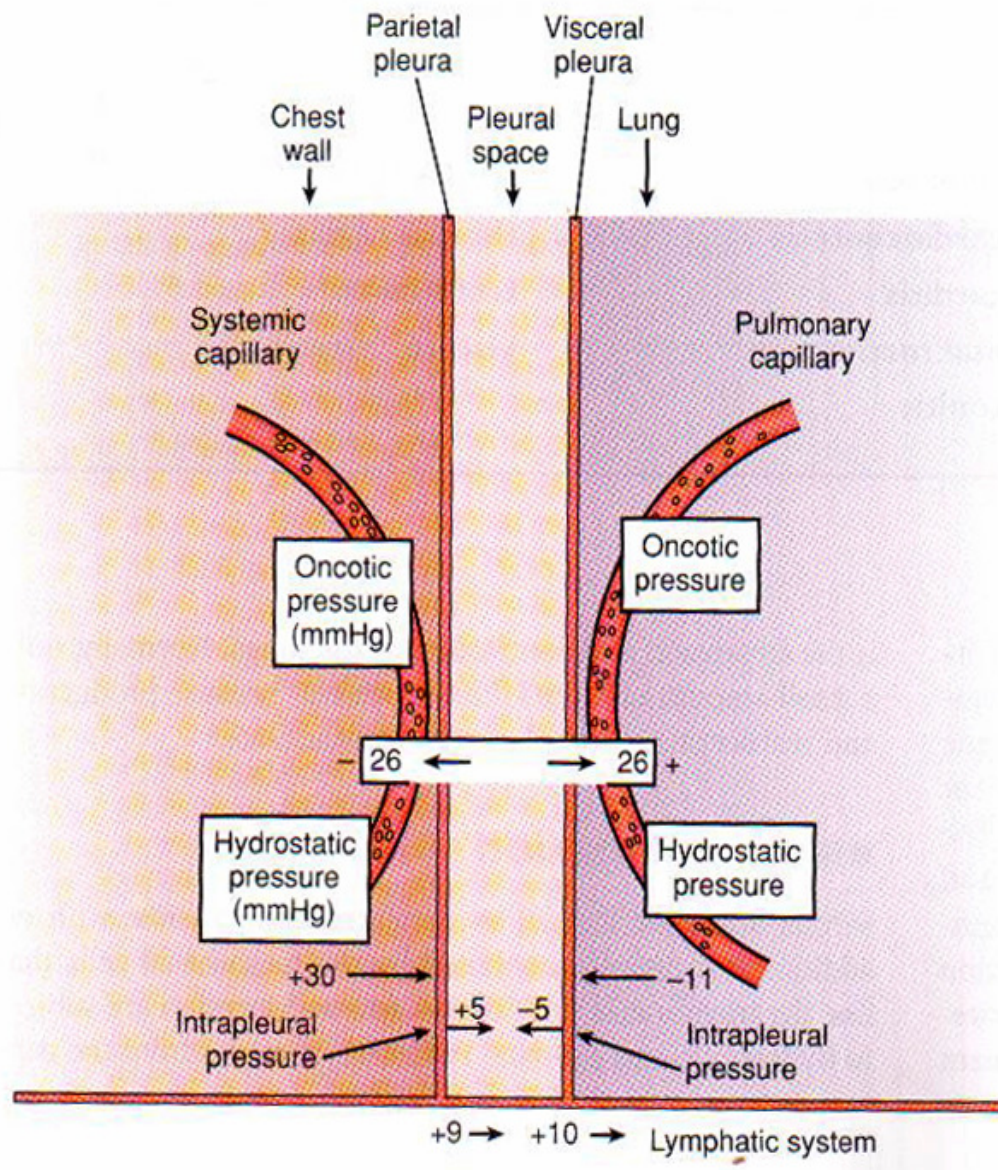


Figura 6 – Processo de formação e reabsorção normal do fluido pleural.
 Fonte: Strasinger, S.K. & Di Lorenzo, M.S. (2008, p.222).

Muitos processos patológicos alteram este delicado equilíbrio e determina a acumulação de líquido seroso, algo que se conhece como derrame. Os transtornos sistêmicos, como a insuficiência cardíaca congestiva, a insuficiência renal e a insuficiência hepática alteram a pressão hidrostática, a pressão oncótica ou ambas. As enfermidades autoimunes, como a Artrite Reumatóide e Lúpus Eritematoso Sistêmico, podem causar uma lesão direta da membrana serosa e dos seus vasos capilares e linfáticos. Os tumores malignos, infecções, infarto, os traumatismos, a radioterapia e quimioterapia também podem causar danos diretos nas membranas serosas (Weinstein & Cibas, 2005).

Koss, 2006, afirma que a mera presença de um fluído em qualquer uma das cavidades do corpo indica um processo patológico que é denominado de efusão. Gray & Kocjan, 2010, completam esta afirmação, para eles independentemente da composição celular presente, toda efusão é patológica.

Um espaço de 5 a 10 μm separa, em condições fisiológicas, a camada visceral da camada parietal das serosas, e este espaço pode ser ampliado na presença de uma efusão. A cavidade peritoneal pode acumular até 15-20 litros e cada cavidade pleural pode conter até 3 litros. Já a cavidade pericárdica não pode acumular mais de 0,6 litros, pois volume maior pode levar a tamponamento cardíaco e prejudicar a função do coração (Gray & Kocjan, 2010).

3 TIPOS DE EFUSÕES

Koss, 2006, divide as efusões em transudatos e exsudatos. Shidham & Falzon, 2010 afirmam que além de transudatos e exudatos pode existir outra forma de efusão: *chylous*. Segundo Mundt & Shanahan, 2011, *chylous* efusão é uma efusão que contém uma emulsão de linfa e quilomicrons, sendo um resultado de uma obstrução ou lesão nos vasos linfáticos, possuindo uma aparência leitosa

A identificação correta de um líquido de derrame como transudato ou exsudato fornecer subsídios para a posterior abordagem clínica e laboratorial do paciente (Rodrigues e Gomes, 2001). Quando se descobre um derrame a primeira avaliação é determinar se o mesmo é um transudato ou um exsudato e se for um exsudato qual a enfermidade que está envolvida na sua produção (Porcel-Pérez, 2002). O aspecto do líquido é importante, já que pode orientar sobre sua origem. Na tabela 1 estão descritas os principais tipos de efusões, com achados bioquímicos, citológicos e suas principais causas.

Tabela 1 – Tipo de Efusões.

	TRANSUDATO	EXSUDATO	CHYLOUS
Achados Bioquímicos	Acúmulo de fluido como um ultrafiltrado do plasma a) Proteínas totais < 3,0 g/dl b) Gravidade específica < 1,015 c) Relação Lactato desidrogenase fluido/ Lactato desidrogenase sérica < 0,6 d) Não Coagula	Associado com aumento da permeabilidade capilar levando ao extravasamento de um líquido rico em Proteínas a) Proteínas totais > 3,0 g/dl b) Gravidade específica > 1,015 c) Relação Lactato desidrogenase fluido/ Lactato desidrogenase sérica > 0,6 d) Pode coagular	Extravasamento de fluido linfático secundário a um trauma ou obstrução do ducto torácico causado por neoplasias malignas incluindo linfomas e carcinomas a) Fluido branco leitoso b) Preparações úmidas geralmente apresentam pequenas gotículas de gordura livre
Achados Citológicos	Esfregaços hipocelulares Principalmente células mesoteliais	Esfregaços hiper celulares Predominância de células inflamatória, células mesoteliais reativas com ou sem células malignas	Esfregaço rico em linfócitos e macrófagos carregados de lipídeos

Tabela 1 – Tipo de Efusões. “continuação”

Causas	1- Insuficiência cardíaca congestiva 2 - Atelectasia pulmonar 3- Síndrome Nefrótica 4- Efusões pós-parto 5- Diálise peritoneal 6- Obstrução da veia cava superior 7- Hipertensão portal secundária a cirrose, esquistossomose e neoplasias metastática no Fígado 8-Pós-operatório de cirurgia abdominal 9- Síndrome de Meig's 10- Doença renal crônica 11- Hipertensão da veia cava inferior 12- Distúrbios da coagulação e terapia Anticoagulante	1 - Neoplasias malignas 2- Infecções (incluindo pneumonia bacteriana, abscessos pulmonares, tuberculose, infecções fúngicas, doenças virais e parasitárias 3- Doenças do colágeno (incluindo Lupus Eritematoso sistêmico e pleurite reumatóide) 4- Embolismo/infarto pulmonar 5- Algumas doenças abdominais(pancreatite, abscesso subfêrnico, rutura esofágica, abscesso hepático 6- Radioterapia 7-Peritonite biliar 8-Trauma 9- Infarto do miocárdio e síndrome pós-infarto do miocárdio 10 - Dissecção da aorta 11- Ruptura cardíaca	1 -Câncer Metastático 2- Trauma 3- Câncer retroperitoneal e linfomas 4- Tuberculose 5- Anomalias linfática congênitas
--------	---	---	---

Fonte: Shidhan, V.B & Falzon, M. (2010,p.129).

Os transudatos aparecem como consequência de um transtorno circulatório, geral ou local, com as paredes vasculares intactas, como ocorre na insuficiência cardíaca congestiva, hipoproteinemias, cirrose, síndrome nefrótica, etc. São líquidos claros, transparentes ou pálidos, sem tendência a coagulação devido a um escasso conteúdo de proteína. A sua celularidade é baixa, com presença de células mesoteliais e leucócitos, sendo muito raro encontrar células neoplásicas. Os exsudatos aparecem quando existe uma alteração da parede vascular, geralmente de origem inflamatória. Sua coloração pode ser amarelada, hemorrágica ou de aspecto purulento. Possui uma alta celularidade que irá depender da natureza do processo (quadro inflamatório agudo, crônico específico, crônico inespecífico ou neoplásico) (Costa & De Agustin, 2003).

Para Shidham & Falzon, 2010, a divisão das efusões em transudatos, exsudatos e *chylous* é apenas patofisiológica e quando referem-se ao diagnóstico citopatológico as efusões podem ser reativas (secundárias as condições como doenças do colágeno, distúrbios do sistema circulatório, trauma, inflamações e infecções) ou malignas (isto é, positiva para células malignas) e que apesar dos derrames transudativos normalmente não requerem avaliação diagnóstica para células malignas, derrames exsudativos geralmente precisam avaliação citológico para determinar a sua causa.

Efusões malignas, que atingem as cavidades oriundas do sangue ou vasos linfáticos, é um problema comum em pacientes com câncer. Todos os tipos de câncer podem metastizar para alguma cavidade serosa do corpo e resultar em efusão maligna (Ulmann & Olopade, 1991).

As metástases são uma das causas mais frequentes de derrames pleurais e pericárdicos, assim como de ascite, depois da insuficiência cardíaca congestiva. Um diagnóstico da mesma em uma cavidade corporal pode condicionar a intensificação ou o abandono do tratamento (Weinstein & Cibas, 2005). Segundo Yamada *et al*, 1983, as efusões são consideradas o estágio terminal de muitas doenças malignas, muitos pacientes neste estágio raramente sobrevivem a um ano.

Segundo Costa & De Agustin, 2003, a celularidade maligna em um líquido obedece, na maioria das ocasiões a um processo metastático, e não a um tumor primário do mesotélio (mesotelioma) e que este líquido pode conter células malignas procedentes de qualquer um dos órgãos que estejam em contato com as cavidades. Assim, efusões malignas podem secundárias a câncer de mama, pulmão, trato gastrointestinal e trato geniturinário. Causas adicionais incluem linfomas/leucemias e outras neoplasias (Gray & Kocjan, 2010).

Há mais de um século que o diagnóstico de neoplasias pelo achado de alterações celulares em derrames cavitários vem sendo realizado, sendo um método de alta especificidade diagnóstica. Em muitas ocasiões identifica neoplasias, sugerindo o sítio primário, antes que o mesmo tenha sido detectado (Longatto Filho *et al*, 1999).

4 PATOGENIA DO DERRAME SEROSO MALIGNO

4.1 O PROCESSO DE METÁSTASE.

A invasão e metástase, segundo Robbins & Cotran, 2010, são as marcas registradas biológicas dos tumores malignos. As células neoplásicas progressivamente adquirem capacidade de metastatizar através de um processo lento, de múltiplos passos, chamado de cascata metastática (figura 7), que envolve alterações entre diferentes moléculas (Schmitt & Costa, 2001).

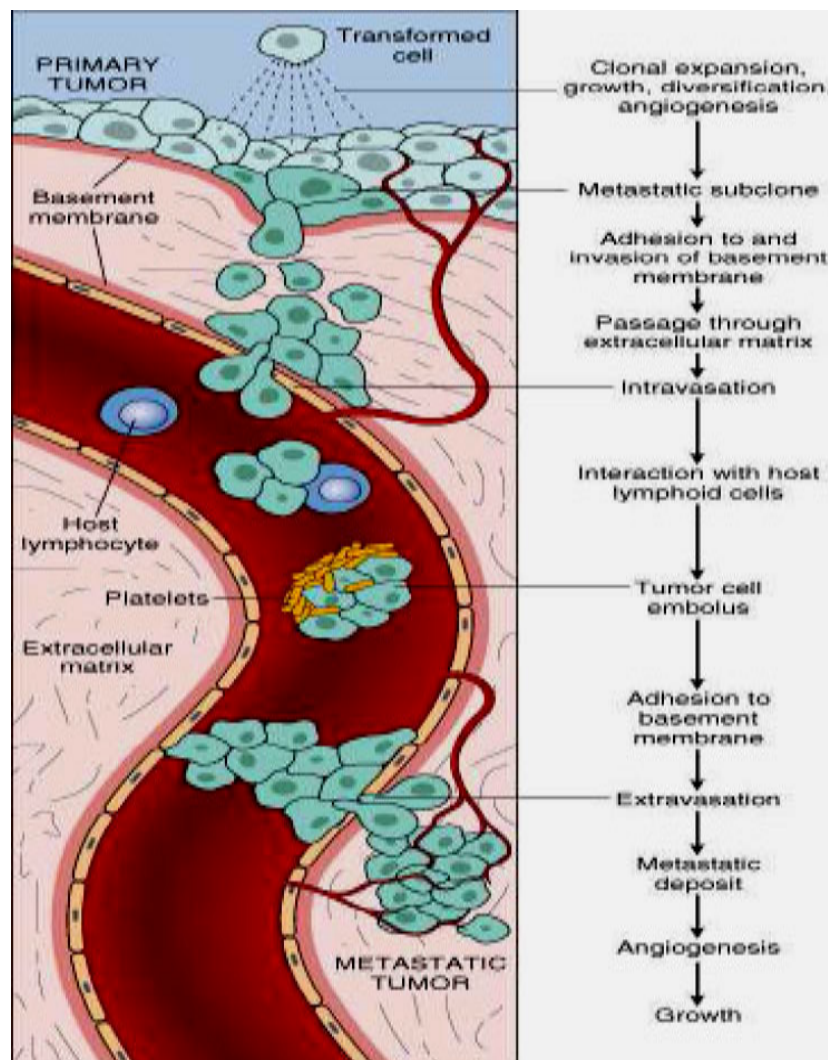


Figura 7 – Cascata Metastática

Fonte: ROBBINS & COTRAN. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7.ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA:Elsevier, (2010, p.354)

4.1.1 Desprendimento de Células

O primeiro passo da metástase é o desprendimento das células do tumor primário (Schmitt & Costa, 2001). A dissociação das células, uma da outra, é frequentemente uma consequência das alterações nas moléculas de adesão intercelular. As interações célula-célula são mediadas por uma família de proteínas transmembrana chamadas de caderinas. As E-caderinas medeiam as adesões homotípicas no tecido epitelial servindo assim para manter as células epiteliais em união e para transmitir sinais entre as células; intracelularmente, as E-caderinas são conectadas à β -catenina e à actina do citoesqueleto.

Em diversos tumores epiteliais, incluindo adenocarcinoma do cólon e de mama, há uma regulação diminuída da expressão da E-caderina. Provavelmente, essa diminuição da regulação reduz a capacidade das células de se aderirem uma as outras e facilita o seu desligamento do tumor primário e conseqüente avanço em direção aos tecidos circunjacentes (Robbins & Cotram, 2010). O grupo de Schmitt & Costa, 2001, demonstrou que mutações na E-caderina podem corresponder a base genotípica de alterações fenotípicas, observadas no câncer de estômago. Eles ainda ressaltam que o gene da E-caderina é considerado um gene supressor de tumor e cerca de 40 a 60% dos carcinomas lobulares de mama apresentam mutações neste gene e que diminuição da expressão da E-caderina está associada a maior metastatização.

4.1.2 Invasão do Tecido Hospedeiro

O segundo passo da cascata metastática é a invasão do tecido hospedeiro local. Uma hipótese de três passos tem sido proposta para esta invasão. O primeiro passo é a ligação entre a célula tumoral e a matriz extracelular, que é mediado por glicoproteínas específicas, como a laminina e fibronectina (Schmitt & Costa, 2001). Depois desta ligação as células tumorais passam a secretar enzimas proteolíticas, ou induzir as células estromais a elaborar proteases.

Muitas famílias de proteases diferentes, tais como as metaloproteinases, a catepsina D e o ativador do plasminogênio uroquinase, foram relacionadas à invasão por células tumorais. As metaloproteinases regulam a invasão tumoral através da remodelação de componentes insolúveis da membrana basal e da matriz intersticial, mas também através da liberação de fatores de crescimento secretados na matriz extracelular. O terceiro passo da invasão é a locomoção, impulsionando as células tumorais através da membrana basal degradada e das zonas de proteólise da matriz. Esta migração é um processo complexo que envolve muitas

famílias de receptores e proteínas de sinalização que eventualmente colidem no citoesqueleto de actina. As células devem se ligar à matriz na extremidade de avanço, soltar-se da matriz na extremidade final e contrair o citoesqueleto de actina para seguir adiante (Robbins & Cotram, 2010). Segundo Schmitt & Costa, 2001, a repetição cíclica destes três passos (adesão de célula tumoral a matriz, proteólise e locomoção) é responsável pela invasão contínua das células tumorais.

4.1.3 Disseminação Vascular

O terceiro passo da cascata metastática é a disseminação vascular. Após a invasão da matriz, as células malignas invadem as paredes vasculares e entram na circulação. A expressão de determinados antígenos de superfície, como Sialyl-Tn em carcinoma de mama, parece facilitar sua ligação com as moléculas de adesão do endotélio, como ELAM-1/E-selectina (Schmitt & Costa, 2001). Robbins & Cotram, 2010, relatam que dentro da circulação as células tumorais tendem a agregar-se formando massas. Estas adesões podem ser homotípicas ou heterotípicas. A formação de agregados plaqueta-tumor pode aumentar a sobrevivência da célula tumoral e sua capacidade de se implantar. Elas também podem se ligar e ativar os fatores de coagulação, resultando na formação de êmbolos.

4.1.4 Resistência a Resposta Imune e a Fatores Físicos

O quarto passo é escapar à resposta imune do hospedeiro e a outros fatores físicos no interior da circulação sistêmica. Os vasos sanguíneos são o caminho que possibilita a disseminação das células malignas para sítios a distância do tumor primário, entretanto somente uma em 10 mil células que penetram na circulação conseguem sobreviver. Inicialmente há uma grande probabilidade de a célula neoplásica ser destruída mecanicamente pelo fluxo sanguíneo. Na circulação elas entram em contato direto com as células *natural killer* que tem a capacidade de reconhecê-las como estranhas e destruí-las. Elas também podem escapar ao sistema imunológico revestindo-se de leucócitos do hospedeiro, fibrinas e plaquetas, como o fazem alguns parasitas (Schmitt & Costa, 2001).

As células tumorais circulantes podem ser detidas mecanicamente nos capilares e nas vênulas onde se fixam às células endoteliais. Essa aderência provoca retração do endotélio, expondo a membrana basal subjacente à qual se fixam as células tumorais e elas extravasam

para a matriz extracelular por mecanismos semelhantes àqueles responsáveis pela invasão local.

4.1.5 Chegada ao Sítio Hospedeiro

Ao encontrarem um local hospedeiro, estas células cancerosas extravasadas crescem em resposta a fatores de crescimento autócrinos e, possivelmente, locais, produzidos pelo tecido do hospedeiro e para crescer necessitam de um novo suprimento vascular (Rubin, 2006). Assim, de acordo com Schmitt & Costa, 2001, a célula tumoral passou pelos seguintes passos da cascata metastática: parada em um leito capilar de um órgão distante; extravasamento do leito capilar para o interstício e a invasão, indução da angiogênese e multiplicação no sítio de metástase.

Muitos tumores secretam fatores angiogênicos, que também podem ser produzidos pelas células endoteliais como pelas células da matriz, entre eles destacam-se: fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), etc. (Rubin, 2006). Entretanto, Schmitt & Costa, 2001, ressaltam que existem inibidores fisiológicos da angiogênese (trombospondina, angiostatina e endostatina) e que a quebra do equilíbrio entre estes fatores parece iniciar o fenômeno de angiogênese, estimulado pela hipóxia.

Segundo Robbins & Cotram, 2010, o sítio que as células tumorais circulantes deixam os capilares para formar depósitos secundários está relacionado, em parte à localização anatômica do tumor primário, com a maioria das metástases ocorrendo no primeiro leito capilar disponível para o tumor e que também existe um tropismo por um órgão-alvo (carcinoma prostático se dissemina preferencialmente para o ossos, carcinoma broncogênico tendem a envolver as supra-renais e o cérebro, etc). Este tropismo por estar relacionado aos seguintes mecanismos: as células tumorais podem ter moléculas de adesão cujos ligantes são expressos preferencialmente nas células endoteliais do órgão-alvo; liberação de alguns fatores quimioatraentes que recrutam células tumorais para o sítio (interação quimiocinas e receptores de quimiocinas CXCR4 e CCR7 presentes em células cancerosas de mama) e ambientes não permissivos para o crescimento de células tumorais (músculos esqueléticos que apesar de rica vascularização raramente são acometidos por metástases).

Rubin, 2006, afirma que o estabelecimento de uma colônia metastásica não significa que ela aumentará de tamanho. A colônia pode ficar quiescente, durante muitos anos, após o câncer primário ter sido removido. É a chamada *dormência tumoral*. De fato, segundo

Robbins & Cotram, 2010, este conceito, referindo-se a sobrevivência prolongada de micrometástase sem progressão, é bem descrito no melanoma e nos cânceres de mama e próstata. Schmitt & Costa, 2001, afirmam que esta quiescência, durante muitos anos é devido ao equilíbrio entre substâncias produtoras e inibidoras da angiogêneses.

4.2 DESENVOLVIMENTO DE METÁSTASES NOS DERRAMES CAVITÁRIOS

Nos derrames cavitários vários mecanismos tem sido postulados para o aparecimentos das mestástases. Em grande parte dos casos, após a chegada das células nos pequenos capilares do tecido submesotelial, há extravasamento para a matriz e migração das células. Algumas substâncias produzidas pelas células neoplásicas parecem ser capazes de induzir danos funcionais e estruturais nas células mesoteliais, rompendo a barreira pleural, pericárdica ou peritoneal e possibilitando o extravasamento para o interior destas cavidades. A produção de interleucinas pelas células tumorais também favorece a formação de efusões. A interleucina-6 é tóxica para células mesoteliais e sua produção aumentada em casos de carcinoma de mama está correlacionada com a progressão desta neoplasia e a com a frequência de metástases pelurais (Schmitt & Costa, 2001).

Vale ressaltar que nas cavidades serosas, muitas neoplasias disseminam-se por implantação direta das células tumorais. De acordo com Schmitt & Costa, 2001, os carcinomas de ovário disseminam-se no peritônio através de células que se destacam diretamente do tumor. Um dos primeiros passos para a invasão da cavidade serosa é a adesão entre as células tumorais e as células mesoteliais, mediada por determinadas moléculas presentes na superfície de ambas as células (interação entre CD44, expresso pelas células tumorais, e o ácido hialurônico, produzido pelas células mesoteliais; enteração entre β -integrina, expressa pelas célula tumorais, e moléculas da matriz extracelular, produzida pelas células mesoteliais).

5 ETIOLOGIA DAS PRINCIPAIS EFUSÕES MALIGNAS

É importante a determinação da etiologia de uma efusão serosa. Nem todas as efusões em pacientes com câncer ou linfoma são devidas a um processo neoplásico. Neoplasias primárias das cavidades serosas, os mesoteliomas, são raras em comparação com o envolvimento destas cavidades por câncer metastático (Ulmann, 1962). Aproximadamente 60% das neoplasias malignas relatadas em efusões são classificadas como adenocarcinomas; 30 % representam outras formas de câncer, e somente 10 % são sarcomas ou outros tipos de tumores malignos (Reagan, 1960).

Os derrames serosos podem apresentar células neoplásicas de diversos sítios do organismo e sua disseminação acontece, classicamente por três vias: transcavitária, linfática e hematogênica (Longatto Filho & Alves, 2001). Já descrevemos como as células metastáticas podem penetrar nestes espaços e no interior dos mesmos favorecer o acúmulo de líquidos.

5.1 ESPAÇO PLEURAL

Certos tipos de tumores estão associados com efusões pleurais malignas , entre eles em ordem de incidência segundo Ulmann & Olopade, 1991 estão: pulmão, mama, adenocarcinoma (de origem primária desconhecida), leucemias/linfomas, tumores do trato reprodutivo, tumores do trato gastrointestinal, tumores do trato geniturinário, tumores de origem primária desconhecida e outros.

O mecanismo principal fisiopatológico envolvido no acometimento do espaço pleural por líquidos são mudanças no equilíbrio nos fatores que governam o fluido entre as membrana, ou seja, mudanças nos fatores que governam a lei de Starling. Ulmann & Olopade, 1991, descrevem que estas mudanças podem ocorrer por vários caminhos: 1) implantação de células cancerosas na pleura levando ao aumento da permeabilidade capilar (causa mais comum de efusão maligna em pacientes com tumores sólidos como câncer de pulmão); 2) obstrução dos vasos linfáticos pleurais ou pulmonares impedindo a reabsorção dos fluidos (visto em linfomas e câncer de mama); 3) obstrução das veias pulmonares pelo tumor, causando aumento da pressão hidrostática capilar da pleura visceral (visto no câncer de pulmão); 4) células malignas necróticas podem ser lançadas no espaço pleural, aumentando assim a pressão osmótica, resultando em redução da reabsorção de líquidos pelos capilares viscerais (visto no câncer de mama e de pulmão); 5) obstrução e ruptura do ducto torácico podem produzir uma efusão (como é visto nos linfomas).

Existe uma estreita relação entre a infiltração carcinomatosa, em linfonodos mediastinais e a ocorrência de derrame pleural. Por outro lado, raramente há derrame quando a pleura é acometida por sarcoma, devido à característica ausência de metástases linfáticas; só quando a superfície mesotelial é atingida é que se poderão encontrar células neoplásicas malignas no derrame (Longatto Filho & Alves, 2001).

5.2 PERICÁRDIO

Metástases no pericárdio podem resultar de uma disseminação linfática ou hematogênea direta ou por invasão por um tumor primário adjacente. A drenagem linfática do coração é muito importante na patogênese de uma pericardite maligna. A maioria das efusões pericárdicas resultam de um bloqueio destes vasos linfáticos. Os tumores metastáticos que podem acometer mais frequentemente a cavidade pericárdica são: tumores pulmonares, mamários, leucemias/linfomas, e menos raramente melanoma e sarcomas (Ultrmann & Olopade, 1991).

5.3 ASCITE MALIGNA

Ultrmann & Olopade, 1991, relatam que as ascites malignas comumente ocorrem em pacientes com cânceres provenientes do ovário, mama, trato gastrointestinal, pâncreas, e fígado, bem como em pacientes com linfoma e mesotelioma. Segundo os autores 33 % dos pacientes com câncer no ovário irão apresentar ascite e cerca de 60 % dos pacientes apresentam ascite no momento da morte. Em uma pequena porcentagem de pacientes com ascite maligna, o tumor que provocou não é conhecido.

A produção de ascite maligna resulta da combinação de uma obstrução dos vasos linfáticos subdiafragmáticos e um aumento da produção do fluido intraperitoneal. Carcinomatose peritoneal generalizada provoca aumento da permeabilidade capilar devido a lesão do endotélio capilar, e isso leva ao aumento da formação de fluido peritoneal. Obstruções no ducto torácico principal e no sistema venoso hepático podem também resultar na formação de ascite. Pacientes com metástases hepáticas difusas podem desenvolver ascite por este meio (Ultrmann & Olopade, 1991).

Uma vez instalado o processo de acúmulo de exsudato nas cavidades serosas, as pressões hidrostática e oncótica aumentadas dos folhetos serosos também afetarão os níveis de fluxo e refluxo dos derrames. Além delas, as chamadas alterações secundárias de múltiplas

etiologia, como a capacidade inerente de certas células neoplásicas invadirem as serosas, a integridade das células mesoteliais, deposição de fibrina, angiogênese e fibrose, poderão afetar drasticamente o transporte de macromoléculas para dentro e para fora das cavidades (Longatto Filho & Alves, 2001).

Costa & De Agustin, 2003, afirmam que dependendo da idade, sobretudo, do sexo, deve-se pensar mais em um tipo de lesão, ou processo maligno, que em outros (Tabela 2)

Tabela 2 – Tumores metastáticos de maior incidência segundo idade e sexo

INFÂNCIA	MULHER	HOMEM
Linfoma-Leucemia	Mama	Pulmão
Neuroblastoma	Ovário	Linfoma-Leucemia
Tumor de Wilms	Pulmão	Digestivo
Tumor de células germinais	Leucemia-Linfoma	Genitourinário
Sarcomas	Digestivo	Melanoma

Fonte: COSTA, J.Rodrigues & DE AGUSTIM, Domingo. (2003, p.10).

5.4 MESOTELIOMAS

Mesoteliomas malignos é um tumor que surge das células que revestem a superfície serosa das cavidades peritoneal, pleural e pericárdica. Os mesoteliomas pleurais são mais comuns, em torno de 90%, seguido pelos mesoteliomas pericárdicos e peritoneais. (Rao, 2007)

Embora raro segundo Robbins & Cotram, 2010, ele assumiu grande importância nos últimos anos por sua maior incidência entre pessoas com exposição intensa a asbestos, existindo um grande período de latência (25 a 45 anos) para o desenvolvimento do mesmo.

Naylor, 2008, afirma que a neoplasia primária das membranas serosas classificadas como mesoteliomas podem ser divididos em dois tipos: difusos e localizados. O mesotelioma difuso é maligno; e os localizados podem ser benignos ou malignos.

Citologicamente, existem, segundo Prolla e Diehl, 1998, três variantes: mesotelioma epitelial, fibroso e misto (bifásico). Quase invariavelmente, o mesotelioma epitelial acompanha-se de derrame seroso rico em células malignas. Sua diferenciação com adenocarcinomas metastáticos pode ser muito difícil e o auxílio da microscopia eletrônica e/ou imunohistoquímica costuma ser de grande valia. O mesotelioma maligno fibroso tem

aspecto histológico de sarcoma de células fusiformes, que descamam em pequeno número. O mesotelioma bifásico descama células mesoteliais malignas em número muito maior do que as células sarcomatosas.

Segundo Koss,2006, efusões pleurais, pericárdicas e ascite são usualmente a primeira manifestação de mesotelioma maligno, particularmente em pacientes idosos com antecedentes de riscos profissionais.

6 IDENTIFICAÇÃO CITOLÓGICA DAS EFUSÕES MALIGNAS

6.1 PROCESSAMENTO DO LÍQUIDO

O fluido é coletado por paracentese, toracentese, ou pericardiocentese em um recipiente limpo e seco, e enviado ao laboratório o mais rapidamente possível; se não for possível o envio imediato, o mesmo deve ser refrigerado a 4° C e nunca congelado (Naylor, 2008).

Naylor, 2008, recomenda ainda que não se use qualquer tipo de conservante celular, tais como formalina ou álcool. Segundo ele a formalina não só impede a adesão das células à lâmina como interfere na coloração de Papanicolaou e o álcool causa uma precipitação das proteínas impedindo a fixação das células à lâmina.

Costa & De Agostim, 2003, recomendam que antes de realizar qualquer procedimento com o material enviado ao laboratório, é conveniente verificar o aspecto macroscópico do líquido (seroso, hemático, quiloso, etc). Segundo Epple & Shidham, 2007, a cor de uma efusão pode sugerir uma causa. Fluidos de cor castanho chocolate podem conter células pigmentadas e sugerir melanoma, fluidos levemente marrons podem sugerir hemorragia crônica e fluidos visivelmente com sangue pode sugerir sangue (Naylor, 2008). Altas concentrações de ácido hialurônico podem aumentar a viscosidade do fluido e sugerir mesotelioma maligno difuso, podendo também aparecer em portadores de Tumor de Wilms' metastático (Epple & Shidham, 2007).

A preparação dos esfregaços de derrames cavitários, podem ser realizadas através de centrifugação convencional, citocentrifugação *cells blocks* (amostra blocada em parafina) e filtros Milipore. Rotineiramente o preparo dos derrames pode ser feito com o uso associado de centrífuga convencional e citocentrífuga (Longatto Filho, 2001).

O tempo e a velocidade de centrifugação dependerão do modelo da centrífuga e do protocolo de cada laboratório como afirmam Costa & De Agostim, 2003. Koss, 2006 relata uma velocidade de 600 RPM por 10 minutos; Costa & De Agostim, 2003, 1000 RPM entre 5 a 10 minutos e Longatto Filho, 2001, utiliza a velocidade de 1500 RPM por 5 minutos.

Segundo Longatto Filho, 2001, os estendidos poderão ser feitos à semelhança dos hematológicos com bom resultados. Na figura 8, extraída do livro de Koss, 2006, podemos observar a preparação do material para ser examinado. Koss, 2006, afirma que pode ser utilizada albumina para ajudar a fixação das células à lâmina.

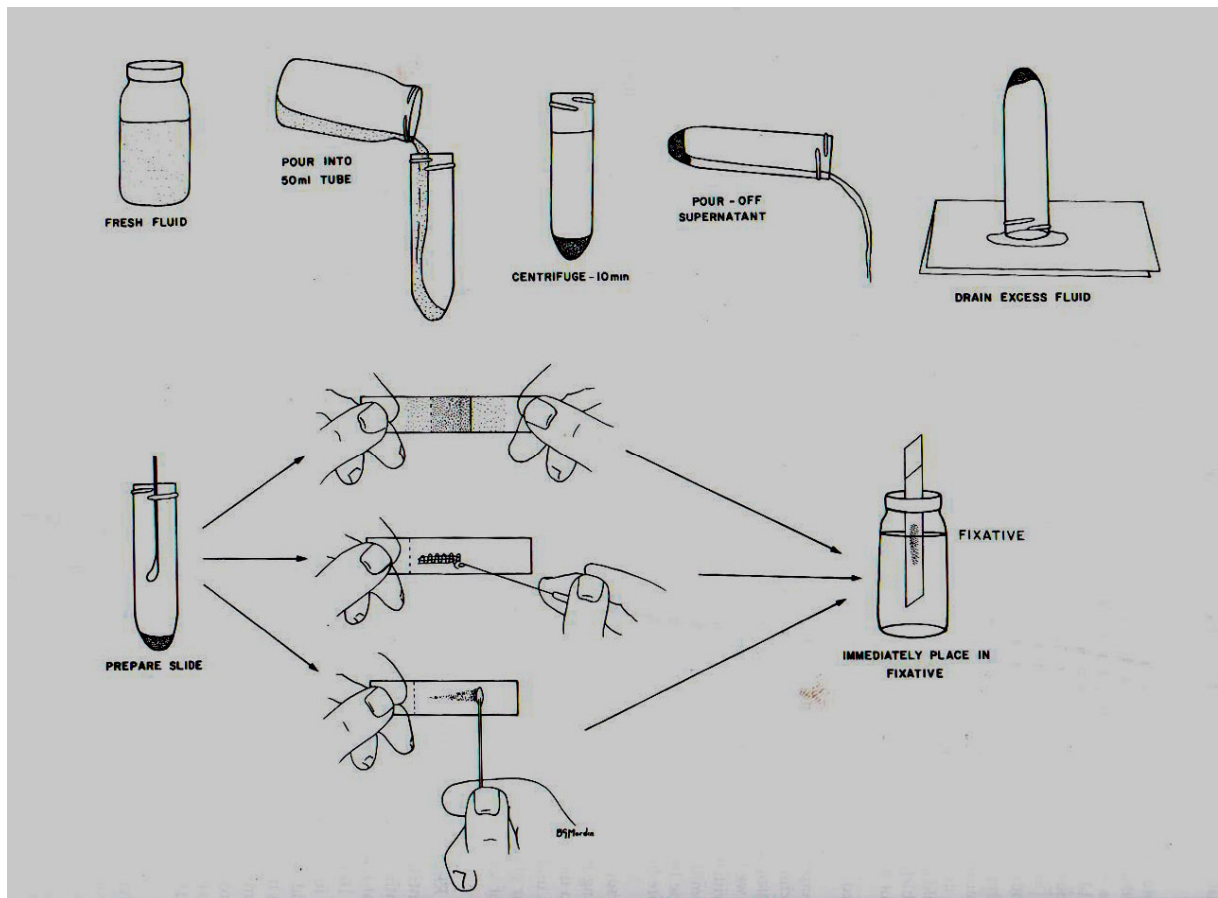


Figura 8 – Processamento dos fluidos biológicos para análise citológica
 Fonte: KOSS, Leopold G.(2006, p.1582).

Os esfregaços podem ser fixados com etanol a 95 % ou etano absoluto (Longatto Filho, 2001; Koss,2006) ou fixado ao ar para colorações do tipo hematológico (Longatto Filho, 2001)

A técnica de coloração de eleição é a de Papanicolauo (Costa & De Agustum, 2003), porém Longatto Filho, 2001, recomenda a utilização de coloração hematológica, pois, segundo ele a proposta atual é usar ambos os método, a fim de abarcar o espectro de lesões que infiltram as serosas, onde o método de Papanicolaou seria maia adequada para a observação de tumores sólidos e o Giemsa (ou derivados) prestaria ser mais eficientemente à análise de leucemia e linfomas. Naylor, 2008 recomenda ainda para a coloração dos *cells blocks* a coloração de Hematoxilina-Eosina.

Alves *et al*, 2001, afirmam que os derrames cavitários podem, eventualmente, oferecer uma quantidade de material enorme para o preparo, é que, rotineiramente podem ser preparadas até oito lâminas que podem fixadas ao ar, para colorações hematológicas; fixadas

em diversas concentrações de alcoóis, para o método de Papanicolaou; e ainda lâminas para preparações imunocitoquímicas.

Longatto Filho *et al*, 1998 afirmam que a acuidade do diagnóstico citológico depende de uma complexa avaliação dos eventos clínico-morfológico, além do minucioso cuidado do preparo da amostra.

6.2 CELULARIDADE DAS EFUSÕES

Os derrames frequentemente contêm uma alta celularidade e raramente uma baixa celularidade. As células não neoplásicas comumente encontradas em derrames cavitários são aquelas derivadas do sangue (hemácias, leucócitos e macrófagos) e as do revestimento seroso, as células mesoteliais. A proporção dos diferentes tipos de células varia consideravelmente dependendo desde a causa e o tipo de efusão como da presença ou ausência de inflamação. Exemplos de células raramente encontradas nos derrames cavitários são megacariócitos, hepatócitos e células derivadas do aparelho digestivo ou respiratório através de fístulas (Naylor, 2008).

As células mais importantes encontradas nas amostras de efusões são as mesoteliais. A nível ultraestrutural, estas células compartilham algumas características com uma célula escamosa (desmossomas e filamentos intermediários), porém têm uma característica única: microvilosidades largas e delgadas. Este elemento ultraestrutural constitui um achado citológico que permite reconhecer sua natureza e distinguir de tumores metastáticos. Estas microvilosidades determinam um limite citoplasmático mal-definido e cria uma espécie de “halo” ao redor da célula, dando também origem a uma típica “janela” entre as células mesoteliais adjacentes. Os filamentos intermediários se concentram no centro da célula e criam uma aparência citológica de citoplasmas perinuclear denso, que contrasta com um citoplasma periférico menos denso (Figura 9) (Weinstein & Cibas, 2005).

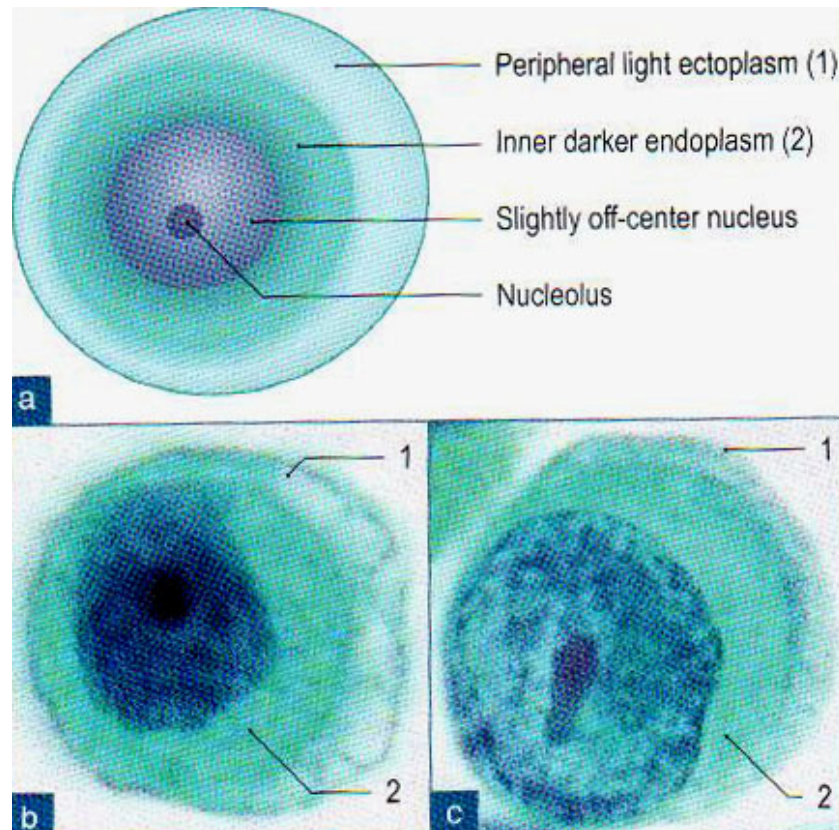


Figura 9 – Célula mesotelial (fluido peritoneal).A célula mostra um região citoplasmático mais externa ligeiramente corada, o ectoplasma, (1) com outra região densamente corada, o endoplasma (2) rico em filamentos intermediários. O núcleo é usualmente central ou perto do centro (b), mas pode ser excêntrico (c).Nucleolos são facilmente observados. Vacuolos podem ser observados na periferia do ectoplasma. (b e c – coloração de Papanicolaou. Aumento de 1000X).

Fonte: SHIDHAM, V,B. & ATKINSON, B,F. (2007, p.4).

Naylor, 2008 destaca outras características das células mesoteliais em um derrame seroso: cerca de 25 µm de diâmetro; núcleo central ou excêntrico, redondo ou oval; membrana nuclear bem definida e lisa; cromatina finamente granular e nucléolos visíveis.

As células mesoteliais podem ser escassas ou numerosas em derrames benignos e estão dispersas isoladamente ou em pequenos agregados. Grupos grandes, compostos por mais de 12 células são altamente incomuns em derrames. Binucleação e multinucleação são comuns e eventuais figuras de mitoses podem ser vistas em efusões benignas.O citoplasma das células mesoteliais normais podem conter vacúolos (Cibas, 2009).

Os processos patológicos que condicionam a aparição de um derrame conduzem a uma série de mudanças reativas nas células mesoteliais, alguns dos quais podem ser interpretados como sinais de malignidade (figura 10). Os processos reativos ou hiperplásicos podem provocar a proliferação das células mesoteliais, aumentando o número de mitoses e do tamanho nuclear. Aumento da relação núcleo:citoplasma, cromatina grosseira e nucléolos proeminentes podem confundir com um processo neoplásico. Outras características são as

binucleação e multinucleação (Weinstein & Cibas, 2005). Existindo marcada atipia, mesotelioma maligno deve ser considerado, principalmente se as células forem maior que o normal e fluido contenha agrupamentos celulares com mais de 12 células que são incomuns em derrame benignos (Cibas, 2009). Costa & De Agostim, 2003, relatam como normais agrupamentos celulares com até 20 células.

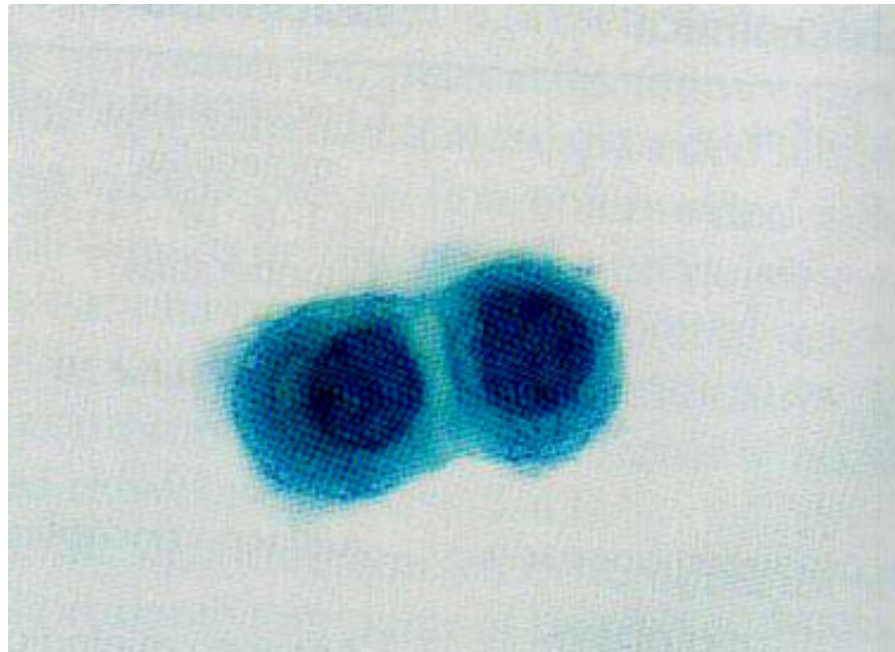


Figura 10 – Células mesoteliais reativas (derrame pleural). As largas e delgadas microvilosidades projetam uma típica janela entre as células mesoteliais adjacentes (Coloração de Papanicolaou, Aumento de 1000 X)
Fonte: ATKINSON, Barbara F. (2005, p.125).

Na tabela 3, extraída de Costa & De Agostim, 2003 podemos ver as diferenças citológicas entre células mesoteliais reativa e mesotelioma. Eles destacam que quando a morfologia não é suficiente para diferenciar o mesotélio reativo do tumoral é possível utilizar outras técnicas: pesquisa da expressão de P53, alta em alguns mesoteliomas e negativa na maioria dos casos de hiperplasia ou reatividade; pesquisa de regiões organizadoras do nucléolo

Tabela 3 - Diferenças entre hiperplasia e mesotelioma

	HIPERPLASIA/REATIVIDADE	MESOTELIOMA
Disposição celular	-Grupos escassos e pequenos	- Grupos abundantes e grandes
	- Coesividade celular	- Dispersão celular no grupo
Núcleo	-Anisonucleose moderada	- Grandes e irregulares
	-Membrana nuclear fina	- Membrana nuclear grossa

Tabela 3 - Diferenças entre hiperplasia e mesotelioma. “continuação”

	-Grumos de cromatina	- Condensação cromatínica
	-Nucléolos basófilos	- Nucléolos grandes e eosinófilos
	- Mitoses moderadas	- Mitoses abundantes e atípicas
Expressão de P53	Negativa	Alta
Aneuploidia	Raras	Frequente
AgNOR	Ocasionais	Frequentes e irregulares

Fonte: COSTA, J.Rodrigues & DE AGUSTIM, Domingo. (2003, p.10).

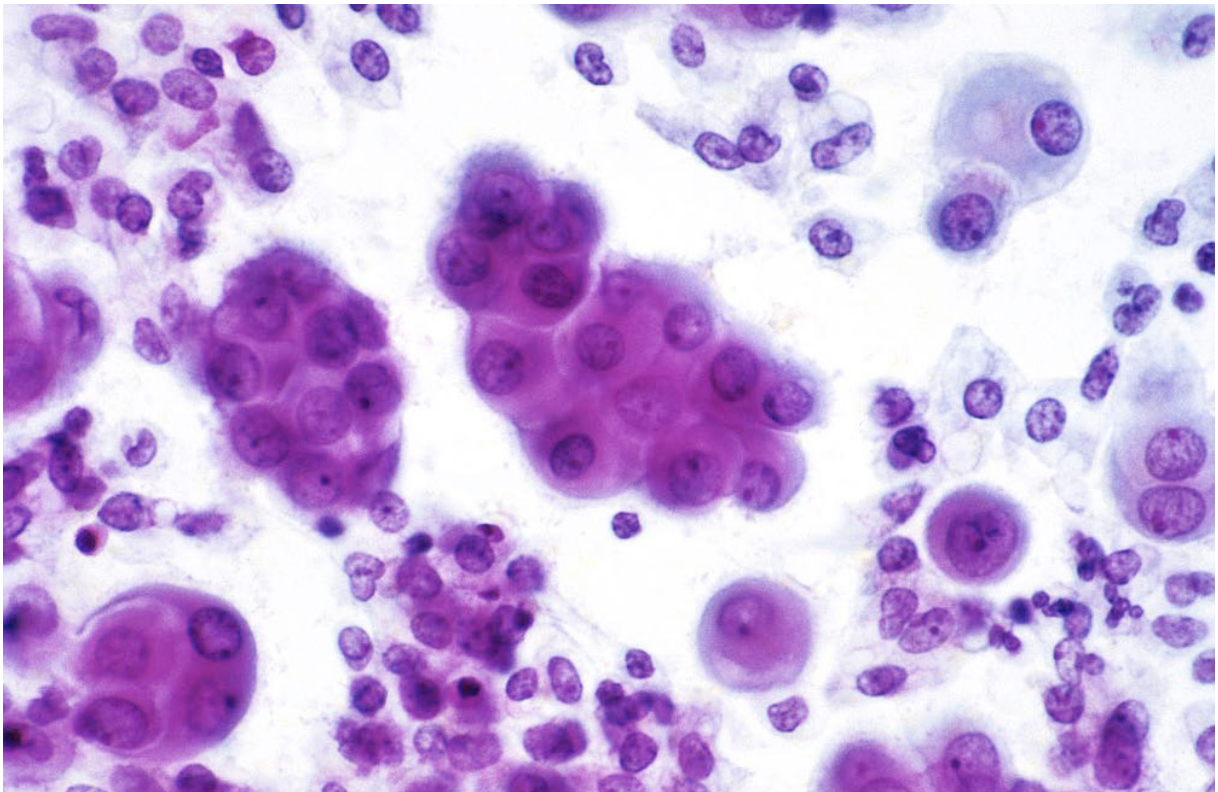


Figura 11 – Mesotelioma maligno (esfregaço de derrame pleural)

Fonte: NAYLOR, B. Pleural (2008, p.558).

Quando uma segunda população de células, totalmente diferente das células mesoteliais, é encontrada, malignidade metastática deve ser considerada (Cibas, 2009). Shidam & Falzon, 2010 afirmam que aplicação da “procura de uma segunda população celular” para formar uma interpretação final de malignidade em efusões é simples e efetiva e embora células mesoteliais em efusões mostrarem uma morfologia variada, todas as células são aparentemente de um tipo e demonstram uma morfologia sutil contínua; em contraste, efusões malignas com células metastáticas usualmente mostram uma população

morfologicamente estranha. Na figura 12 podemos ver um algoritmo para avaliação de uma segunda população.

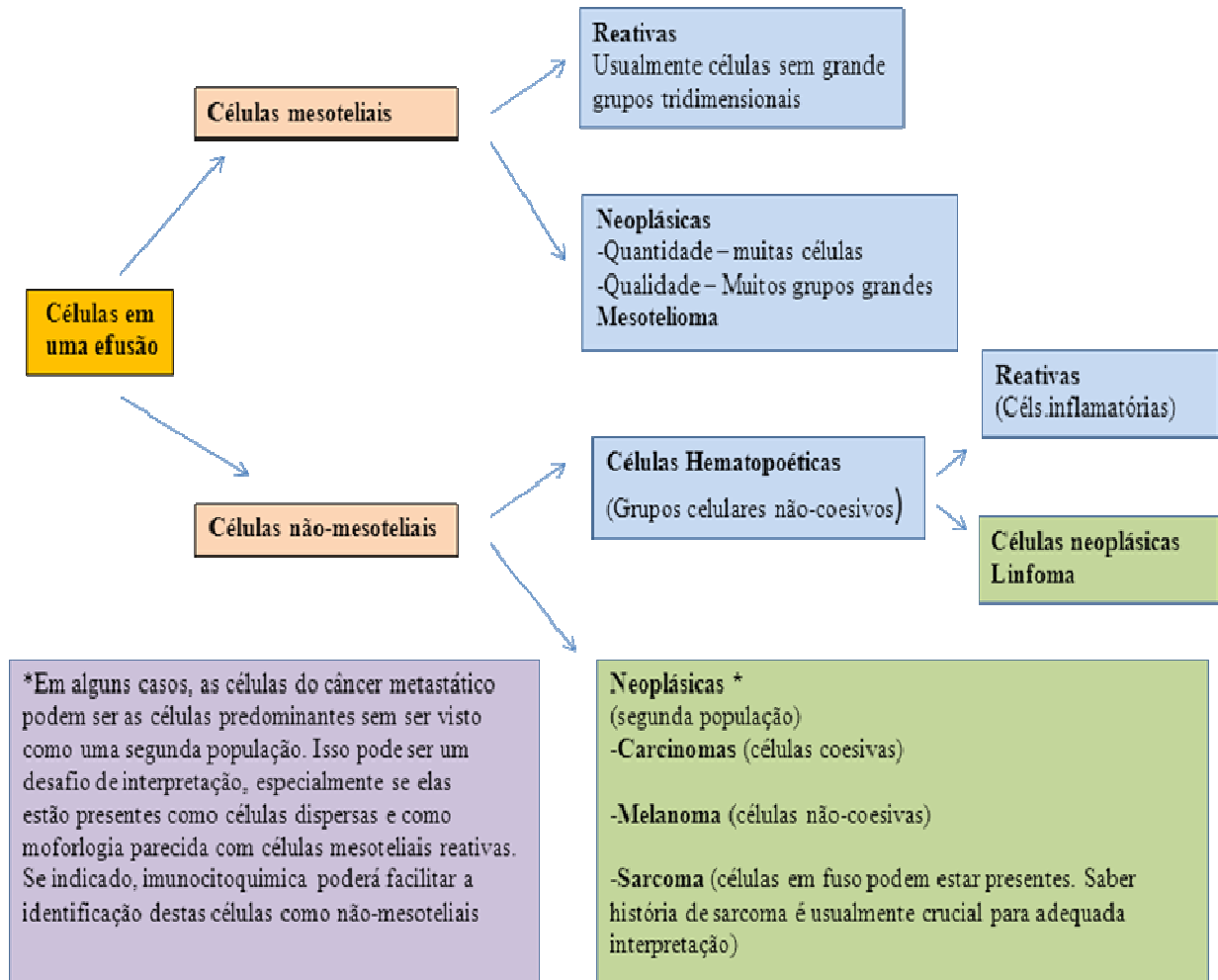


Figura 12 – Algoritmo para avaliação de uma “segunda população celular”

Fonte: SHIDHAM, V.B.& ATKINSON, B. (2007, p.32.)

Este critério de uma segunda população também é defendido por Bibbo, 2001, que afirma que o citologista deve tentar identificar uma população de células alienígenas as células nativas e que a presença de duas populações de células é uma boa indicação que uma é maligna.

Segundo Costa & De Agostim, 2003, existem critérios para se suspeitar de metástases, inclusive com recursos que permitem sugerir a origem do tumor. Na tabela 4 podemos observar as principais diferenças entre mesotelioma e tumor metastático.

Tabela 4 - Diferenças entre mesotelioma e tumor metastático

	MESOTELIOMA	METÁSTASE
Disposição celular	- Uniformidade entre as células - Grupos grandes de bordo liso	- Mais de uma população celular - Grandes grupos de bordos ondulados
Citoplasma	- Densidade desigual generalizada - Vacúolos pequenos e difusos	- Bordo celular marcado - Vacúolos grandes e centrais
Núcleo	Central	Periférico
Microscopia Eletrônica	- Microvilosidades largas, periféricas e disseminadas - Tonofilamentos perinucleares	- Microvilosidades curtas em um pólo celular - Grânulos secretores
Imunohistoquímica Básica	- Vimentina + (difusa) - CEA – - EMA + (na membrana) - Citoqueratinas (s.t.baixo PM) +	- Vimentina + (membrana) - CEA + - EMA + (difusa) - Citoqueratinas (s.t.baixo PM) -

Fonte: COSTA, J.Rodrigues & DE AGUSTIM, Domingo. (2003, p.10)

O diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma envolvendo as cavidades serosas e mesotelioma é bem conhecido como uma dificuldade da citologia de líquidos (Battifora & Kopinski, 1985). Fato este, também ressaltado por Prolla & Diehl, 1998, que afirmam que a diferenciação de mesotelioma com adenocarcinomas metastáticos pode ser muito difícil e que a utilização da microscopia eletrônica e/ou da imunohistoquímica costuma ser de muita utilidade. Na tabela 5 podemos verificar as principais diferenças entre adenocarcinoma e mesotelioma.

Tabela 5 – Avaliação citológica comparativa entre mesotelioma e adenocarcinoma

MESOTELIOMA	ADENOCARCINOMA
Hiper celularidade	Hiper celularidade
Grupos de células tridimensionais ou bidimensionais	Grupos de células tridimensionais ou bidimensionais

Tabela 5 – Avaliação citológica comparativa entre mesotelioma e adenocarcinoma. “continuação”

Formações acinares geralmente não estão presentes	Usualmente presentes
Variabilidade celular presente	Variabilidade celular presente
Células mesoteliais gigantes estão presentes	Presença de células bizarras malignas
Achados Nucleares de malignidade – núcleos pleomórficos e largos, nucléolos proeminentes, e figuras de mitose atípicas – podem ser sutis e geralmente presentes	Achados Nucleares de malignidade – núcleos pleomórficos e largos, nucléolos proeminentes, e figuras de mitose atípicas – geralmente presentes
Duas tonalidades do citoplasma	Ausência de duas tonalidades do citoplasma
Presença de janelas intracelulares	Ausência
Microvilosidades presentes	Ausentes
Espectro de mudanças sem um “segunda” População	Usualmente identifica-se uma “segunda” população

Fonte: RAO, R.N. Mesothelioma IN:SHIDHAM, V,B. & ATKINSON, B,F(2007, p.112).

Koss, 2006, destaca que o diagnóstico do tipo de tumores, tais como adenocarcinoma, carcinoma escamoso, tumores endócrinos, linfomas malignos, ou sarcomas em efusões, é de grande valor clínico. Segundo o autor, os mais comuns tipos de tumores encontrados em efusões são: adenocarcinoma, carcinomas pobremente diferenciados de várias origens, carcinoma de pequenas células e carcinoma escamoso queratinizante.

Adenocarcinomas de várias origens são o mais comum tipo de tumor encontrado em efusões (Koss,2006). A maioria das células de adenocarcinoma em derrames cavitários origina como adenocarcinomas da mama, pulmão ou ovário. As células podem mostrar as características clássicas do adenocarcinoma: a tendência a formar grupos coesos de grandes células, núcleos de aparência maligna, nucléolo proeminente e vacúolos no citoplasma. Adenocarcinoma em efusões exibe uma grande variação morfológica (Naylor, 2008).

Koss, 2006, destaca alguns achados de adenocarcinomas em fluidos: podem formar estruturas glandulares ou tubulares com um lúmen central; formar grupos de células em multicamadas, esféricas ou ovais, sugestivo de crescimento papilar, também conhecido como “esferas”; células isoladas de adenocarcinoma podem apresentar uma configuração colunar, já que este tipo de configuração praticamente não ocorre em outros tipos de tumores; formas em

anel de sinete com núcleo deslocado para a periferia e contendo grandes vacúolos com muco e muitas outras formas.

Os carcinomas pobremente diferenciados são facilmente identificados como malignos porém, a identificação do tipo de tumor é frequentemente difícil, particularmente na separação de carcinoma escamoso não-queratinizante metastático de adenocarcinoma pobremente diferenciado de varias origens (Koss, 2006).

O carcinoma escamoso queratinizante é raro de se encontrar em amostras de derrame (Weisntein & Cibas, 2005; Koss, 2006). Quando existem, as células escamosas podem aparecer soltas ou em grupos poucos coesivos; com um citoplasma denso e orangiofílico; núcleo que variam de picnóticos a grandes e irregulares e com uma cromatina grosseira. O carcinoma epidermóide não-queratinizante é mais comum em amostras de derrames que os queratinizados e as células podem ser agrupar em grupos frouxos e em bolas celulares, que se aparecem com adenocarcinoma e também podem sofrer processos degenerativos que contribui para confundir com adenocarcinoma.

O tumor de pequenas células se apresenta em grupos discretos com células pequenas, de contorno irregular com pouco citoplasma e núcleos hipercromáticos e as células podem formar fila indiana (Bibbo, 2001). Segundo Koss, 2006, esses tumores podem ser de origem epitelial ou de outra origem, sendo relatados tumores de pequenas células de mama, pulmão, de crianças ou linfomas malignos. A principal dificuldade na identificação deste tipo de tumor é o pequeno tamanho destas células cancerosas que pode ser confundido com células inflamatórias. Fato este também salientado por Naylor, 2008, que afirma que estes tumores podem confundir com linfomas.

6.3 – ALTERAÇÕES CELULARES ENCONTRADAS NAS EFUSÕES MALIGNAS

Várias alterações celulares são encontradas nas efusões malignas. Quanto ao tamanho as células malignas podem variar de grandes a pequenas. A configuração varia de esférica a fusiforme. O citoplasma pode apresentar queratinização excessiva, vacúolos contendo muco, inclusões intracitoplasmática. As células podem produzir produtos metabolicamente ativos como muco ou acumular pigmentos intracitoplasmáticos como melanina. Quanto ao núcleo podem apresentar alta relação núcleo:citoplasmática; nucléolos largos de forma irregular, únicos ou múltiplos; figuras de mitose atípicas, com aumento do número de cromossomos, mitoses multipolares. (Koos, 2006). Outro achado são de inclusões citoplasmática intranucleares, que correspondem a áreas claras bem demarcadas dentro do núcleo,

correspondendo a invaginações citoplasmáticas .Na tabela 6 podemos observar os achados celulares que ajudam na identificação de células malignas em efusões.

Tabela 6 – Características celulares úteis na identificação de células malignas metastáticas em efusões.

	Valor Diagnóstico	Fontes de erro benignas
Tamanho da célula		
Pequena	Alguns carcinomas de mama Linfomas e tumores da infância Muitos carcinomas	Infiltrado linfóide crônico (Tuberculose)
Media	Sarcoma das partes mole	Células mesoteliais reativa
Grandes	Alguns Carcinomas	Células de Langhans'
Configuração da célula		
Esférica	Dominante em carcinoma	
Bizarras ou fusiformes	Usualmente diagnóstico de tumor maligno	Artrite reumatóide, fibroblastos benignos
Outros achados citoplasmáticos		
Queratinização	Carcinoma escamoso	Céls.epiteliais escamosas da pele
Formação de muco	Diagnóstico de metástase de vários tipos de carcinoma	
Produtos celulares		
Melanina	Quase sempre diagnóstico de melanoma maligno	Hemossiderina e outros pigmentos derivados da hemoglobina
Corpos de Psammoma	Câncer de ovário, tireóide, mesoteliomas e outros raros carcinomas	Calcificações distrófica das cavidades serosas
Superfície celular		
Longas microvilosidades	Mesoteliomas e muitos carcinomas	Curtos microvilosidades ordenados na superfície da célula mesotelial.
Agregados celulares		
Numerosos grupos tridimensionais com lúmens em cortes transversais	Mesotelioma e muitos carcinomas	Células mesoteliais agregadas, usualmente pequenas e planas
Tabela 6 – Características celulares úteis na identificação de células malignas metastáticas em efusões. “continuação”		
Achados nucleares		
Alteração na relação N/C	Muitos tumores malignos	Nucléolos raramente grandes nas células mesoteliais
Grandes nucléolos		
Formas nucleares bizarras (protusões) e apoptose (carriorexos)	Linfomas malignos	
Inclusões citoplasmáticas intranucleares (“buracos” nucleares)	Carcinoma da tireóide, melanoma	
Mitose		
Configuração normal	Suspeito de câncer	Raras figuras de mitoses normais e excepcionalmente anormais em células mesoteliais e macrófagos
Configuração anormal	Diagnóstico de câncer	

Fonte: KOSS, Leopold G. (2006, p.95).

Além dos achados celulares a arquitetura e os arranjos das células são características que devem ser apreciadas. A formação em ácinos ou glândulas é difícil de se apreciar em esfregaços, porém, são melhores se serem vistos em *cell blocks*. Formações papilares podem ser vistas em câncer do ovário, tireóide, pulmão, etc. (Shidham & Falzon 2010). Estas formações papilares podem vir acompanhadas de corpos de psammoma (Costa & De Agustin, 2003).

Shidham & Falzon 2010, destacam ainda outros arranjos celulares que podem ajudar na identificação do tumor primário: células em fila indiana podem indicar carcinoma mamário, população de células não coesivas e solitárias pode sugerir uma malignidade de tecido epitelial, grupo de células altas e colunares podem sugerir metástase do cólon. Na tabela 7 podemos verificar outros achados celulares sugestivos do sítio primário de malignidade em efusões metastáticas.

Tabela 7- Achados citomorfológicos sugestivos de sítios primários de metástase em efusões.

CITOMORFOLOGIA	POSSÍVEL SITIO PRIMÁRIO	CITOMORFOLOGIA	POSSÍVEL SITIO PRIMÁRIO
<i>Achados Arquiteturais</i>		<i>Achados celulares</i>	
Predominantemente células isoladas malignas	Adenocarcinoma gástrico, Carcinoma lobular da mama, Adenocarcinoma do pulmão variante não-coesiva, carcinoma adrenocortical, linfomas, melanoma e sarcomas	Vacualização citoplasmática	Carcinoma renal, carcinoma adrenocortical, células mesoteliais benignas, adenocarcinoma do pâncreas, ovário e pulmão, Carcinoma do endométrio
Grupo de células redondas tridimensionais (proliferação em esferas ou “balas de canhão”)	Adenocarcinoma mamário, adenocarcinoma de ovário, mesotelioma tipo epiteliail, proliferações mesoteliais reativas.	Vacúolos intracitoplasmáticos contendo secreção	Adenocarcinoma de mama, carcinoma da tireóide (colóide), carcinoma do ovário e do pâncreas
Acinos/Glândulas	Adenocarcinoma de mama, pulmão, colón, estômago, ovário, endométrio, etc. Mesotelioma tipo epitelial	Nucléolo proeminente	Carcinoma hepatocelular e renal. Adenocarcinoma prostático
Grupos tridimensionais em formações papilares	Carcinoma bronquioloalveolar, adenocarcinoma do colón, endométrio e mama.	Células em anel de sinete	Adenocarcinoma gástrico e colorretal
Grupos tridimensionais em formações papilares contendo corpos psammoma	Carcinoma do ovário, Carcinoma papilar da tireóide, carcinoma pancreático papilar	Pigmento citoplasmático	Carcinoma hepatocelular, Melanoma
Carcinoma com padrão em fila indiana	Carcinoma mamário (lobular e ductal), Carcinoma de pequenas células pobremente diferenciado, adenocarcinoma gástrico e adenocarcinoma do ovário	Pequenas células	Carcinoma de pequenas células do pulmão, carcinoma da mama (lobular), Linfoma não-Hodgkin
<i>Pseudomyxoma peritonei</i>	Neoplasias mucinosas do ovário e do apêndice, carcinoma do	Tumor de células gigantes	Carcinoma de grandes células do pulmão, Adenocarcinoma pancreático, Carcinoma

Tabela 7 – Achados citomorfológicos sugestivos de sítios primários de metástase em efusões. “continuação”

	pâncreas, endocérvice e mama		anaplásico da tireóide, Carcinomas de células escamosas, Melanomas
Grupo de células colunares altas	Adenocarcinoma colônico, Carcinoma pancreato-biliar	Pleomorfismo celular	Carcinoma pobremente diferenciado de pulmão, pâncreas, ovário, tireóide
		Células escamosas	Carcinoma de células escamosas
		Células com bordos angulados e queratinização	Carcinoma de células escamosas queratinizante
		Células fusiformes	Sarcomas, melanoma, Mesotelioma
		Grande células poliédricas	Carcinoma hepatocelular, carcinoma de células transicionais, carcinoma de células escamosa

Fonte: SHIDHAM, V.B. & FALZON, M. (2010, p.156)

6.4 UTILIZAÇÃO DA IMUNOCITOQUÍMICA NOS DERRAMES MALIGNOS

Alves *et al*, 2001, afirmaram que considerando-se todas as possibilidades de interpretação citomorfológica de um derrame, em algumas situações torna-se um problema distinguir morfologicamente determinados quadros que podem se apresentar, entre eles destacam: hiperplasia mesotelial ou adenocarcinoma; hiperplasia mesotelial e mesotelioma, mesotelioma e adenocarcinoma, células linfóides reativa e linfomas, histogênese das células neoplásicas e origem do sítio primário das metástases.

Em muitos casos, apenas os critérios morfológicos não podem ser responsáveis por uma classificação inequívoca e a citoquímica e a imunohistoquímica são indispensáveis para uma correta identificação (Cibas, 2009).

Segundo Shidham & Atkinson, 2007 muitos imunomarcadores podem ser aplicados para distinguir células mesoteliais reativas das neoplásicas e de células originadas de metástase. Koss, 2006, descreve vários marcadores que são positivos para mesotelioma, tais como: calretina, citoqueratina 5/6, trombomodulina, N-Caderina, CD44, HMBE-1 (marcados de células mesoteliais). Outros marcadores, destacado por Koss, que são negativos para os mesoteliomas e positivos principalmente para adenocarcinomas são: CEA (antígeno carcinoembriogênico), B72.3, BerEP4, CD15, MOC-31, BG-8, CA 19-9, TFF-1 (Fator de transcrição da tireóide 1).

Mota *et al*, 2006, ao estudar marcadores morfológicos de prognóstico de mesotelioma maligno, concluiu que o marcador mais útil para o diagnóstico de mesotelioma foi a calretina, ao passo que o CEA foi para adenocarcinoma. Já Passebosc-Faure, 2005, destacam que o

CEA é um marcador bastante útil para distinguir carcinoma de mesotelioma ou células mesoteliais reativas.

Outros marcadores que podem ser utilizados no estudo das efusões malignas e que podem identificar o sítio primário de origem são: tiroglobulina, calcitonina, PSA (antígeno prostático específico), alfa-fetoproteínas, estrógeno, marcadores neuroendócrinos, etc. Na tabela 8 podemos verificar alguns tipos de marcadores, sua reatividade e sua manifestação (carcinoma metastático ou mesotelioma/mesotelioma).

Tabela 8- Marcadores imunohistoquímicos/imunocitoquímicos utilizados em amostras de derrames malignos.

Marcador Imunohistoquímico	Reatividade	Carcinoma metastático	Mesotelioma/mesotelioma
Queratina	Citoqueratina de alto peso molecular	+ citoplasmático/de membrana	+ perinuclear/citoplasmático
AE1/AE3	CK 1-8,10,14-16,19	+	+
CK7	Citoqueratina 7	Pulmão, ovário, mama, pâncreas, endométrio, bexiga	+
CK20	Citoqueratina 20	Colon, pâncreas, bexiga, estômago	-
34βE12	CK1,5, 10, 14	Bexiga	+
CEA	Antígeno oncoplacentário	Pulmão, trato digestivo, pâncreas, mama	-
Leu-M1	Antígeno mielomonocítico	+	-
B72.3	Glicoproteína da superfície celular	Pulmão, trato digestivo, pâncreas, mama e ovário	-
BerEP4	Glicoproteína da superfície celular	Pulmão	-

Tabela 8- Marcadores imunohistoquímicos/imunocitoquímicos utilizados em amostras de derrames malignos. “continuação”

Antígeno Epitelial de membrana	Glicoproteína da superfície celular	Mama, rins, alguns sarcomas e linfomas anaplásicos de células grandes	Membranosa
TTF-1	Fator de Transcrição da Tireóide	Tireóide e reação nuclear em pulmão	-
WT-1	Anticorpo do tumor de Wilms	Tumor de Wilms, tumor desmoplásico de células pequenas e redondas intraabdominal, tumores serosos do ovário, etc.	Nuclear

Fonte: ATKINSON, Barbara F. (2005, p.117).

7 PRINCIPAIS TIPOS DE CÂNCERES METASTÁSICOS ENCONTRADOS NOS DERRAMES CAVITÁRIOS

7.1 CÂNCER DE MAMA

Segundo Robbins & Cotran, (2010), o carcinoma de mama é malignidade não da pele mais comum em mulheres e uma mulher que vive até os 90 anos tem uma chance em oito de desenvolver câncer de mama. Segundo dados do INCA (Instituto Nacional do câncer), 2010, o câncer de mama responde por 22% dos casos novos a cada ano e se diagnosticado e tratado oportunamente, o prognóstico é relativamente bom. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%. Estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (INCA, 2011). Efusões causadas por metástases de carcinomas mamários em homens são extremamente raras (Koss, 2006).

O câncer de mama invasivo dissemina-se basicamente através dos vasos linfáticos até os linfonodos axilares, mamários internos e supraclaviculares. Em cerca de metade das pacientes portadoras o tumor já deu metástase no momento do diagnóstico e pode se disseminar para locais distantes, na maioria das vezes o pulmão e a pleura, fígado, osso, supra-renais, pele e cérebro (Thor *et al*, 2006).

Carcinoma mamário metastático é, de longe, o tumor mais comum associado com efusão pleural em mulheres (Koss, 2006; Levine *et al*, 1986). É também causa de ascite (Koss, 2006) e, ocasionalmente, efusão pericárdica (Fracp, 1987). Em muitos pacientes, segundo Koss, 2006, existe uma história de tratamento de carcinoma mamário. Contudo, existem raras ocasiões aonde o sítio primário do câncer é desconhecido e a identificação da origem do tumor como mamário pode ser o diagnóstico e ter valor terapêutico. A confirmação citológica do carcinoma mamário, pode também ter um valor prognóstico, porque, em muitas ocasiões, tais efusões podem ser controladas por manipulação hormonal, quimioterápica ou radioterápica.

A apresentação citológica do carcinoma mamário nas efusões depende em grande parte do tipo de tumor histológico e é bastante variável. Segundo Koss, 2006, a apresentação citológica depende do tipo de tumor e é bastante variável e geralmente em um primeiro momento o fundo do esfregaço é limpo e livre de células inflamatórias, para posteriormente apresentar evidências de inflamação.

Os carcinomas ductais da mama podem se apresentar com o padrão não-coesivo, coesivo ou de grandes células. O padrão coesivo contém células isoladas ou em pequenos agrupamentos que apresentam um tamanho que varia de pequeno a média com escasso citoplasma que podem apresentar em algumas células, vacúolos. Quanto ao núcleo ele pode ser redondo ou oval, hipercromática, com cromatina finamente granular e um inconspícuo pequeno nucléolo. O padrão coesivo geralmente resulta de uma proliferação de células neoplásicas em um fluido rico em nutrientes e o achado mais importante são grandes grupos tridimensionais esféricos com citoplasma escasso, não-vacuolizado e mal definido. O núcleo é redondo ou oval, hipercromático, com cromatina finamente granular e nucléolo inconspícuo. O núcleo geralmente apresenta um arranjo longitudinal na periferia das esferas. Ocasionalmente, conglomerados destas formações em esferas, podem se assemelhar a formações papilares. O padrão de grandes células é usualmente visto associado com efusões causadas por carcinomas ductais pobremente diferenciados. As células têm uma tendência a se dispersar individualmente ou livremente em pequenos grupos coesivos. Proliferação em esferas podem raramente ser vistas e formações papilares estão ausentes. Este padrão possui uma alta relação núcleo-citoplasmática (N/C) e tem uma quantidade pequena a moderada de citoplasma não-vacuolizado. O núcleo é hipercromático, redondo ou oval, com uma cromatina fina a grosseiramente granular e nucléolo proeminente (Shidham, 2007).

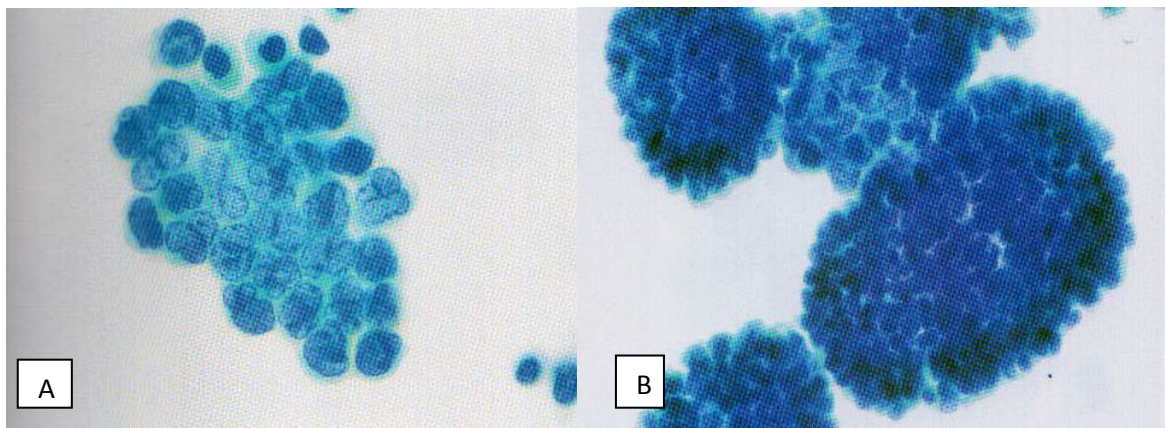


Figura 13 – Carcinoma Ductal de Mama em derrame pleural. Col.de Papanicolaou. A) x 100, B) x 600
 Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S (2005, p.125).

Efusões causadas por carcinoma lobular de mama usualmente contém pequenas células, que podem ser produtoras de muco, lembrando pequenas células em anel de sinete com vacúolos contendo muco (Koss, 2006). Shidham, 2007, destaca que as células podem aparecer dispersas e isoladas, às vezes com um arranjo em fila indiana, citoplasma escasso ou moderado, cromatina hipercromática ou normocromática, núcleos ovais e irregulares com

cromatina finamente granular, podendo apresentar nucléolo. Naylor, 2008, afirma que pelo fato do carcinoma lobular se manifestar com muitas células pequenas, deve-se ter o cuidado para não confundir com estas células com pequenos histiócitos e pequenas células mesoteliais.

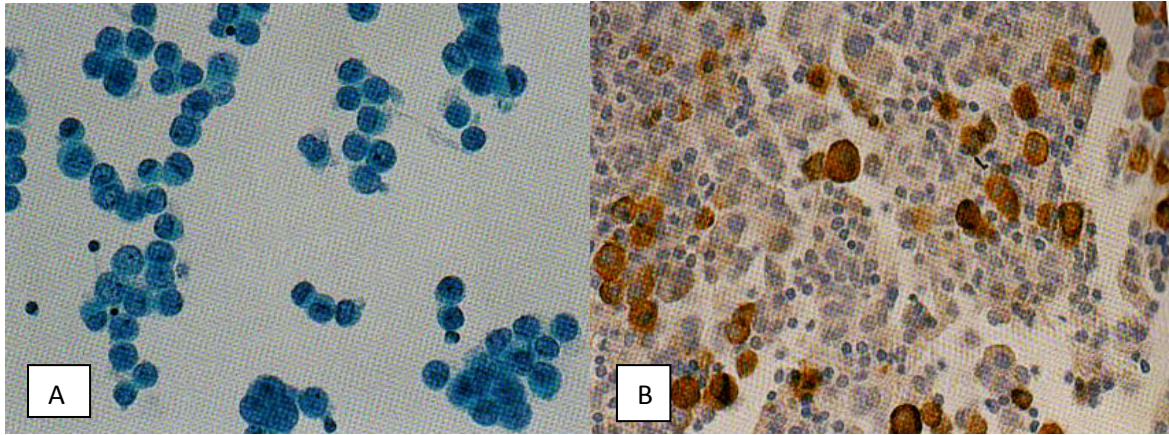


Figura 14 – Carcinoma Lobular de Mama em derrame pleural. A) Col.de Papanicolaou X600. B) Imunoperoxidase para o Antígeno Epitelial de Membrana (EMA) x 400
Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S (2005, p.124).

O carcinoma medular de mama é em geral pobremente diferenciado, exibindo uma segunda população de células com grupos únicos e vagamente coesos de células malignas em um fundo rico em linfócitos,. As células variam de tamanho médio a grande, com citoplasma moderado, redondas ou ovais, núcleo excentricamente localizado, cromatina finamente granular e proeminente nucléolo (Shidham, 2007).

Padrões citológicos excepcionais podem ocorrer com metástases de carcinoma colóide quando a efusão pode conter muco e um grupo coeso de células, algumas vezes formando rosetas (Koss, 2006).

Ainda segundo Koss, 2006, carcinomas mamários podem ser testados para receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (PR), porém isto não é absolutamente específico, já que carcinomas do endométrio e do ovário podem também ser positivos.

Alves *et al*, 2001, destaca alguns perfis imunocitoquímicos para o carcinoma de mama. Para o carcinoma dos ductos mamários: CK7+, Ck20-, CEA+, BRST-2+, ER+ (cerca de 70%), PR+ (cerca de 50 %), lactoferrina +, vimentina -. Já para o carcinoma dos lóbulos mamários destaca: CK7+, Ck20-, CEA+, BRST-2+, ER+ (cerca de 95%), PR+ (cerca de 50 %), lactoferrina +, vimentina -

7.2 CÂNCER DO PULMÃO

O Câncer de pulmão é o principal câncer diagnosticado com mais frequência no mundo e a causa de mortalidade por câncer mais comum em todo o mundo. Isso se deve, em grande parte, aos efeitos carcinogênicos do tabagismo (Robbins & Cotran, 2010).

O número de casos novos de câncer de pulmão estimado para o Brasil no ano de 2010 era de 17.800 entre homens e de 9.830 nas mulheres. Estes valores correspondiam a um risco estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2009).

O INCA, 2011, classifica do ponto de vista anatomo-patológico, o câncer de pulmão em dois tipos principais: pequenas células e não-pequenas células (85%). O tumor de não-pequenas células corresponde a um grupo heterogêneo composto de três tipos histológicos principais e distintos: carcinoma epidermóide, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, ocorrendo em cerca de 75% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão. Dentre os tipos celulares restantes, destaca-se o carcinoma indiferenciado de pequenas células, com os três subtipos celulares: linfocitóide (oat cell), intermediário e combinado (células pequenas mais carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma).

O carcinoma de pulmão é a mais frequente causa de efusões pleurais malignas em homens, contudo, um aumento recente da frequência tem sido documentada em mulheres. Efusões pericárdicas e ascite são menos frequentes (Koss, 2006).

Segundo Shidham, 2007, o adenocarcinoma é o tipo mais comum de encontrado em efusões, seguido pelo carcinoma indiferenciado de pequenas células. Outros tipos encontrados em incluem o carcinoma bronquíoloalveolar, carcinoma de grandes células e o carcinoma epidermóide. Koss, 2006, destaca que a apresentação citológica dependerá do tipo de tumor.

Naylor, 2008, afirma que os adenocarcinomas apresentam-se moderadamente a bem diferenciados, com as células apresentado-se isoladamente ou em grupos coesivos, com vacúolos no citoplasma e algumas vezes presença de corpos de psammoma nos grupos celulares. Já Shidham, 2007, divide citologicamente os adenocarcinomas pulmonares em três tipos: variante bem-diferenciada, variante não-coesiva e variante pouco diferenciada. Na variante bem diferenciada, ele descreve que as células se apresentam em grupos coesivos variando de tamanho médio a grande, com núcleo redondo ou oval, hipercromático, com cromatina grosseiramente granular, pequeno nucléolo e presença de vacúolos citoplasmáticos. A variante não-coesiva mostra uma população celular pobremente coesiva, com células de tamanho moderado a grande, núcleo excêntrico, redondo ou oval, hipercromático com

cromatina fina a grosseiramente granular e vacúolos no citoplasma. Segundo Shidham, 2007, esta variante pode ser difícil de distinguir do mesotelioma epitelióide. Em contraste, ele afirma que a variante pouco diferenciada é a mais fácil de interpretar como maligna, mostrando uma população pouco coesiva de grande células com quantidade variáveis de citoplasma que podem apresentar vacúolos. Em relação ao núcleo ele pode ser redondo ou oval, de forma irregular, hipercromático, cromatina grosseiramente granular e proeminente nucléolo.

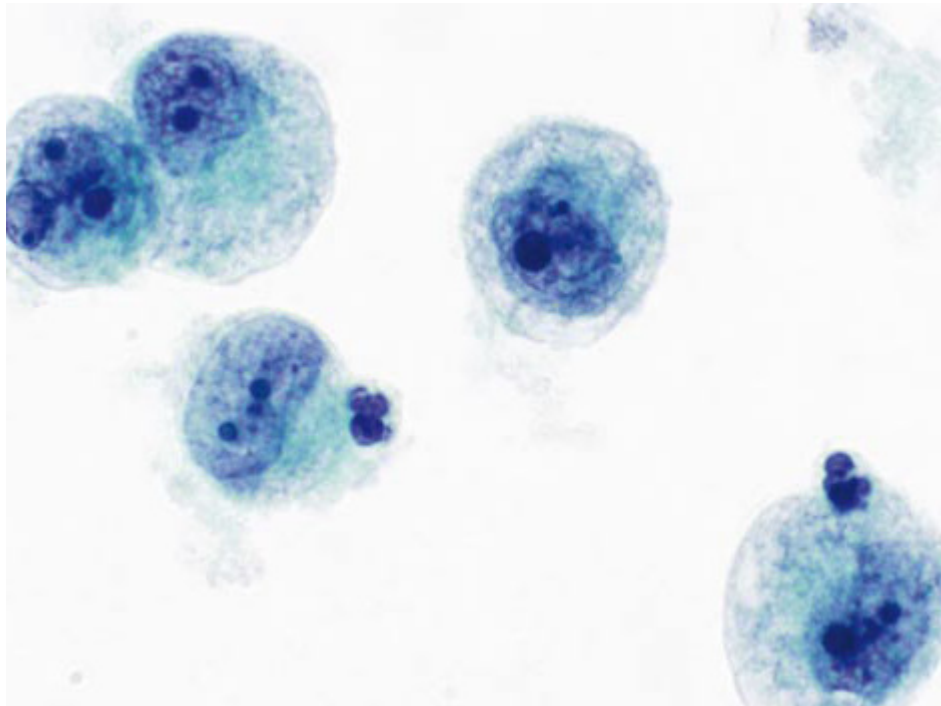


Figura 15 – Adenocarcinoma do pulmão (fluido pleural) Coloração de Papanicolaou
Fonte: CIBAS, E.S. (2009, p.143).

Os imunoperfis que podem ser utilizados para identificar um adenocarcinoma de pulmão são, segundo Alves *et al*, 2001: CK7+, CK20-, vimentina -, CEA+, TTF-1 (nuclear)+ (Fator de Transcrição da Tireóide).

Segundo Naylor, 2008, o mais bem diferenciado exemplo de adenocarcinoma de pulmão em efusões serosas se originam de carcinomas bronquioloalveolares e nestes casos as amostras celulares apresentam alta relação N/C e citoplasma rico em mucina. Shidham, 2007 destaca que o aspecto do citoplasma em todas as células do carcinoma bronquioloalveolar formam um grupo idêntico. Em contraste com outros adenocarcinomas que normalmente apresentam variações citoplasmática de uma célula para outra dentro do mesmo grupo.

No carcinoma de pequenas células, Cibas, 2009, destaca que as células estão dispersas como células isoladas e organizadas em grupos e cadeias. Elas são pequenas, com um

diâmetro aproximadamente 2-3 vezes maior que um pequeno linfócito e com citoplasma escasso. Os núcleos são escuros, com cromatina fímbria granular e nucléolos imperceptíveis. Shidham, 2007, além de destacar o tamanho destas células, destaca sua fragilidade e sua alta relação núcleo-citoplasmática.

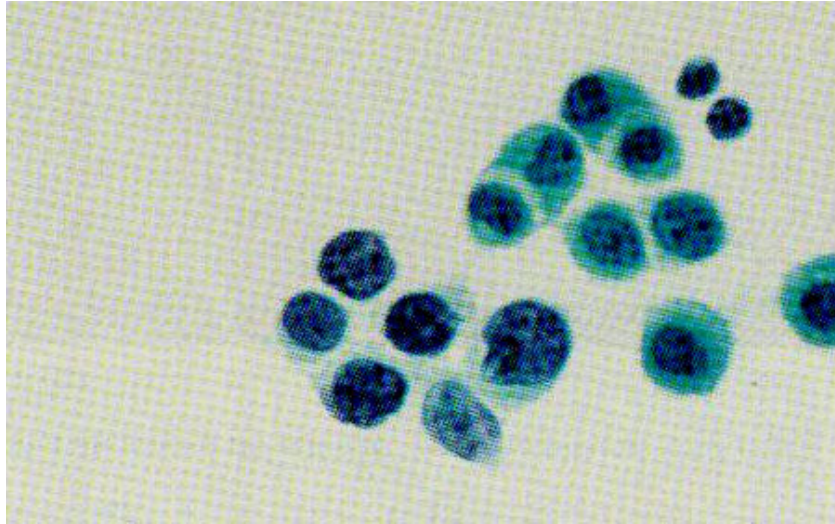


Figura 16 – Carcinoma de células pequenas do pulmão, derrame pleural X 630.
Fonte: BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO, Adhemar (2001, p.115).

O carcinoma de grandes células mostra uma população de células isoladas ou em pequenos grupos pouco coesivos de células com tamanho variável de citoplasma o qual não é vacuolizado. As células possuem uma alta relação N/C, com núcleos grandes, ovóides, hipercromático, cromatina grosseiramente granular e irregularmente distribuída. Multinucleação é freqüente assim como nucléolo proeminente (Shidham, 2007).

Nos carcinomas escamosos as células são organizadas em pequenos grupos ou de forma isolada. O aspecto citológico varia conforme o grau de queratinização do tumor. O citoplasma é denso e geralmente orangeofílico. Os núcleos são aumentados, hipercromáticos, grosseiramente granular e os nucléolos geralmente não são proeminentes. Picnose nuclear e cariorrexe são vistos em alguns casos, assim com a presença de escamas anucleadas (Cibas, 2009). Nos tipos não-queratinizados, segundo Shidham, 2007, pode ser difícil de distinguir dos adenocarcinomas pobremente diferenciados e do carcinoma urotelial invasivo.

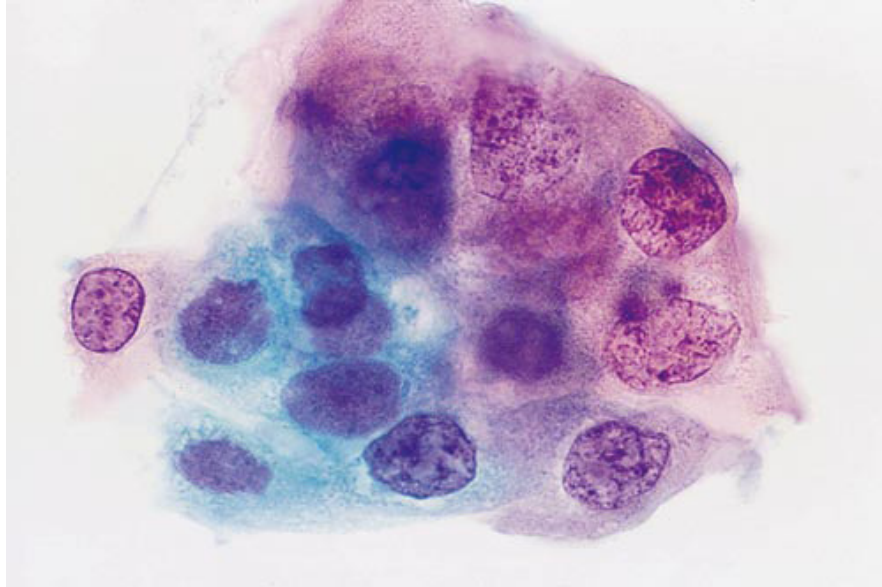


Figura 17 – Carcinoma escamoso do pulmão em fluido pleural. Fonte: Coloração de Papanicolaou Fonte: CIBAS, E.S (2009, p.143).

7.3 CÂNCER DO OVÁRIO

Segundo Robbins & Cotram, 2010, o câncer do ovário representa 3% de todos os tipos de câncer em mulheres, sua incidência está situada abaixo apenas do carcinoma do colo uterino e do endométrio e, além disso, uma vez que a maioria dos cânceres PE detectada quando já houve disseminação além do ovário, eles representam um número desproporcional de mortes decorrentes de câncer do trato genital feminino.

Seguido da mama e do pulmão, o câncer de ovário é o mais freqüente tipo de tumor em mulheres que causam o aumento dos fluidos serosos, principalmente ascite. Derrames pleurais e raramente pericárdicos podem ocorrer mais são usualmente secundários a ascites ou evidencia outro tumor que se espalhou pela cavidade abdominal. A exata identificação do tipo de tumor ovariano pode ser possível em alguns casos, embora em muitas mulheres, um diagnóstico histológico é necessário (Koss, 2006).

Vários tipos de tumores ovarianos podem causar efusões malignas, porém, segundo Shidham, 2007, os mais comuns são adenocarcinoma papilares serosos e os adenocarcinomas papilares mucinosos.

As células de adenocarcinoma do ovário em derrames cavitários são geralmente facilmente reconhecíveis. A celularidade é normalmente alta e as células apresentam-se frequentemente como estruturas acinares grandes ou papilares misturada com numerosas células isoladas, muitas delas altamente vacuolizadas e os grupamentos papilares podem conter corpos de Psammoma (Naylor, 2008). Shidham, 2007, alerta que apesar de estar

usualmente associado com adenocarcinomas papilares serosos, os corpos de psammoma podem ser observados em outros processos reativos da cavidade pélvica e não devem ser interpretados com critério de malignidade.

Nos adenocarcinomas serosos papilares, além do achado de grupos papilares coesivos as células apresentam um tamanho que varia do médio ao grande, com escasso citoplasma e não vacuolizado, núcleo hiper Cromático, redondo ou oval com cromatina grosseiramente granular e pequeno nucléolo usualmente inconspícuo. Porém, Shidham, 2007, ressalta que não é incomum encontrar raras células com vacúolos citoplasmáticos contendo mucina e que este achado não deve ser interpretado como um adenocarcinoma mucinoso.

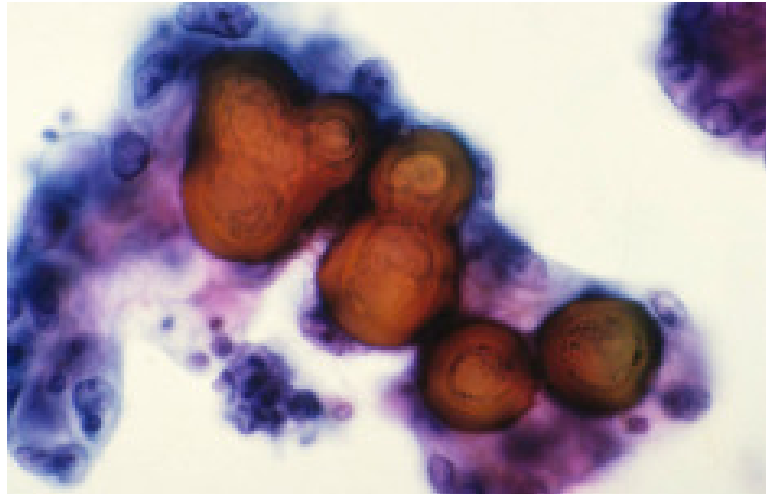


Figura 18 – Adenocarcinoma seroso papilar do ovário – Fluido peritoneal com presença vários corpos de Psammoma , Coloração de Papanicolaou .
Fonte: NAYLOR, B. (2008, p.564).

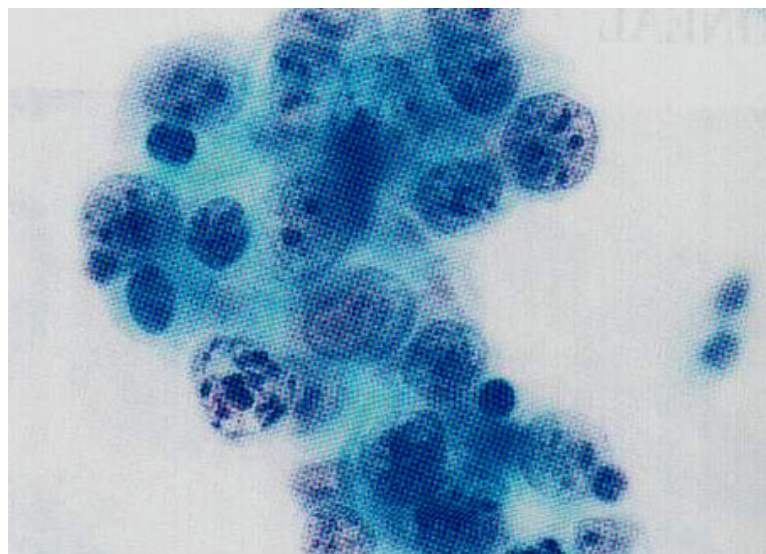


Figura 19 – Adenocarcinoma seroso papilar do ovário, lavado peritoneal. Col.de Papanicolaou, (x 100)
Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005, p.148).

Os adenocarcinomas mucinosos tem uma grande tendência de se implantar no peritônio e nos tecidos vizinhos. Grupos coesivos de células contendo muito citoplasma e vacúolos citoplasmáticos podem mostrar estruturas papilares pobremente formadas e com ausência de corpos de Psammoma. Os núcleos são redondos ou ovais, ligeiramente hiper cromáticos, com cromatina que varia de fina a grosseiramente granular e os nucléolos pode ser inconspícuos ou ligeiramente proeminentes (Shidham, 2007)

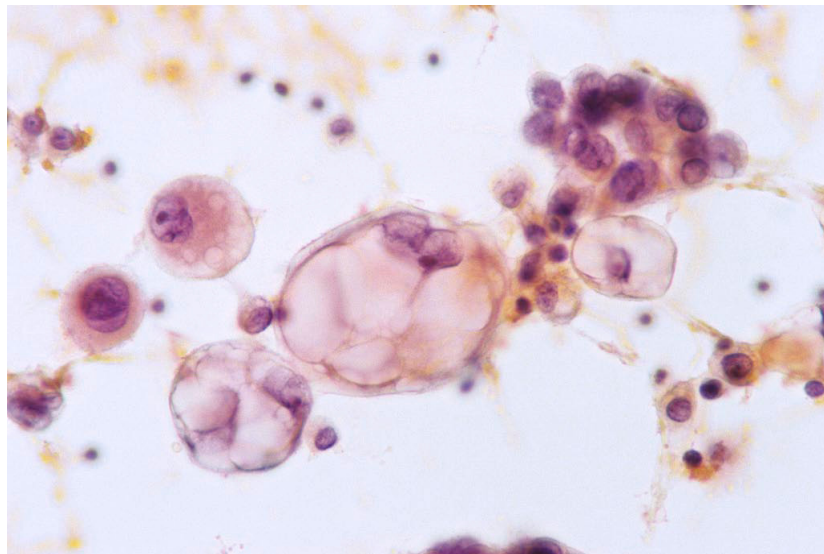


Figura 20 – Adenocarcinoma mucinoso do ovário. Efusão Pleural . Coloração de Papanicolaou.

Fonte: NAYLOR, B. (2008, p.564).

Alguns tumores mucinosos do ovário e do apêndice originam uma síndrome típica, denominada *Pseudomixoma peritoneal*, que consiste na existência de abundante mucina extracelular (Costa & De Agostim, 2006). Segundo Robins & Cotram, 2010, historicamente, acreditava-se que muitos casos de *Pseudomixoma peritoneal* em mulheres eram decorrentes de neoplasias mucinosas primárias do ovário. Contudo, evidências recentes apontam para a presença, na maioria dos casos, de um tumor mucinoso primário extraovariano (geralmente do apêndice). Costa & De Agostim, 2006, descrevem que o líquido deste é gelatinoso e está constituído por mucina extracelular e com alguns histiócitos vacuolizados e as células tumorais, quando aparecem, podem se mostrar isoladas ou em pequenos grupos, e são células cilíndricas, bem diferenciadas e com bastante quantidade de mucina na superfície apical (Figura 21)

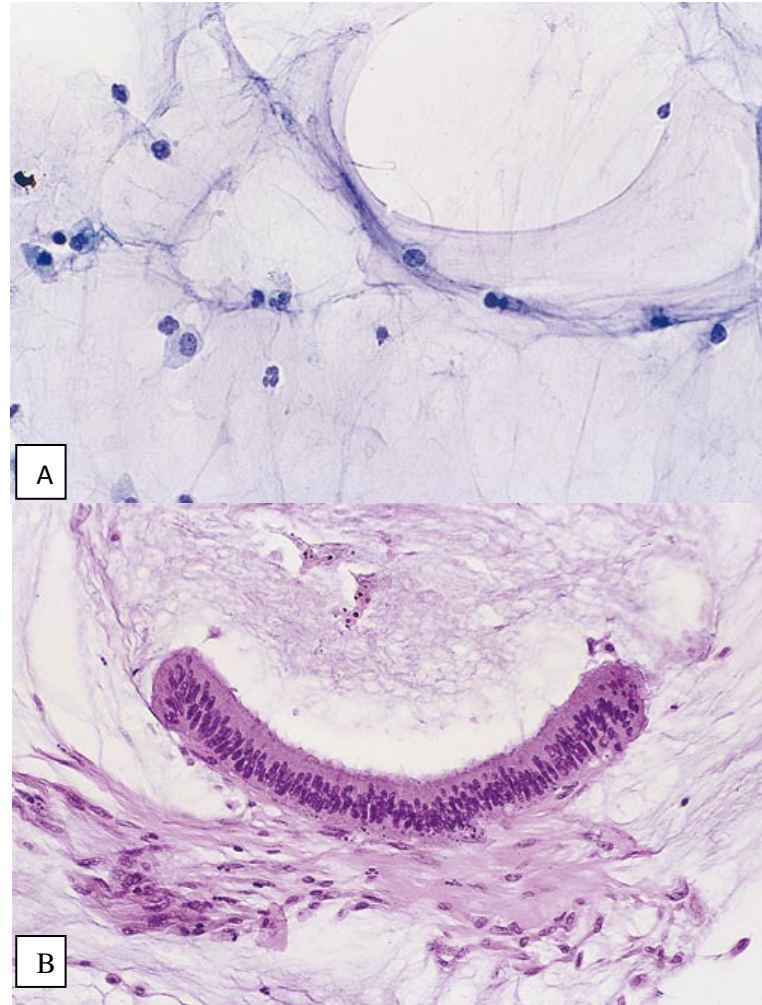


Figura 21 – Pseudomixoma peritoneal (fluido peritoneal) A- Mucina extracelular presente em abundância, corando-se de azul pela coloração de Papanicolaou. Células malignas frequentemente não são vistas, as poucas células que aparecem neste campo são histiócitos. B- Pequeno grupo de células cilíndricas com abundante mucina na superfície apical.
 Fonte: CIBAS, E.S. (2009, p.144).

Koss, 2006, destaca que ocasionalmente, tumores ovarianos metastáticos em efusões podem produzir uma população mista de células, combinando os achados de um carcinoma seroso, com o achado de células muco-produtoras do tipo anel de sinete. Ele destaca ainda outros tumores ovarianos que podem ser em efusões, tais como, o tumor misto Mulleriano e o disgerminoma.

Alves *et al*, 2001 destaca que no adenocarcinoma papilífero seroso ovariano podemos encontrar no seguinte perfil imunohistoquímico: CK7+, CK20-, CEA-, vimentina + e CA-125+. Já no adenocarcinoma mucinoso ovariano podemos encontrar: CK7+, CK20+, vimentina +/-, CEA+ e CA-125 +/-.

7.4 CARCINOMA DO ENDOMÉTRIO E CERVIX UTERINA

Metástase de carcinoma endometrial pode produzir ascite ou efusão pleural e a apresentação citológica tem poucas características além daquelas produzidas pelos adenocarcinomas. Tumores metastáticos da cérvix uterina são incomuns em efusões. O câncer reflete o tipo de tumor (escamoso ou glandular) a não tem uma característica específica que permita identificar o órgão de origem (Koss, 2006).

Porém, Shidham, 2007 descreve algumas características do adenocarcinoma do endométrio e da cérvix uterina. Segundo ele, mostra um grupo vagamente coeso de células de médio porte, com citoplasma relativamente escasso em configuração papilar, podendo mostrar características de células mesoteliais reativa por um lado ou de adenocarcinoma bem diferenciado. A forma secretória pode ter o citoplasma vacuolizado.

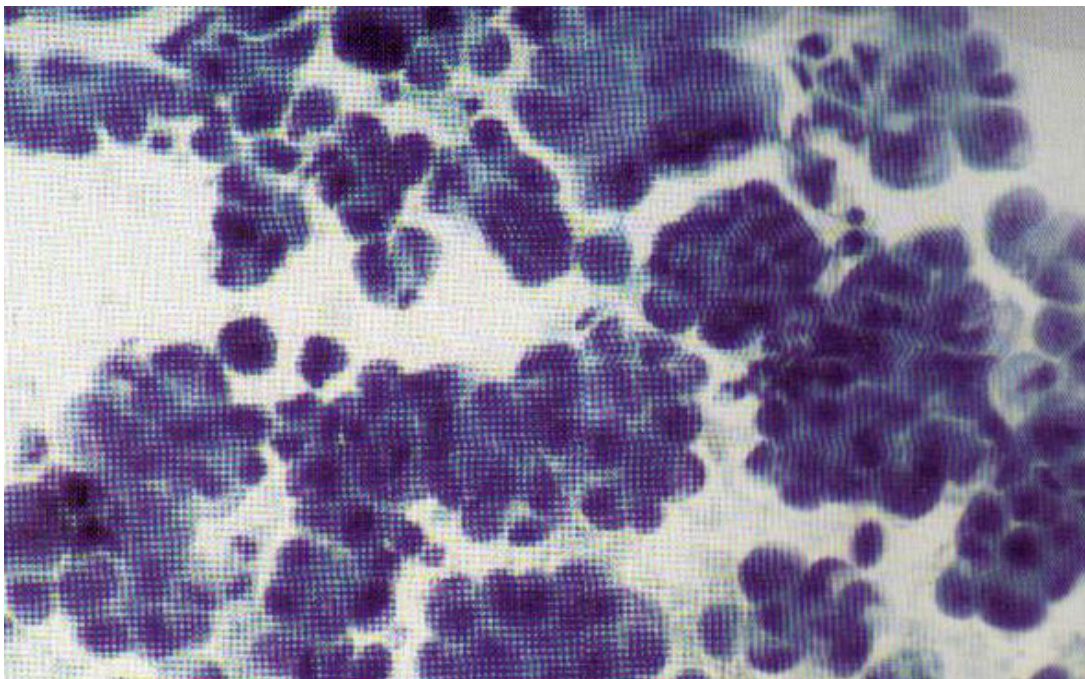


Figura 22- Adenocarcinoma do endométrio em líquido ascítico. Col.Papanicolaou. (X 100) Fonte: COSTA, J.Rodrigues & DE AGUSTIM, Domingo (2003, p.36).

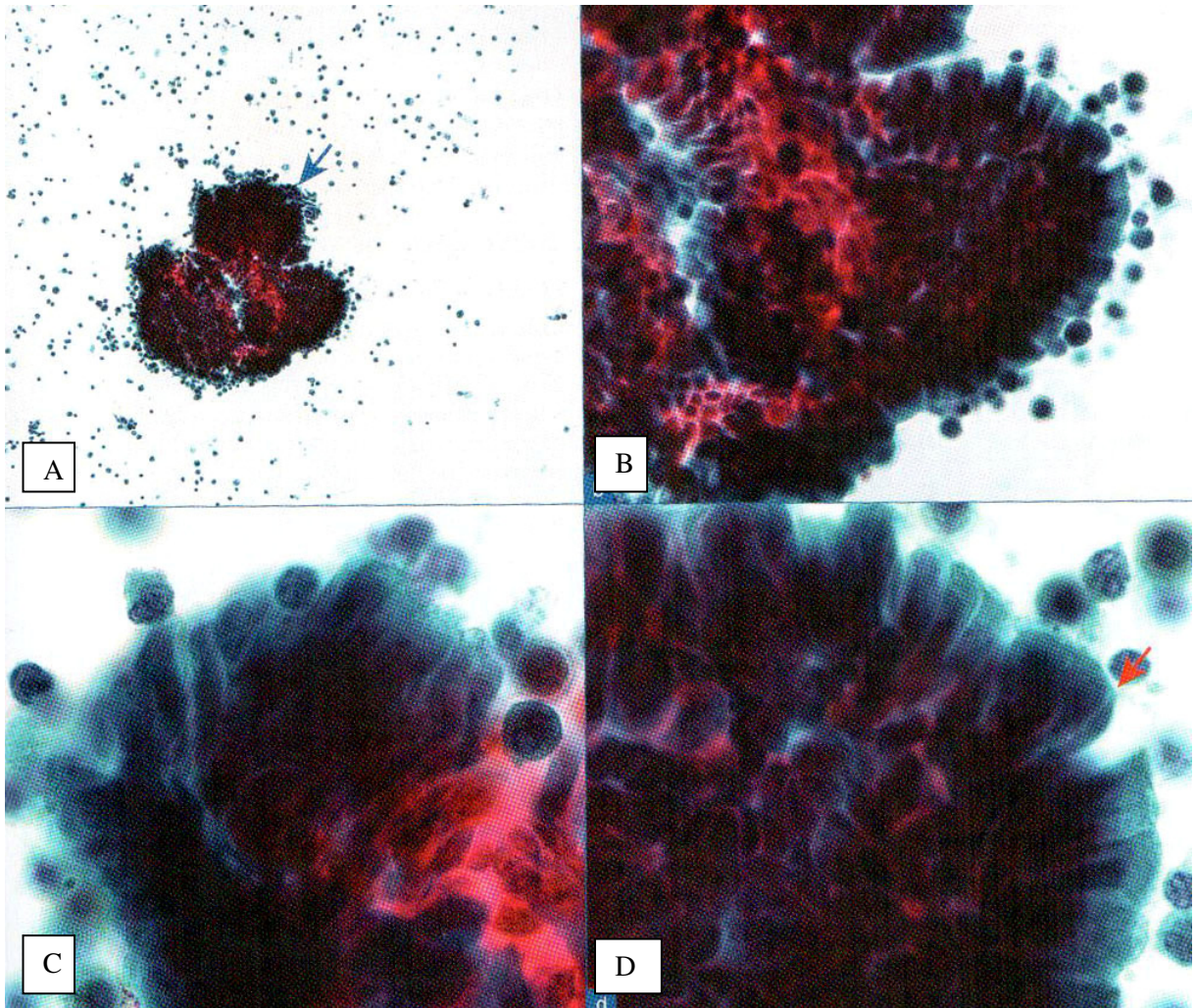


Figura 23 – Metástase de carcinoma do endométrio em fluido pleural . Coloração de Papanicolaou (A, 10x; B,40x; C,D, 100x)

Fonte: SHIDHAM, V.B. (2007, p.137).

Nos carcinoma da cervix, SHIDHAM, 2007, descreve que os carcinoma escamosos não-queratinizados e os pobremente diferenciados podem estar associados com efusão peritoneal, mostrando uma segunda população de células fracamente coesivas que variam de tamanho médio a grande, as vezes formado esferas, com quantidades moderadas a grande de citoplasma relativamente denso. O núcleo é hiper Cromático, de forma oval ou irregular, com cromatina grosseiramente granular com presença de nucléolos. Os adenocarcinomas mostram grupos fracamente coesivos; com citoplasma vacuolizado e grande; núcleo redondo a oval; de posição excêntrica; hiper Cromático; cromatina grosseiramente granular e nucléolos, em pelos menos algumas das células, são proeminentes.

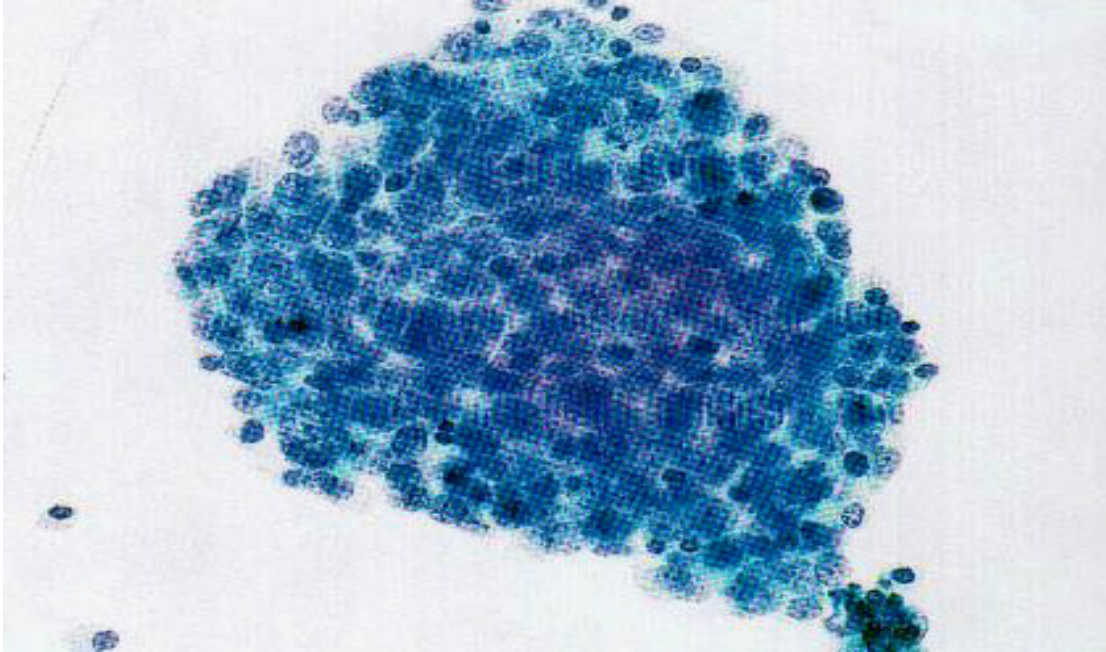


Figura 24 – Carcinoma epidermóide não queratinizado da cérvix uterina, lavado peritoneal. Col. Papanicolaou (x 600)
Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005, p148).

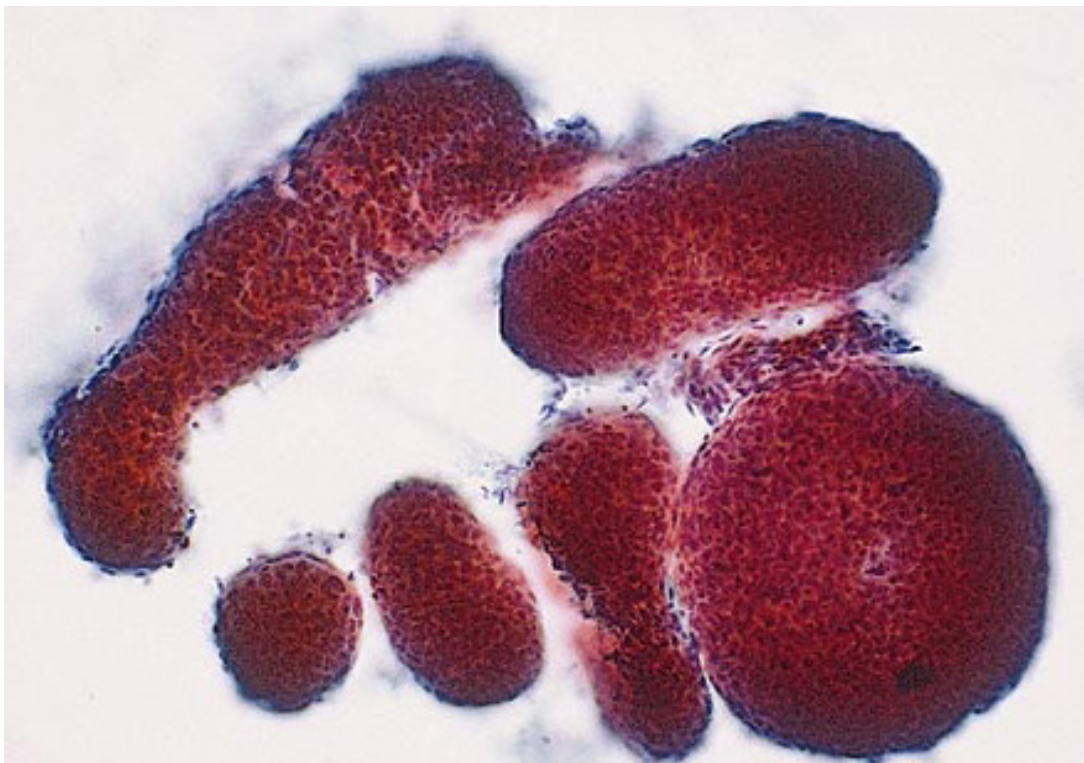


Figura 25 – Carcinoma escamoso da Cervix Uterina em fluido pericárdico.
Fonte: CIBAS, E.S. (2009, p.146).

7.5 CARCINOMA DO TRATO GASTROINTESTINAL

Carcinomas do esôfago são, em sua grande maioria, carcinomas escamosos e sua presença em efusões é idêntica a carcinomas metastáticos escamosos de outros órgãos. Adenocarcinoma esofágico em efusões não pode ser distinguido citologicamente de uma metástase de um câncer gástrico (Koss, 2006). Nos últimos anos tem ser observado um aumento da frequência de adenocarcinomas originados do terço distal do esôfago, os quais podem se originar uma metaplasia de Barrett (Jhala & Jhala, 2005). Apesar da estreita relação anatômica com a pleura e o pericárdio, efusões malignas devido a carcinoma esofágico parecem ser raras (Renshaw *et al*, 1997).

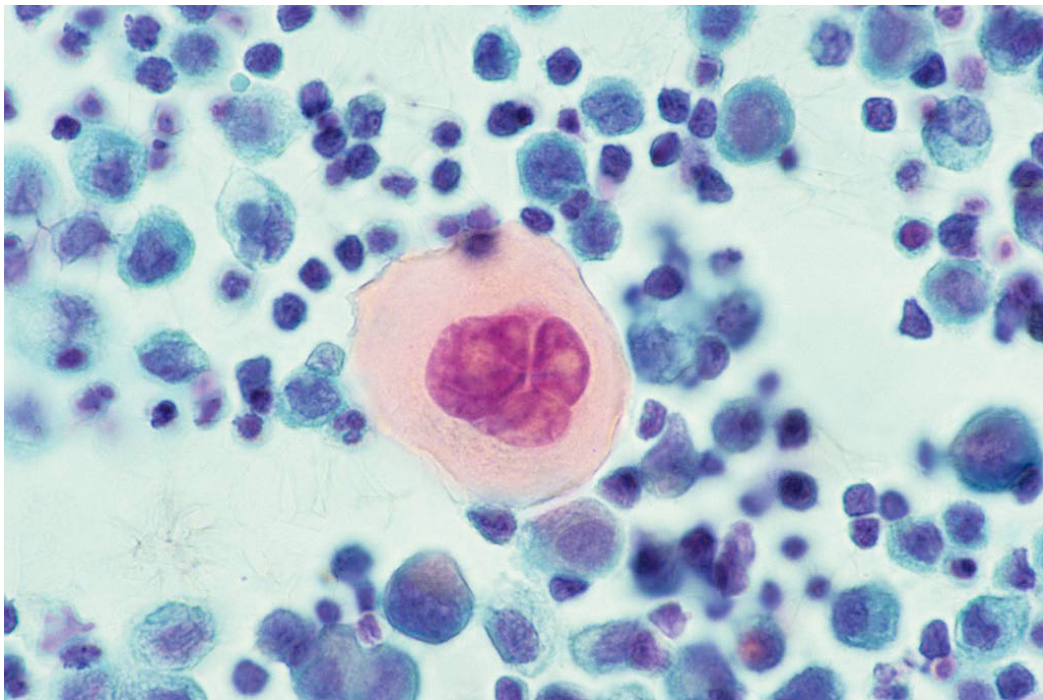


Figura 26 – Carcinoma epidermóide metastático da laringe. Fluido pleural. Coloração de Papanicolaou. Fonte: NAYLOR, B (2008, p.553).

Muitos tumores gástricos ou de origem do colón são adenocarcinomas produtores de muco, mais comumente observados no líquido ascítico, porém também observados nas cavidades pleurais e pericárdicas. A apresentação citológica dependerá do tipo de tumor: carcinomas bem-diferenciados diferem dos carcinomas tipo anel-de-sinete e outros pobremente diferenciados (Koss, 2006)..

Shidham, 2007 divide os adenocarcinomas do colón em: variante não-secretória, variante secretória, mucinosa e tipo anel-de sinete. Na variante não secretória os esfregaços mostram grupos compactados ou estruturas papilares medias ou grandes com escasso

citoplasma, núcleos ovóides ou fusiformes, hipercromático, cromatina finamente granular e geralmente nucléolo irreconhecível. A principal característica citológica são núcleos alongados, arranjados em paliçada e situados na periferia dos grupos (figura 28).

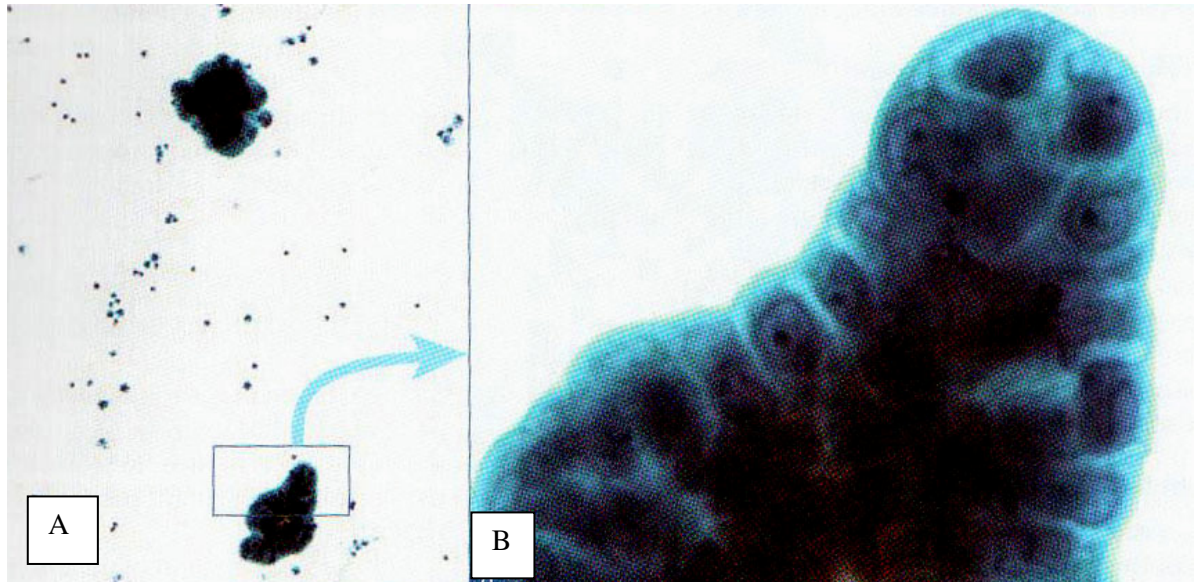


Figura 27 – Metástase de adenocarcinoma do colón.Fluído Peritoneal. Coloração de Papanicolaou (A, 40x; B,100x).

Fonte: SHIDHAM, V,B. (2007, p.137).

Na variante secretória o citoplasma é vacuolizado e as células são frequentemente vistas formando estruturas papilares. Já a variante mucinosa a configuração papilar não é vista, os vacúolos intracitoplasmático ricos em mucina usualmente distorcem a hipercromasia nuclear. Os nucléolos são proeminentes em algumas células. Apesar de um fundo mucinoso ser observado, raramente é um achado significativo (Shidham, 2007).

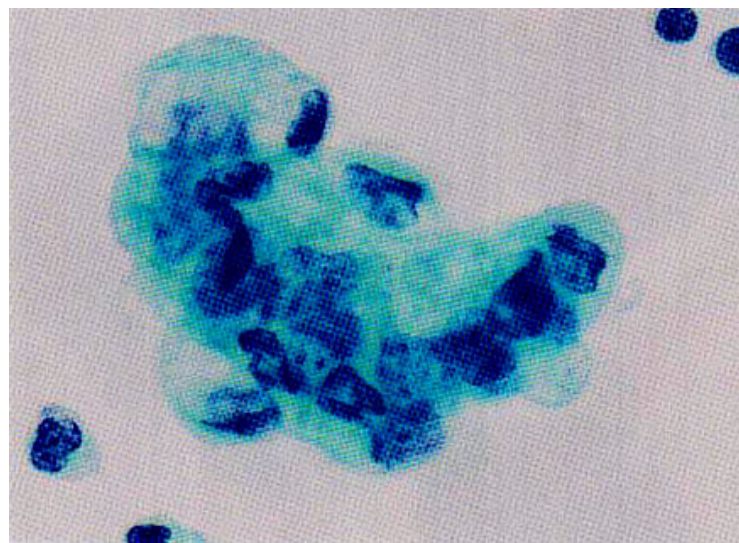


Figura 28 – Adenocarcinoma colorretal, líquido ascítico.Col.de Papanicolaou (X1000) Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005, p.126).

Os achados na variante anel em sinete, geralmente coincidem com outros adenocarcinomas, principalmente o gástrico. Apresentam-se como células individuais, aproximadamente esféricas, grandes, com um núcleo periférico, hipercromático e um citoplasma com grande vacúolo (Koss, 2006).

Para os adenocarcinomas do cólon, Alves *et al*, 2001, destaca o seguinte imunoperfil: CK7-, CK20+, vimentina -, CEA + e CA-19.9+.

Shidham. 2007, divide os carcinomas gástrico em quatro tipos: bem-diferenciado, pobremente diferenciado, variante em anel de sinete e uma variante anaplásicas. Os três primeiros possuem morfologia coincidente com os outros adenocarcinomas já relatados. A variante anaplásica mostra características morfológicas parecidas com os outros tumores anaplásicos com uma segunda população numerosa de células, de tamanho médio, individualmente disperso, com pouco citoplasma, alta relação núcleo-citoplasma, núcleo hipercromático, de forma irregular, excêntrico, com cromatina grosseiramente granular, nucléolo proeminente e presença de multinucleação. Alves *et al*, 2001, destaca o seguinte imunoperfil para o adenocarcinoma do estômago: CK7 +/-, CK 20 +/-, vimentina -, CEA +, CA-19.9 +.

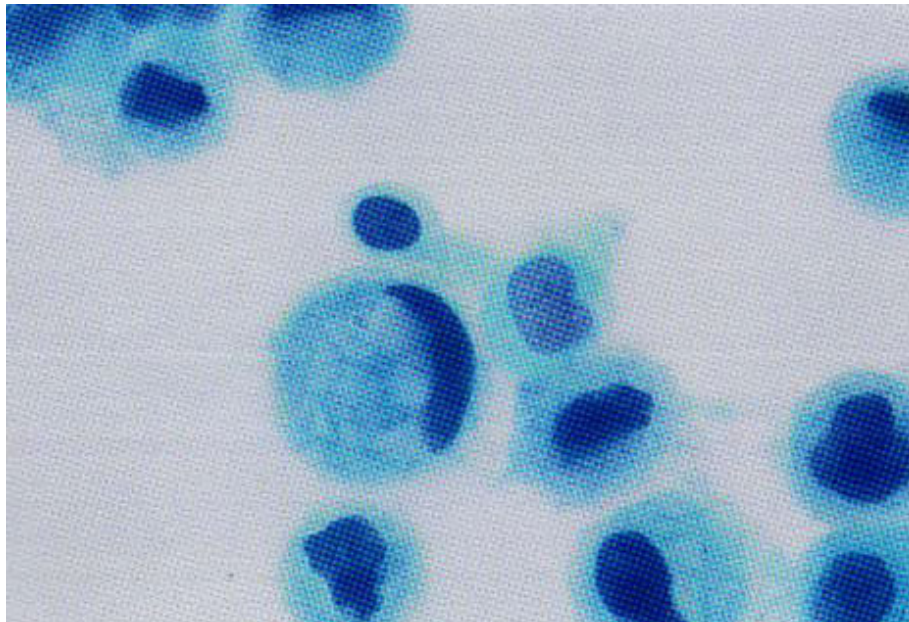


Figura 29 – Adenocarcinoma gástrico, derrame pleural. Col.de Papanicolaou (X 1000)
Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005, p.127).

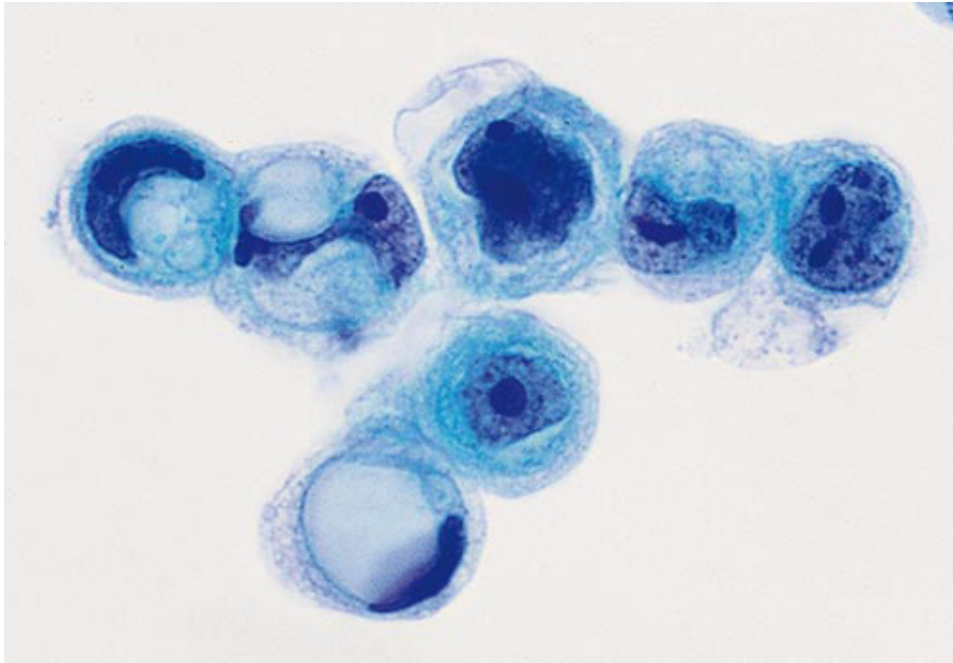


Figura 30– Adenocarcinoma gástrico. Fluido pleural. Células em anel de sinete.
 Fonte: CIBAS, E.S. (2009, p.144).

7.6 CARCINOMA HEPATOCELULAR E PANCREÁTICO

Carcinomas dos ductos pancreáticos não tem características distintivas em fluidos. As grandes células, facilmente reconhecível como malignas, usualmente tem um grande nucléolo e, ocasionalmente, uma morfologia sugestiva de adenocarcinoma (Koss, 2006). Adenocarcinomas bem-diferenciados são encontrados em fluidos e segundo Shidham, 2007, eles podem ser ductais (as células formam grupos coesivos, com espaço citoplasma, com núcleo ovóide, hipercromático, cromatina finamente granular, nucléolo inconspícuo, usualmente indistinguível do um colangiocarcinoma) ou papilares (grupos tridimensionais de células com alta relação N/C, núcleo ovóide e hipercromático, cromatina fina a grosseiramente granular. Os adenocarcinomas ductais podem ser confundidos com os papilares, já que os aqueles podem formar, ocasionalmente formações papilares, porém, nos adenocarcinomas papilares ocorre numerosas formações papilares tridimensionais. Ainda, segundo Shidham, 2007, podemos encontrar carcinoma de pequenas células pobremente diferenciado do pâncreas, com achados morfológicos parecidos com o de pequenas células do pulmão; e carcinoma de células gigantes pleomórficas, que é uma variante altamente agressiva e que com morforlogia parecida com carcinomas pleomórficos e sarcomas.

Geralmente, segundo Alves *et al*, 2001, é encontrado o seguinte imunoperfil para os adenocarcinomas de pâncreas e vias biliares: CK7 +, CK20 +/-, vimentina +/-, CEA + e CA 19.9 +.

O tumor mais freqüente do fígado é o hepatocarcinoma, e afeta predominantemente paciente do sexo masculino na quarta e sexta décadas de vida e existe atualmente um grande aumento da freqüência do seu diagnóstico, principalmente associado a um aumento da incidência da infecção pelo vírus C da hepatite no mundo todo (Kowalski, 2006).

Células de carcinoma hepatocelular podem ser observadas em líquido ascítico e algumas vezes em fluidos pleurais. Nos tumores bem diferenciados as células malignas assemelham-se aos hepatócitos. Elas são de tamanho médio, mas, ocasionalmente grandes, ocorrendo isoladas ou em pequenos agrupamentos, com forma frequentemente poligonal. O citoplasma é granular, às vezes, com pigmentos biliares. O núcleo é grande, esférico, algumas vezes duplo, e contem um nucléolo de dimensão moderada. Achados citoplasmáticos específicos destas células, como bile e formação de canálculos biliares foram identificados por estudos ultraestruturais (Koss, 2006).

Alves *et al*, 2001, afirma que o perfil mais habitual encontrado no carcinoma hepatocelular é: CK7-, CK20 -, CEA- (CEAp= +, delineando pólo biliar), Hep-Par+ e vimentina -.

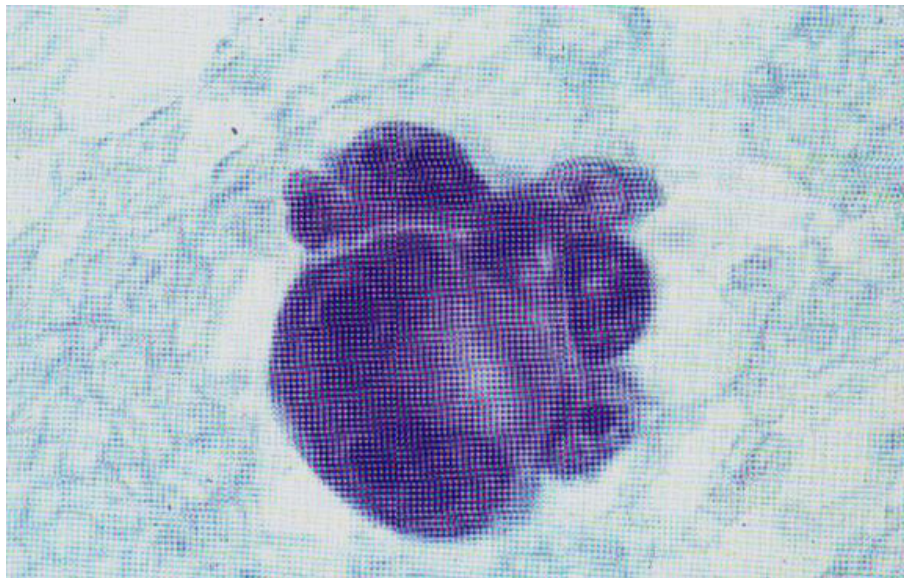


Figura 31 – Hepatocarcinoma, líquido ascítico. Col.de Papanicalaou (X400)
Fonte: COSTA, J.Rodrigues & DE AGUSTIM, Domingo. (2003, p.45).

7.7 CARCINOMA DA TIREÓIDE

O câncer da tireóide é a neoplasia maligna mais comum e corresponde a aproximadamente 1% dos cânceres no ser humano. As neoplasias malignas classificam-se em carcinomas, linfomas, sarcomas e metástases. Os carcinomas correspondem a 90% das neoplasias malignas da tireóide e dividem-se em papilífero, folicular, células de Hürtle, medular e anaplásico (Kowalski, 2006).

Carcinomas papilares e foliculares de tireóide em efusões usualmente formam pequenos aglomerados compactos de pequenas células que a primeira vista, podem parecer inconspícuas (Koss, 2006).

A forma folicular pode mostrar grupos coesivos de células de tamanho médio a grande, com pequena ou moderada quantidade de citoplasma, núcleo redondo a oval, hipercromático, com cromatina grosseiramente granular, podendo, algumas células, apresentar nucléolo proeminente. A forma papilar é a mais comum, podendo se apresentar com as seguintes características: grupo coesivo de estrutura papilar compostos de células de tamanho pequeno a médio, com alta relação N/C, núcleo redondo a oval, cromatina finamente granular, podendo estar presentes sulcos nuclear e pseudoinclusões intranucleares. Na forma papilar é freqüente o encontro dos corpos de Psammoma (Shidham, 2007).

Nos carcinomas papilíferos ou foliculares da tireóide podemos encontrar o seguinte imunoperfil: tireoglobulina +, CEA- e vimentina+ (Alves *et al*, 2011). Shidham, 2007 destaca também a positividade TTF-1 e para o HBME-1.

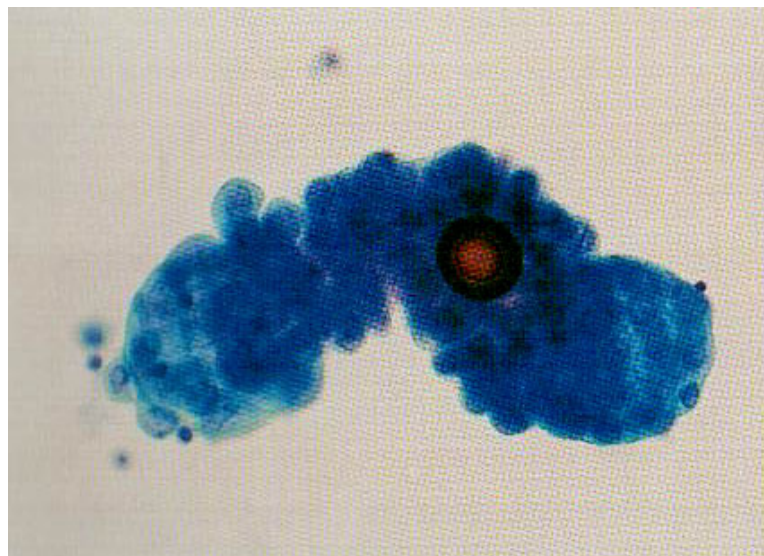


Figura 32 - Carcinoma papilar da tireóide em derrame pleural. Col.de Papanicolaou (X400)
Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005, p.131)

7.8 CÂNCER DO SISTEMA URINÁRIO

O carcinoma de células renais constitui 1-3 % das neoplasias malignas humanas (excluindo da pele) e 75-80% das renais (Godoy,2006).

Segundo Renshaw, 1998, apesar do carcinoma renal ser comum, com vários casos sendo diagnosticados por ano, efusões malignas secundária a carcinoma renal são raras. Já Koss, 2006, afirma que a metástase de tipos de carcinoma renal, como células claras ou granulares, é comumente encontrada em efusões e que as células cancerosas presentes na efusão são similares as células malignas que podem ser visualizada no sedimento urinário.

Shidham, 2007, descreve as seguintes características morfológicas das células em um carcinoma renal metastático presente em fluido: grupo fracamente coesivo de células de tamanho média grande, formação tridimensional em esferas é comum, abundante citoplasmas claro, vacúolo no citoplasma pode variar de paciente a paciente, núcleo redondo a oval, cromatina finamente granular, nucléolo proeminente, embora variável, é usualmente presente.

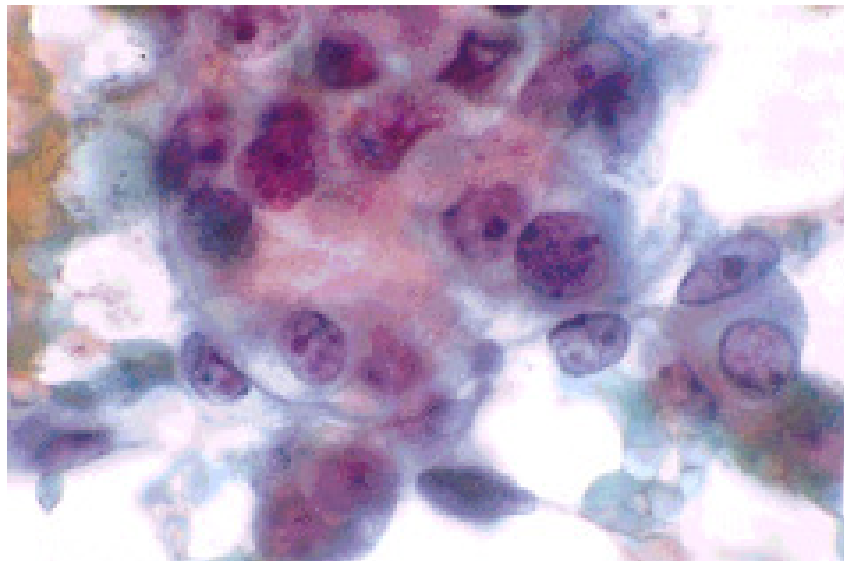


Figura 33 – Carcinoma renal em uma efusão, tipo de célula claras. Col.de Papanicolaou (X 1000)
Fonte RENSHAW, Andrew A. *et al.* (1988, p.150)

Os achados citológicos do carcinoma renal tipo células claras com o tipo papilar são similares. Porém, no estudo de Renshaw *et al.*, 1988, eles verificaram que o tipo de células claras geralmente apareciam formando agregados irregulares ou não-papilares, enquanto que o tipo papilar formava papilas bem definidas, porém, para confirmação seria necessário o estudo imunohistoquímico. Alves *et al.*, 2001, destaca que para o carcinoma tipo células claras

podemos encontrar CK7 – e vimentina +; já para o tipo papilar podemos encontrar CK7 + e vimentina +.

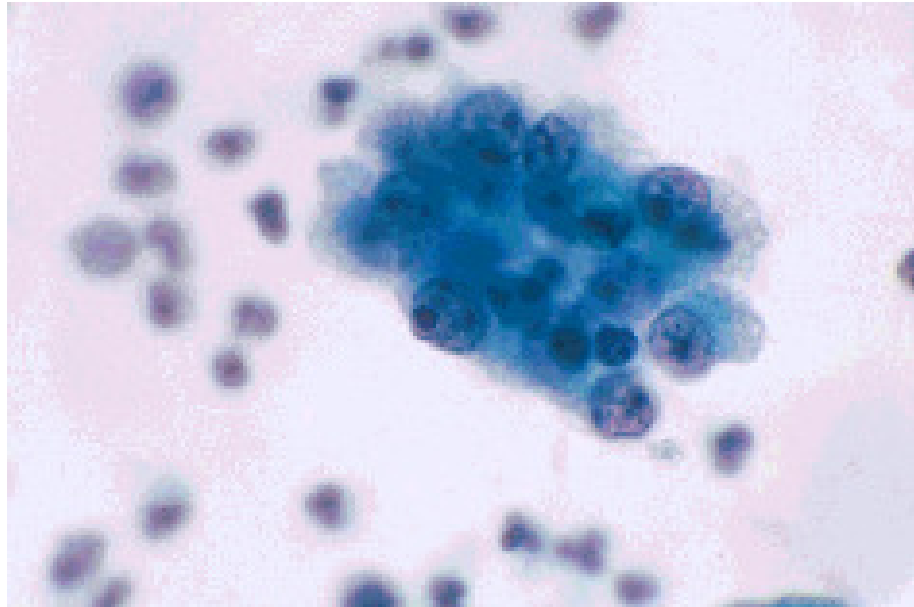


Figura 34 – Carcinoma de células renais, tipo papilar, em uma efusão.
Col.de Papanicolaou (X 1000)
Fonte: RENSHAW, Andrew A. *et al.* (1988 p.150)

Embora o câncer urotelial metastático possa apresentar as características reconhecíveis na aspiração de biópsias de pulmão, até agora não foi observado em derrames. Na maioria dos casos, os fluidos contêm células cancerosas indeferenciadas grandes, às vezes com citoplasma fortemente delineadas, sugestivos de derivação escamosa (Koss, 2006). Weisntein & Cibas, 2005, confirmam esta informação, apenas acrescentando que os carcinomas uroteliais de baixo grau não metastizam e que os de alto grau podem aparecer nos fluidos, porém, as características são inespecíficas e podem aparecer em qualquer tumor epitelial pouco diferenciado.

7.9 DESORDENS MALIGNAS DOS TECIDOS HEMATOPOIÉTICOS E LINFÓIDES

Em raras ocasiões o linfoma e a leucemia afetam as cavidades corporais antes que se realize o diagnóstico em qualquer outra localização primária (gânglio linfático, medula óssea, sangue periférico). Com menos frequência, o derrame pode ser a apresentação inicial de um tumor hematológico maligno e, todavia em raros casos esta apresentação pode ser a única

existente (linfoma primário das cavidades) e a manifestação de uma evolução de alto grau de uma lesão linfomatosa de baixo grau (Weisntein & Cibas, 2005).

O diagnóstico citológico de um linfoma maligno em uma efusão pode ser estabelecido na maioria dos casos pela morfologia e tal diagnóstico é de alto valor terapêutico e de prognóstico. É extremamente raro pacientes com leucemia desenvolver uma efusão sem um diagnóstico clínico prévio. Leucemia linfóide crônica pode ser difícil de distinguir de um linfoma de células pequenas. Já as leucemias agudas e a monocítica podem gerar dúvidas com o linfoma de células grandes. (Koss, 2006)

Em geral, segundo Weisntein & Cibas, 2005, os linfomas e as leucemias se manifestam como uma população de células pouco coesivas e monomorfas, podendo observar-se uma importante cariorrexis e uma alta atividade mitótica.

Koss, 2006, destaca, que ao longo dos anos terminologia histológica dos vários tipos de linfomas tem sido frequentemente modificada, contudo para o efeito do seu reconhecimento em efusões, ele divide os linfomas malignos em quatro grupos: linfomas de células grandes, linfoma de células pequenas, linfoma de Hodgkin e uma miscelânea de doenças linfoproliferativa e mioproliferativas, incluindo raros tipos de linfomas, mielomas e leucemias

No linfoma de células grandes, Koss, 2006, compreende linfomas de células B e T, com ou sem núcleo clivado e são de fácil reconhecimento citológico, pois, as anormalidades celulares são usualmente bem evidente. Os esfregaços usualmente mostram uma população dispersa de células grandes com escasso citoplasma, com células geralmente esféricas, porém pode existir uma variação da forma células e raramente células bizarras podem ocorrer. O núcleo é oval ou esférico com contorno irregular. Anormalidades nucleolares são frequentemente encontradas, os nucléolos são grandes, de contorno irregular, e frequentemente múltiplo. Atividade mitótica é um achado intenso e mitoses anormais são comuns.

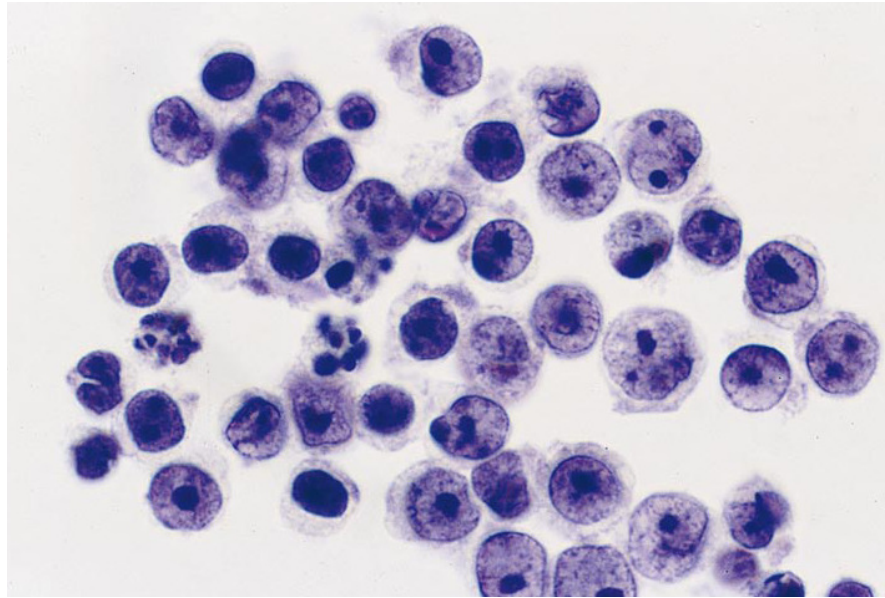


Figura 35 - Linfoma Não-Hodgkin: tipo grande células B (fluido peritoneal) As células do linfoma tem núcleo redondo, com nucléolo proeminente. Note cariopinicose e carriorrexe, características de muitos linfomas.

Fonte: CIBAS, E.S. p148.

O linfoma linfocítico de células pequenas ou leucemia linfóide crônica, se caracteriza por uma população monomorfa de células com escasso citoplasma e cromatina grossa e mostram um imunofenótipo do tipo B com expressão de CD19, CD20, CD5 e CD23. O linfoma de células pequenas que origem centrofolicular são constituída de linfócitos pequenos de núcleos irregulares misturados com alguns linfócitos de tamanho médio, mostrando também um imonofenótipo do tipo B com expressão de C19, CD20 e CD10. Os linfomas linfoblásticos estão constituídos por linfócitos de tamanho pequeno a médio, de contornos irregulares e escasso citoplasma. Os linfomas do manto estão compostos por células de tamanho intermediário, com núcleos irregulares e indentações na membrana nuclear, os núcleos são algo maiores que no linfoma linfocítico de células pequenas e as células mostram um imunofenotipo B que se distingue dos outros linfomas de células pequenas e médias pela positividade ao CD5 e negatividade ao CD23. As células do linfoma de Burkitt são de tamanho médio e mostram um núcleo sem fendas, com múltiplos nucléolos e uma quantidade moderada de citoplasma vacuolizado (Weisntein & Cibas, 2005)

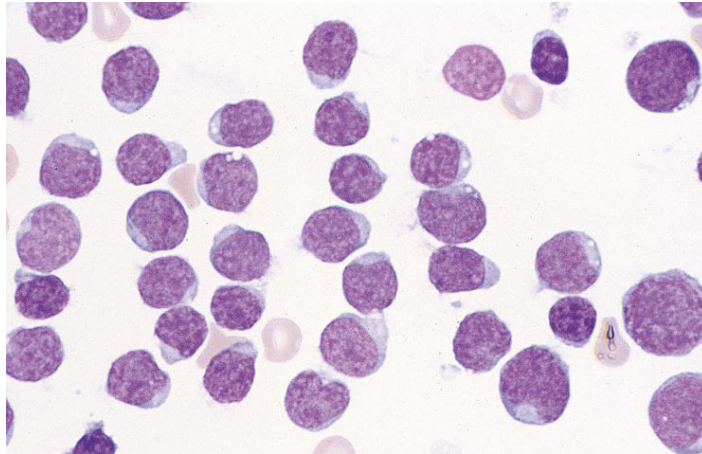


Figura 36 - Linfoma Linfoblástico
 Fonte: CIBAS, E.S. (2009, 536 p)

A enfermidade de Hodgkin é pouco frequente em amostras de derrames e o diagnóstico depende da identificação das células de Reed-Sternberg sobre um fundo de célula inflamatória mistas. O diagnóstico diferencial destas células atípicas deve ser feito com células mesoteliais reativas, células de carcinoma pouco diferenciado e melanoma (Weisntein & Cibas, 2005). Cibas 2009, também destaca que a marca citológica é a célula de Reed-Stemberg, uma célula grande, multinucleada e com nucléolos. Variantes mononucleares são frequentemente encontradas, juntamente com uma população mista de células inflamatórias que inclui linfócitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos e histiócitos. Em um paciente com história de Linfoma de Hodgkin, um liquido composto por uma população mista de células inflamatórias, mas sem células de Reed-Sternberg é considerado sugestivo de malignidade.

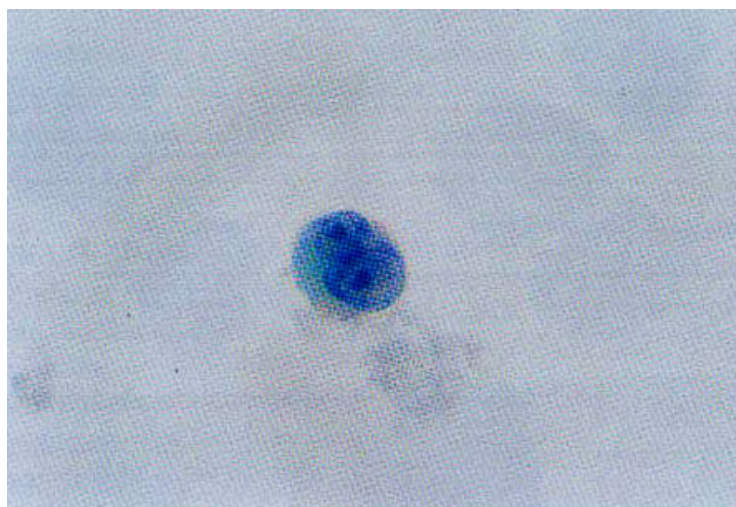


Figura 37 - Doença de Hodgkin em derrame pleural. Célula de Red-Sternberg. Col .
 de Papanicolaou (X 1000).
 Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005, p.140).

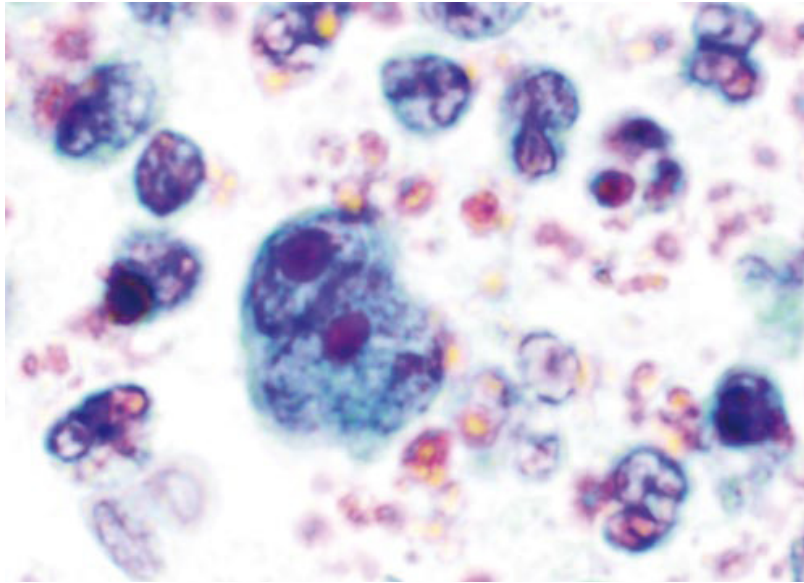


Figura 38 – Linfoma de Hodgkin (fluido pleural). Célula Clássica de Reed-Sternberg é grande, multinucleada com nucléolo proeminente.
Fonte: CIBAS, E.S. (2009, p.149)

O mieloma múltiplo pode estar ocasionalmente associado com efusões pleurais e ascite aparecendo como uma população uniforme de células plasmática (Koos,2006). O grau de diferenciação plasmocitoide varia de um tumor para o outro. As células são grandes e dispersas isoladamente. Núcleo são redondos, de posição excêntrica, com uma zona clara perinuclear, tem uma textura de cromatina grosseira e com nucléolos proeminentes. O citoplasma é normalmente abundante. Nos tumores pouco diferenciados, as células tem menos citoplasma e variam em tamanho. As células são positivas para CD138 que é um marcador de células plasmáticas (Cibas, 2009)

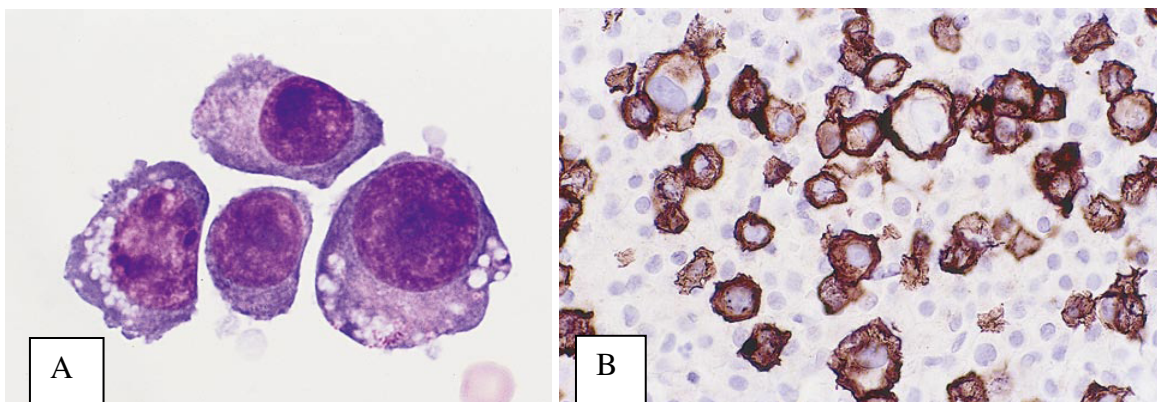


Figura 39 - Mieloma Múltiplo (fluido peritoneal) A- Fluido composto por células plasmáticas malignas com abundante citoplasma e núcleo excêntrico. B- Células malignas positivas para CD 138.
Fonte: CIBAS, E.S. (2009, p.150).

Segundo Koss, 2006 é extremamente raro paciente com leucemia desenvolver um efusão sem a presença de um diagnóstico prévio. Weisntein & Cibas, 2005, destaca que células blásticas de uma leucemia aguda podem ser reconhecidas em um efusão. Igual aos linfomas aparece como uma população pouco coesiva de células, difíceis de ser distinguir de processos reativos benignos inflamatórios. Cibas, 2009, descreve que os blastos são redondos, duas ou três vezes o tamanho de um linfócito, com núcleo redondo ou de contorno irregular, com cromatina pálida e finamente distribuída e nucléolo usualmente proeminente.

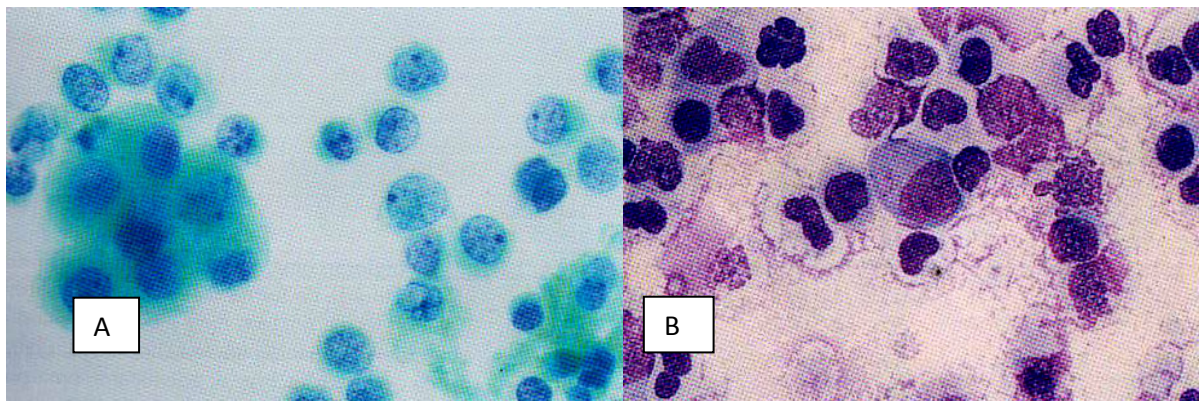


Figura 40 – Leucemia Mielóide Aguda, Derrame Pleural. A) Col.de Papanicolaou (X100), B) Coloração de Wright (X 1000).

Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005,p.141).

Segundo Koos, 2006, vários tipos de leucemias podem ser frequentemente encontradas em efusões, ele destaca, inclusive, um caso raro de leucemia megacariocítica. Leucemias mielóides agudas e monocíticas podem ser confundidas com linfoma de células grandes. As células da leucemia linfóide crônica são indistinguíveis dos pequenos linfócitos maduros, sendo necessária a imunofenotipagem para estabelecer o diagnóstico (Cibas, 2009). A aplicação da imunohistoquímica e da citometria de fluxo revolucionou o diagnóstico dos tumores malignos hematopoéticos na citologia (Weisntein & Cibas, 2005).

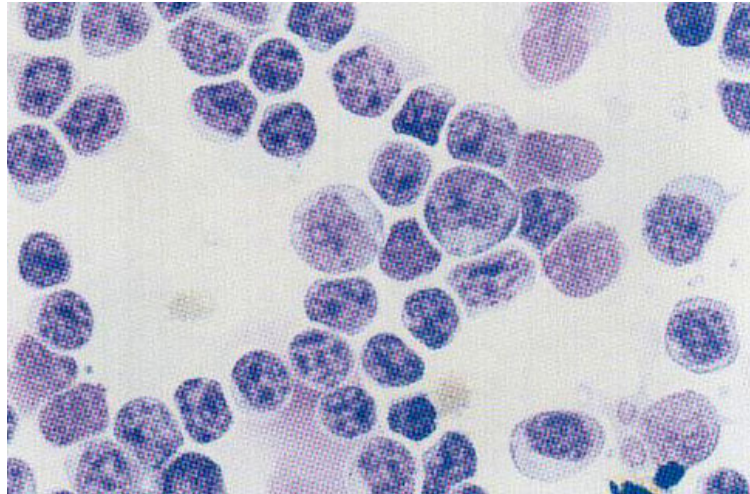


Figura 41 – Leucemia Linfóide Crônica, derrame pleural. Col. De Wright (X1000)
Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005,p.136).

7.10 MELANOMAS MALIGNOS

Metástases de melanomas malignos podem estar associados com efusões. Contrariamente a maioria dos outros tipos de tumores onde a evidência clínica de metástase usualmente precede o acúmulo de fluidos, efusões em melanomas malignos podem ocorrer como a primeira evidência de metástase, algumas vezes muitos anos após o tratamento do tumor primário (Koss, 2006).

Efusões malignas associadas com melanomas malignos podem exibir uma aparência citológica variável e o diagnóstico é facilitado pela identificação de melanina no citoplasma. Porém na ausência deste pigmento análises imunocitoquímicas são necessárias para confirmar o diagnóstico. Entre estes marcadores destacam-se o HMB45, S-100 e o MART-1 (Beaty *et al*, 1997).

Weinstein & Cibas, 2005, destacam, também a variedade citológica que os melanomas podem apresentar que vão desde tumores epitelióides até fusiformes, passando por lesões muito atípicas de células de grande tamanho. Segundo eles, as células tumorais podem aparecer soltas ou em grupos coesivos frouxos, com citoplasma abundante que pode conter o pigmento de melanina, que se reconhece como um material finamente granular. O núcleo tem forma e tamanhos muito variáveis, com cromatina granular que varia de fina a grosseira e presença de um nucléolo único ou vários.

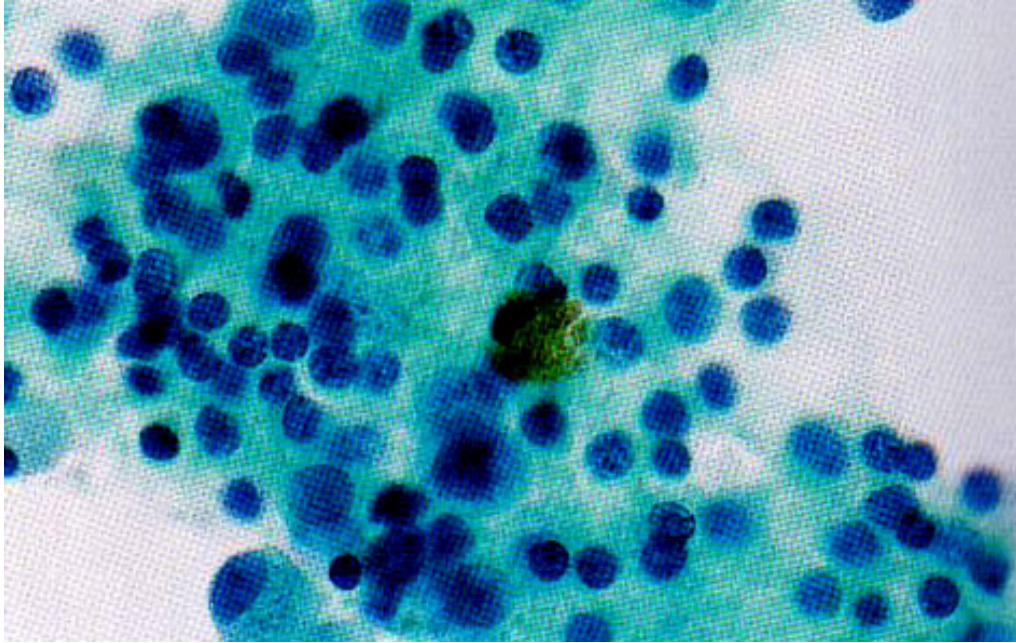


Figura 42- Melanoma, derrame pleural, Col.de Papanicolaou (X 1.000)
Fonte: WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. (2005,p.135).

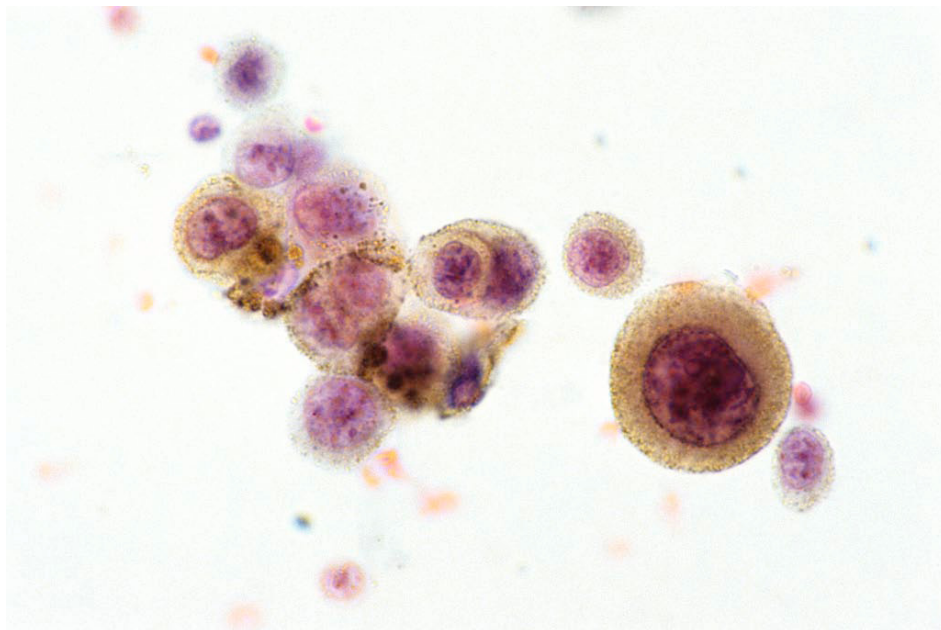


Figura 43 – Melanoma metastático em fluido peritoneal
Fonte: NAYLOR, B. (2008, p.566)

7.11 CÂNCER DE PRÓSTATA

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens e em valores absolutos, é o sexto tipo mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de cânceres. Sua taxa de incidência é cerca de seis vezes maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. Mais do que

qualquer outro tipo, é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. O aumento observado nas taxas de incidência no Brasil pode ser parcialmente justificado pela evolução dos métodos diagnósticos (exames), pela melhoria na qualidade dos sistemas de informação do país e pelo aumento na expectativa de vida (INCA, 2011)

Saif, 2005, ao estudar ascite maligna associada com câncer de próstata, conclui que o desenvolvimento da ascite secundária a câncer de próstata, seja como manifestação inicial ou doença recorrente, não é bem conhecida e pode ser desconhecida por alguns médicos. Esta situação clínica pode se tornar particularmente importante em pacientes com ascite com carcinoma primário desconhecido e a falta de conhecimento sobre esta complicação do câncer de próstata pode retardar o diagnóstico e o tratamento desta neoplasia hormonalmente responsiva

Segundo Koss, 2006, metástase de carcinoma prostático aparecem como típicos adenocarcinomas, composto por células de diferentes tamanhos, dependendo da configuração do tumor primário.

Os esfregaços mostram uma segunda população de células fracamente coesivas de células neoplásicas de tamanho que varia de médias a grandes; com escasso citoplasma; núcleo redondo, às vezes oval; hipercromático, usualmente excêntrico e com cromatina finamente granular. Proliferação em esferas pode estar presente. Carcinomas de alto-grau possuem nucléolos proeminentes, sendo variável nos bem-diferenciados. Algumas células podem mostrar vacúolos, que podem ser degenerativos ou vacúolos realmente secretores (Shidham, 2007).

Em alguns paciente, a origem destas células pode ser confirmada por coloração imunocitologica para fosfatase ácida ou antígeno prostático específico (PSA) (Koss, 2006). Saif, 2005, também ressalta o valor do PSA como valiosa ferramenta de complementação diagnóstica. Já Alves *et al*, 2001, destaca os seguintes marcadores: CK7-, CK20-, vimentina +/-, CEA -, PSA + e PSAP+.

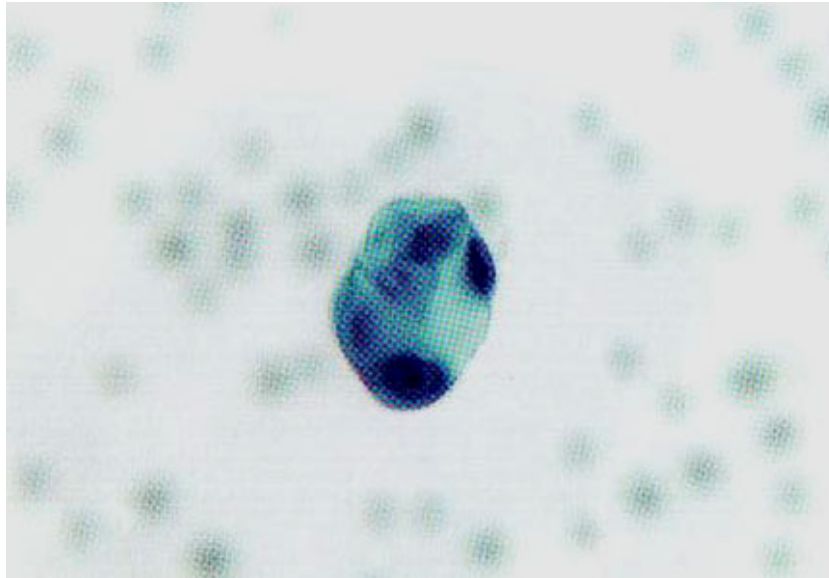


Figura 44 - Adenocarcinoma Prostático em fluído ascítico. Col. de Papanicalaou.
Fonte: SHIDHAM, V.B. & FALZON, M. (2010, p.168).

7.12 SARCOMAS

Os sarcomas respondem por 3 a 6 % das efusões malignas e seu diagnóstico é frequentemente realizado sabendo-se da definição do tipo de tumor primário. Foi tentada uma subclassificação dos sarcomas por aspiração em agulha fina em três grande categorias: células redondas, pleomórficas e células fusiformes. No entanto, estas categorias, a maioria baseados na forma das células, são menos confiáveis em amostras de fluidos. Sarcomas tendem a apresentar célula redondas até em fluidos e falta o arranjo do tecido vascular ou padrões estromais usualmente observadas em espécimes obtidas por aspirações com agulha fina. É mais importante para identificar as células do tumor como maligno e prever a sua origem sarcomatosa ao invés de sub-classificar-los. Acurácia no diagnóstico melhora quando os achados citológicos são correlacionados com as informações clínicas e materiais anteriores estão disponíveis para comparação (Abadi & Zakowski, 1998) . Abadi & Zakowski, 1998, verificaram que em todos os casos estudados em seu trabalho sobre apresentações citológicas dos sarcoma em fluidos que as células foram semelhantes as observadas no sítio primário.

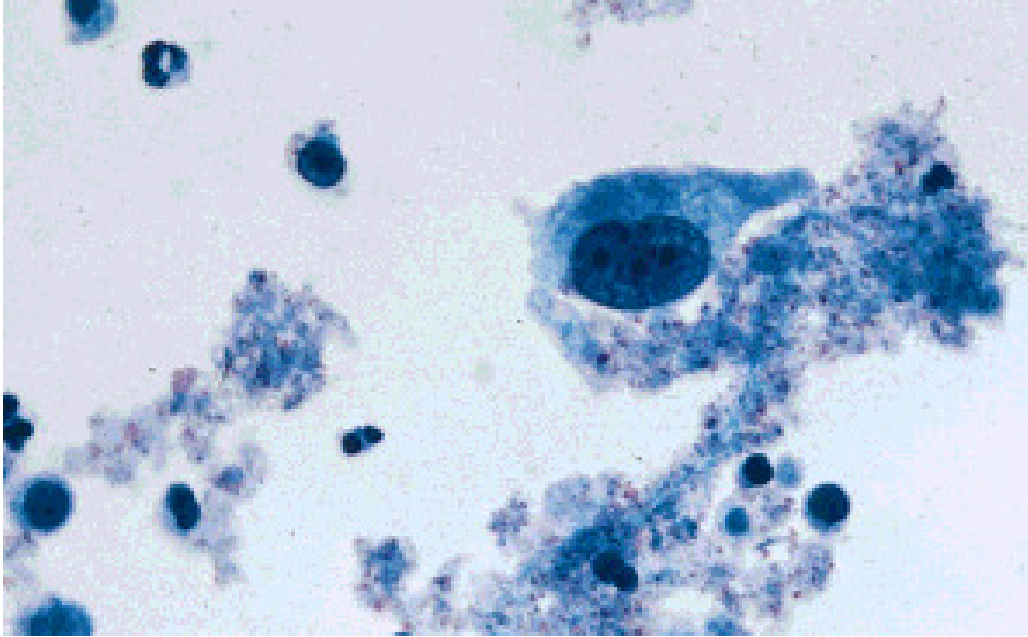


Figura 45 – Leiomyosarcoma em efusão pleural .Col.de Papanicolaou (x 600)
Fonte: ABADIA, Maria A. & ZAKOWSKI. (1998, p.74).

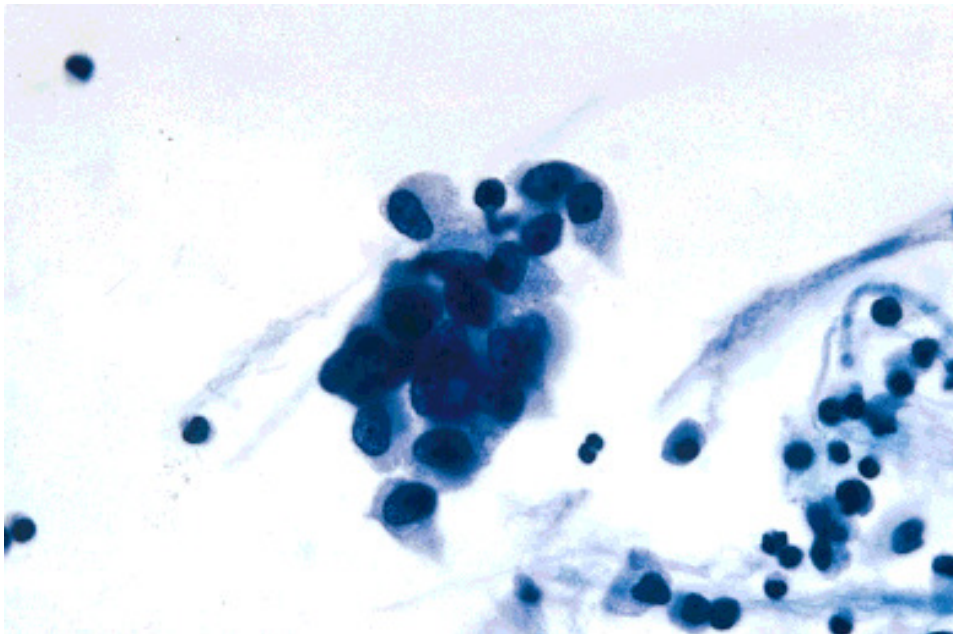


Figura 46 – Lipossarcoma em efusão .Col.de Papanicolaou (x 600)
Fonte: ABADIA, Maria A. & ZAKOWSKI. (1998, p.74).

Na tabela 9, extraída de . Abadia & Zakowski, 1998, podemos observar os principais achados citológicos dos sarcomas em fluídos de acordo com o tipo histológico.

Tabela 9 – Achados citológicos de sarcoma em fluidos de acordo com o tipo

Tipo	Arranjo celular	Citoplasma	Detalhes nuclear	Fundo do esfregaço
Sarcoma Osteogênico	Células isoladas, fusiformes ou cuboides Escassamente celular	Abundante Denso	Central Ocasionalmente múltiplo, cromatina fina com nucléolo proeminente	Proteináceo Hemorrágico
Rabdomiossarcoma	Células únicas Fusiformes ou redondas	Denso ou opaco	Excêntrico, multinucleação, cromatina grossa, pequeno nucléolo	Proteináceo com algumas células inflamatórias
Leiomiossarcoma	Únicas, grandes células	Redondo e denso	Pleomórfico, cromatina fina a grossa, nucleolo proeminente	Proteináceo com algumas células inflamatórias
Histiocitoma fibroso maligno	Únicas, grandes células, grupos soltos	Mal-definido Alta relação núcleo-citoplasma	Irregular, excêntrico, nucleolos múltiplos, cromatina grosseira	Necrose, Inflamação, Sangue lisado
Lipossarcoma	Alta celularidade, Células únicas ou grupo solto de células fusiformes ou redondas	Borda celular mal definida, delicado, pálido	Irregular, cromatina fina, pequeno e nucleolo vermelho	Limpo
Sarcoma de alto grau	Únicas, células pleomórficas	Abundante com citoplasma vacuolizado	Grande e irregular, multinucleação, cromatina grosseira, nucleolo proeminente	Necrose, Inflamação, Sangue lisado
Sarcoma sinovial	Células únicas, algumas em pequenos agrupamentos, ovais ou fusiformes, formas em girino	Escasso, delicado e fino	Membrana nuclear irregular, cromatina fina e nucleolo proeminente	Limpo
Condrossarcoma	Células únicas, algumas em pequenos agrupamentos, ovais	Escasso e pálido	Oval, cromatina fina e pequeno nucleólo	Sangue lisado

Fonte: ABADIA, Maria A. & ZAKOWSKI. (1998, p.73).

7.13 EFUSÕES MALIGNAS EM CRIANÇAS

A variedade de tumores malignos em crianças, capazes de produzir efusões, é relativamente rara. É incomum que tais tumores produzam derrame antes do diagnóstico clínico e histológico foi estabelecido, facilitando assim o reconhecimento do tipo de tumor (Koss, 2006).

Segundo Gray & Kocjan, 2010, as características mais peculiares das efusões pediátricas são: a maioria são benignas; são usualmente secundárias a pequenas células redondas malignas azuis, principalmente linfomas e leucemias; distinguir neoplasias de pequenas células de células mononucleares inflamatória é uma das maiores dificuldades diagnósticas; o papel da lavagem peritoneal em grupos pediátricos é semelhante aos de adultos.

A mais comum neoplasia na infância é a leucemia aguda, usualmente do tipo linfoblástica. Os principais tumores sólidos são: tumor de Wilms, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma embrionário, sarcoma de Ewing e carcinomas embrionários. Muitos destes tumores são compostos por células de tamanho pequeno e, por causa desta aparência histológica em comum, tem sido coloquialmente agrupados como “pequenas células tumorais azuis”. Grande parte destes tumores estão associados com alterações genéticas e translocações cromossômicas. O diagnóstico diferencial destes tumores em efusões deve sempre incluir linfomas e leucemias (Koss, 2006).

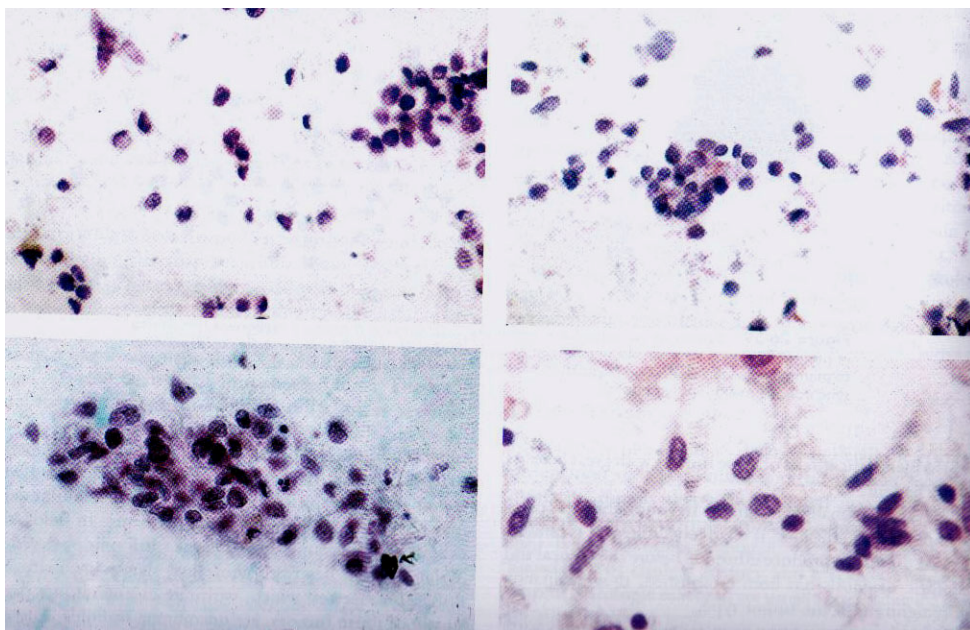


Figura 47- Exemplos de “pequenas células tumorais azuis” em efusões pediátricas. A) Tumor de Wims; B) Neuroblastoma; C) Tumor de Ewing; D) Rhabdomyosarcoma embrionário
Fonte: KOSS, Leopold G. Koss's (2006, p.1010).

7.14 METÁSTASES MALIGNAS RARAS

Koss, 2006, relata a presença de raras metástases malignas raras. Uma delas foi o encontro de células de um timoma após a remoção do tumor primário causando uma efusão pleural. Tumores testiculares como, seminomas, teratomas malignos e linfomas malignos também são encontrados como formadores de efusões. Entre os outros tumores raros encontrados em efusões destacam-se: teratoma mediastinal, neuroblastoma olfatório, ependimomas, tumores do plexo coróide, carcinoma de células de Merkel, etc. (Koss, 2006).

CONCLUSÃO

A metástase é um processo de múltiplas etapas no qual estão envolvidos vários mecanismos que determinam a disseminação de uma célula tumoral para um local distante do tumor primário aonde se inicia, se a mesma tiver condições favoráveis, um novo foco tumoral.

Sabemos que as cavidades serosas são espaços virtuais que permitem que os órgãos cobertos por elas não sofram atrito e funcionam como uma barreira mecânica. As leis de Starling controlam a absorção e reabsorção de líquidos no seu interior e quando ocorre um desequilíbrio nas forças que governam esta lei, acontece o acúmulo de líquido. Este é perigoso para os órgãos em que estão situadas estas cavidades e podem prejudicar o seu funcionamento.

As efusões nas cavidades serosas ocorrem como transudato e como exsudato. Este, quando detectado, deve ter estabelecido a sua etiologia, principalmente se é um exudato maligno. Porém, não é todas as vezes que se encontram células malignas e as vezes são necessárias varias punções, em momentos ou dias diferentes, para se encontrar tais células.

Neste trabalho verificamos que a maioria das efusões malignas metastáticas são os adenocarcinomas e que os cânceres de pulmão, mama, e dos tratos gastrointestinal e geniturinários, assim como dos tecidos hematopoiético e linfóides estão envolvidos com as principais efusões malignas.

A presença de um derrame cavitário maligno representa o estágio final de muitos cânceres porém, às vezes assumem um caráter de diagnóstico, quando verificamos que alguns tipos de câncer são detectados nas cavidades antes do sitio primário ser detectado. Assim um diagnóstico correto, que envolve além da análise citomorfológica, mas também imunocitoquímica, citogenética e até a biologia molecular; é imprescindível frente a uma efusão maligna.

REFERÊNCIAS

ABADIA, Maria A. & ZAKOWSKI. **Cytologic Features of Sarcomas in Fluids**. Cancer Cytopathology . Vol.84,(2), p.71-76, 1998.

ALVES,F.A.V. *et al.* Imunocitoquímica nos Derrames Cavitários In:BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO,Adhemar. **Aspectos Clínicos e Laboratoriais dos Derrames Cavitários**. 1 ed., Rio de Janeiro:Revinter, 2001, p.145-172.

BAMMANN, R.H. Condutas terapêuticas In:BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO,Adhemar. **Aspectos Clínicos e Laboratoriais dos Derrames Cavitários**. 1 ed., Rio de Janeiro:Revinter, 2001, p.89-101.

BATTIFORA, H. & KOPINSKI, M,I. **Distinction of Mesothelioma From Adenocarcinoma An Immunohistochemical Approach**. . Cancer Vol.55, p.1679-1685, 1985.

BEATY, Michael W. *et al.* **Effusion Cytology of Malignant Melanoma** . Cancer Cytopathology . Vol.81,(1), p.57-63, 1997.

CIBAS, E.S. Pleural, Pericardial, and Peritoneal Fluids IN:CIBAS, E.S. & DUCTMAN, B.S. **Cytology : diagnostic principles and clinical correlates**, 3 ed., Philadelphia, USA: Elsevier:, 2009, p.129-153.

COSTA, J.Rodrigues & DE AGUSTIM, Domingo. **Cuadernos de Citopatología. Líquidos Orgânicos: I Ascítico, pleural e pericárdico**. 1.ed. Madrid, Españaa: Diaz de Santos, 2003, 59p.

DeMAY, R.M. **The Pap test**.1ed. Chicago, EUA:ASCP Press, 2005, 352p.

DRAKE, R.L.*et al.* **Gray's Anatomia para Estudantes**. 1ed. Rio de Janeiro:Elsevier, 2005, 1058p.

FRACP, M.Buck *et al.* **Pericardial Effusion in Women With Breast Cancer**. Cancer. Vol.60, p.263-269, 1987

GODOY, Pêrsio. Sistema Urinário In: BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo Patologia**.

7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006, 1472p.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2010: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro:INCA, 2009, 98 p.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Tipos de Câncer**.Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home>.

JHALA, Nirag & JHALA, Darshana. Citopatologia del Aparato digestivo In:ATKINSON, Barbara F. **Atlas de diagnóstico Citopatológico**. 2 ed.Madrid, Espanha:Elsevire España.2005, p.199-216.

KOSS, Leopold G. **Koss's Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases**. 5 ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA:Lippincott Company, Vol.2, 2006, , 1804p.

KOWALSKI, Luiz Paulo *et al.* **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia**. 3.ed. São Paulo: Âmbito editores, 2006, 802p.

LEVINE, Mark N. **Pleural Effusion in Breast Cancer – Thoracoscopy for Hormone Receptor Determination**. Cancer. Vol.57, p.324-327, 1986

LIBERTI, Edson. Anatomia das Membranas Serosas In:BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO,Adhemar. **Aspectos Clínicos e Laboratoriais dos Derrames Cavitários**. 1 ed. Rio de Janeiro:Revinter, 2001,p.1-7.

LONGATTO FILHO, A. *et al.* **Frequência de Adenocarcinomas em derrames cavitários**. Rev.Ass.Méd.Brasileira. Vol.45, (4),p.327-336, 1999.

LONGATTO FILHO, A. *et al.* **Sensibilidade do Método citológico para o estudo de derrames cavitários: correlação com o tipo histológico da neoplasia**. Folha Médica/UNIFESP, 1998, 116 (2); 91-94p.

LONGATTO FILHO,Adhemar & ALVES, Venâncio A.F. Fisiopatologia dos Derrames das Membranas Serosas In:BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO,Adhemar. **Aspectos**

Clínicos e Laboratoriais dos Derrames Cavitários. 1 ed. Rio de Janeiro:Revinter, 2001, p.9-19.

LONGATTO FILHO,Adhemar. Técnica de preparo de Amostras em Citopatologia In:BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO,Adhemar. **Aspectos Clínicos e Laboratoriais dos Derrames Cavitários.** 1 ed. Rio de Janeiro:Ed.Revinter, 2001, p.125-133.

MOTA, A.B. *et al.* Marcadores morfológicos de prognóstico no mesotelioma maligno: um estudo de 58 casos. J.Bras.pneumol. vol 32 n4, 2006, p.322-332.

MUNDT, L.A. & SHANAHAN, K. **Graff's Textbook of Urinalysis and Body Fluids**, 2.ed. Philadelphia, USA :Lippincott Wiliians & Wilkins:, 2011, 330p.

NAYLOR, B. Pleural, Peritoneal, and Pericardial Effusions In: Bibbo, M. & Wilbur, D.C. **Comprehensive Cytopathology.** 3.ed. ,Philadelphia, USA: .Elsevier:, 2008, p.515-575.

PASSEBOSC-FAURE *et al.* **Evaluation of a Panel of Molecular Markers for the Diagnosis of Malignant Serous Effusions.** Clin Cancer Res, 11 (19), 2005 p.6862-6867

PORCEL-PÉREZ, J.M. **Manejo práctico del derrame pleural.** An. Med.Interna (Madrid). Vol.19. N°4, p.202-208, 2002

PROLLA, J.C. & DIEHL, A.R.S. **Derrame seroso: citopatologia.** Rev.Méd.St.Casa, 9 (16),1998 1705-1709p.

RAO, R.N. Mesothelioma IN:SHIDHAM, V,B. & ATKINSON, B,F. **Cytopathologic diagnosis of serous fluids.** 1 ed. Philadelphia, USA:Elsevier:, 2007, p.107-113.

REAGAN, James W. **Exfoliative Cytology of Pleural, Peritoneal and Pericardial Fluids.** CA:Cancer Journal for Clinicians, Vol.10, (1), p.153-159, 1960.

RENSHAW, Andrew A. *et al.* **Effusion Cytology of Esophageal Carcinoma .** Cancer Cytopathology . Vol.25,(6), p.365-372, 1997

RENSHAW, Andrew A. *et al.* **Effusion Cytology of Renal Cell Carcinoma** . Cancer Cytopathology . Vol.84,(3), p.148-152, 1998

ROBBINS & COTRAN. **Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8.ed. Rio de Janeiro:Elsevir. 2010, 1458p.

RODRIGUES, Evando M. & GOMES, Lígia F. Estudo Bioquímico dos Derrames Cavitários In:BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO,Adhemar. **Aspectos Clínicos e Laboratoriais dos Derrames Cavitários**. 1 ed. Rio de Janeiro:Revinter, 2001, p.21-39

RUBIN, Emanuel *et al* Neoplasia IN: RUBIN, Emanuel *et al* **Rubin, Patologia : Bases Clinicopatológicas da Medicina**. 4.ed. Rio de Janeiro;Guanabara Koogan, 2006, 1625p

SAIF, M.W. **Malignant Ascites Associated with Carcinoma of the Prostate**. J.Appl.Res. 5(2), p.305-311,2005

SCHMITT, Fernando C. & COSTA, Carla. Biologia Celular In:BIBBO, Marluce & LONGATTO FILHO,Adhemar. **Aspectos Clínicos e Laboratoriais dos Derrames Cavitários**. 1 ed. Rio de Janeiro. Ed.Revinter, 2001, p.41-56.

SHIDHAM, V,B. Metastatic carcinoma in effusions IN:SHIDHAM, V,B. & ATKINSON, B,F. **Cytopathologic diagnosis of serous fluids**. 1 ed.,Philadelphia, USA: Ed.Elsevier, 2007, p.115-145.

SHIDHAM, V.B. & FALZON, M. Serous effusios IN:GRAY, W. & KOCJAN, G. **Diagnostic Cytopathology**. 3.ed.,Londres, Inglaterra:Ed.Elsevier, 2010, p.115-175.

SHIDHAN, V.B. & EPPLE, J. Collection and processing of effusion fluids for cytopathologic approach IN: SHIDHAM, V,B. & ATKINSON, B,F. **Cytopathologic diagnosis of serous fluids**. 1 ed., Philadelphia, USA:Elsevier, 2007, p.207-235.

STRASINGER, S,K. & DI LORENZO, M.S. **Urinalysis and Body Fluids**, 5 ed., Philadelphia, USA: Davis Company, 2008, 292p

O'RAHILLY, R. **Anatomia Humana Básica- Um estudo regional da estrutura humana.** 1 ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985, 473 p.

TAMSMA, J,T, *et al.* **Pathogenesis of malignant ascites: Starling's Law of capillary hemodynamics revisited.** *Annals Of Oncology*, 12, 1353-1357, 2001

THOR, Ann D. *et al* . A mama IN: RUBIN, Emanuel *et al* **Rubin, Patologia : Bases Clinicopatológicas da Medicina.** 4.ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2006, 1625p.

ULTMANN, J.E. & OLOPADE, O.I. **Malignant Effusions.** *CA Cancer J.Clin.* Vol 41, p.166-179, 1991

ULTMANN, John E. **Diagnosis and Treatment of Neoplastic Effusions.** *CA:Cancer Journal for Clinicians*, Vol.12, (2), p.42-50, 1962.

WEISNTEIN, Lisa J. & CIBAS, Edmund S. Citopatologia de los derrames (pleural, pericárdico y ascítico) y del lavado peritoneal In:ATKINSON, Barbara F. **Atlas de diagnóstico Citopatológico.** 2 ed.,Madrid, Espanha:Elsevire España.2005, p-105-149.

YAMADA, Shogo *et al* **Prognosis Analysis of Malignant Pleural and Peritoneal Effusions.** *Cancer* Vol.51, p.136-140, 1983.