

Tumor maligno mülleriano mixto: a propósito de un caso raro

Müllerian mixed malignant tumor: a rare case report

Dra. Debbie L. Ávila Aróstegui; Dra. Jacqueline Amores Carraté; Dr. Luis Bastián Manso; Dr. Alfredo Arredondo Bruce

I Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech. Camagüey, Cuba

RESUMEN

Fundamento: los tumores müllerianos mixtos malignos son neoplasias malignas muy infrecuentes. El sitio más común de su ocurrencia es el tracto genital del sexo femenino, dentro de él aparecen, el cuerpo del útero, el cuello, ovario, y trompas.

Caso clínico: se presenta un caso con una gran dificultad diagnóstica tanto clínica, e imagenológica, con confirmación histológica de Tumor maligno mülleriano mixto gigante del cuello y el cuerpo del útero en una mujer postmenopáusica que se presentó con una masa abdominal grande, e historia de radioterapia hace ocho años para un carcinoma del cuello del útero. Al examen médico inicial y a la Tomografía axial computarizada impresionó como un tumor ovárico, durante el acto quirúrgico se observó un tumor gigante, deforme, irregular de cuerpo de útero, v/s sarcoma endometrial estromal, sin embargo, en el examen patológico reveló un tumor mülleriano mixto maligno de cuerpo y cuello de útero. El componente de epitelial maligno era un carcinoma escamoso, con un componente sarcomatoso homólogo. La paciente fue tratada quirúrgicamente.

Conclusión: El diagnóstico exacto del Tumor maligno mülleriano mixto del cuello y cuerpo del útero es importante para el tratamiento apropiado del paciente.

DeCS: TUMOR MIXTO MÜLLERIANO/diagnóstico; NEOPLASIAS ENDOMETRIALES/cirugía; SARCOMA ESTROMÁTICO ENDOMETRIAL; ADULTO; FEMENINO; ESTUDIOS DE CASOS.

ABSTRACT

Background: müllerian mixed malignant tumors are very infrequent neoplasms. The commonest site of occurrence is in the female genital tract; inside him the body of uterus, uterine neck, ovary, and tuba uterina appear.

Case presentation: a great difficult diagnostic case both clinical and imaging is presented, with histological confirmation of giant müllerian mixed malignant tumor of cervix and body of uterus in a postmenopausal woman who was presented with a large abdominal mass and a radiotherapy history of eight years ago for a uterine neck carcinoma. To the initial medical examination and computerized axial tomography appeared to be an ovarian tumor, during the surgical act appear like giant and deformed irregular uterus tumor, v/s endometrial stromal sarcoma, however, the pathological examination revealed a müllerian mixed malignant tumor of cervix and body of uterus. The malignant epithelial component was a squamous carcinoma with a homologous sarcomatous component. The patient was surgically treated.

Conclusion: Accurate diagnosis of cervix MMT is important for the patient's appropriate treatment.

DeCs: MIXED TUMOR,MULLERIANO/diagnosis; ENDOMETRIAL NEOPLASMS; SARCOMA, ENDOMETRIAL STROMAL;ADULT,FEMDLE;CASE STUDIES.

INTRODUCCIÓN

Los tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM) son neoplasias uterinas infrecuentes, que se presentan prácticamente siempre en pacientes post menopáusicas, aunque existen excepciones. Se presentan con hemorragia uterina y aumento de tamaño del útero. La ubicación acostumbrada es el cuerpo uterino, particularmente la pared posterior en la región del fundus. Frecuentemente se presentan como, una imagen polipoidea, de gran tamaño, consistencia blanda,

involucrando el endometrio y el miometrio, sobresaliendo en ocasiones del cuello del útero con frecuencia los focos de necrosis y hemorragia. ^{1, 2}

Microscópicamente, la característica fundamental es la combinación de cambios carcinomatosos y sarcomatosos, resultando en cambios bifásicos muy característicos. El componente carcinomatoso es generalmente del tipo glandular, y el endometrial son células claras o sero papilares. ³ Como regla, es poco diferenciado, acompañándose de áreas con necrosis extensa y hemorragia. Se puede observar, además la presencia de células escamosas indiferenciadas y pequeños focos de tejido neuroectodémico, la aparición de tejido sarcomatoso es la base para la división en dos variedades, la homóloga y heteróloga. ⁴ Al comienzo el estroma lo constituyen células redondeadas que recuerdan el estroma endometrial o por células alargadas que recuerdan el leiomioma o fibrosarcoma. Posteriormente los elementos heterólogos y específicos del mesénquima (como músculo esquelético, cartílago, hueso, o grasa) también están presentes. La identificación de estriaciones o de marcadores de músculo esquelético por inmunohistoquímica es necesaria para poder documentar la presencia de un componente rabdomiosarcomatoso. ^{5, 6}

La diferencia entre estas dos variedades podría requerir el estudio de numerosas secciones y puede ser imposible en material obtenido por curetaje. En realidad, el estroma maligno puede ser tan pequeño que en ocasiones pasa por alto en una lámina donde se da un diagnóstico de adenocarcinoma. Éste es un caso particular de las metástasis peritoneales, en las que el componente del estroma es muy escueto o ausente, ya que los elementos epiteliales pueden formar papilas y acompañarse por cuerpos de psammoma, donde pueden llevar a una confusión con el cistoadenocarcinoma del ovario. Se han reportado casos con una mezcla de tumor mülleriano y adenocarcinoma de ovario, excepcionalmente pueden aparecer signos de un componente rabdoide.

Los tumores mixtos müllerianos malignos son neoplasias altamente agresivas, incluso más que la variante desfavorable del carcinoma endometrial. Es común la extensión dentro de la pelvis, con toma vascular y linfática produciendo metástasis a distancia. Si el tumor se ha extendido a la serosa del útero o más allá al tiempo de la cirugía, el pronóstico es desalentador. La única posibilidad de cura es cuando el tumor está restringido a la mitad inferior del miometrio. Lo que implica un estudio muy minucioso de las muestras por el patólogo.

Norris y Taylor citados por Ackerman's ¹ observaron que el 30 % de los pacientes con tumores müllerianos heterólogos malignos mixtos y el 13 % de aquellos con tumores homólogos, que estudiaron tenían una historia de la irradiación previa del área pélvica, generalmente por enfermedades benignas. El intervalo entre la

irradiación y el diagnóstico del tumor estaba en los 16.4 años. Los sarcomas post irradiación del útero ocurren generalmente en grupos etáreos más jóvenes y se extienden precozmente a la pelvis que los tumores no irradiados.

Los tumores müllerianos mixtos y otros sarcomas del estroma endometrial (SEE), son asociados a estímulo estrogénico crónico (tecoma de ovario, la enfermedad poliquística del ovario, y terapia estrogénica a largo plazo). Estos tumores pueden surgir en ubicaciones extrauterinas, los sitios más comunes son el ovario y estructuras de la pelvis. Su morfología y cuadro inmunohistoquímico son similares al tumor uterino. ⁷

CASO CLÍNICO

Paciente blanca femenina, de 61 años de edad con antecedentes de gastritis medicamentosa y haber sido irradiada hace siete años por cáncer de cuello uterino, que acudió a la consulta por aumento de volumen del vientre, de siete a ocho meses de evolución, con sensación de peso en bajo vientre y dolor de poca intensidad, disuria, pujos al orinar, con astenia, náuseas, pérdida del apetito y toma del estado general por lo que se decidió su ingreso.

Examen físico

Mucosas hipo coloreadas.

Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos 1º y 2º ruido normal. No soplos.
Pulso 89/min.

Tensión arterial: 110/70 mm de Hg.

Aparato respiratorio: Murmullo vesicular normal. No estertores.

Abdomen: Abdomen en huevo de avestruz, que llega hasta la región supraumbilical, sigue los movimientos respiratorios y los golpes de tos, se palpó masa dura, regular de 35a 40cm de diámetro que se extiende desde hipogastrio hasta región supraumbilical, ligeramente dolorosa, no movable, con matidez generalizada.

Tacto Rectal: Esfínter normo tónico, ampolla vacía, no hemorroides.

Tacto Vaginal: Útero pequeño, se palpó tumoración hacia ambos anejos, dura, regular, no movable, no leucorrea.

Complementarios.

16/11/09

Hemoglobina. 10,8 g/L

Hematocrito. 0,26 vol%

Leucocitos 8,8 x 10⁹/ L

Polimorfonucleares: 69%

Linfocitos: 24%

Monocitos: 06%

Eosinófilos: 01%

Plaquetas. 209 x 109/ L

19/11/2009

Hematocrito 0,35 vol%

Creatinina 223 mmol/L

Glucemia 4,8 mmol/L

Acido úrico 245 mmol/L

Eritrosedimentación 128 mm/H

Ecografía. Se observó imagen tumoral de aspecto eco mixto, que toma toda la cavidad pelviana y se extiende hasta región supraumbilical, de bordes definidos. (Figura 1)

Fig. 1. Tumoración de aspecto ecomixto



TAC multicorte. Existe proceso tumoral que mide 26, 4 por 14, 4 cm , hipodenso, con densidad de líquido, de aspecto quístico, tabicado, con una porción sólida, de 8 por 35 cm, que ocupa toda la cavidad pelviana, extendiéndose al mesogástrico, produciendo compresión y desplazamiento de la vejiga, con uretero pielocaliectasia e hidronefrosis bilateral. Hígado, bazo y páncreas normal. (Figura 2)



Fig. 2. Lesión tumoral en la cavidad pelviana

Cistoscopia.

No invasión de mucosa vesical, compresión extrínseca por tumoración ginecológica. Se operó el 19/11/2009 con diagnóstico de Hemorragia intraquística. En la intervención se encontró una masa tumoral de aproximadamente 25 cm, que correspondía a útero, blando, adherido firmemente a tejidos profundos, en su posición posterior, realizándose histerectomía fúndica. (Figura 3)

Figura. 3. Masa tumoral



Diagnóstico operatorio. Adenocarcinoma endometrial Etapa II-B. Evoluciona satisfactoriamente dándose alta el día 22/11/2009.

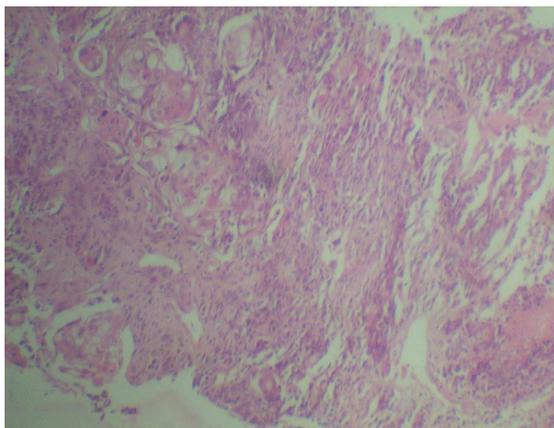
Descripción macroscópica: Se recibió una formación tumoral de 26cm de color blanco grisáceo con algunas áreas congestivas, de aspecto polipoideo. (Figura 4)

Fig. 4. Obsérvese el aspecto pseudopolipoideo del tumor



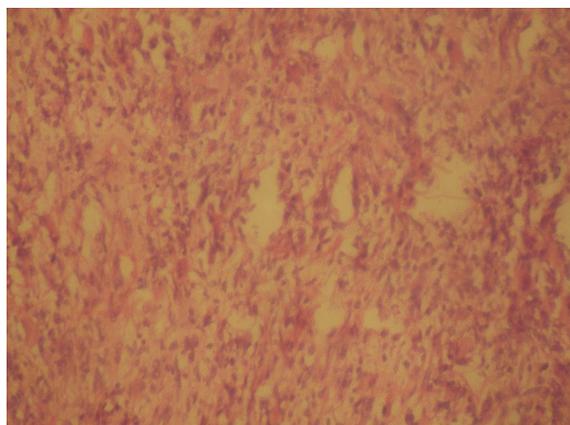
Descripción microscópica: En los cortes de tejido examinados se observó lesión tumoral con áreas que corresponden a un carcinoma escamoso y otras de aspecto fusocelular sarcomatoso. (Figura 5 y Figura 6)

Fig 5. Componente epitelial de la tumoración del tipo de carcinoma epidermoide.



Diagnóstico Histológico: Tumor maligno mülleriano mixto. Tumor mixto del mesodermo.

Fig. 6. Patrón fusocelular de la tumoración indicativo del componente sarcomatoso



DISCUSIÓN

Este tumor es frecuente en mujeres con edad media entre 61 a 69 años, aunque el alcance de edad puede variar entre 12 a 93 años.⁸ Las características clínicas más comunes son la hemorragia vaginal, citología vaginal patológica y crecimiento tumoral del útero.^{9, 10} Sin embargo, la presentación en nuestro caso fue la de un gran tumor abdominal caracterizado por síntomas compresivos en tubo digestivo bajo y aparato reno excretor. Los tumores malignos müllerianos mixto son tumores bifásicos que constan de una mezcla de componentes malignos epiteliales y mesenquimatosos, el componente epitelial representa una variedad de sub tipos histológicos diferentes solos o en combinación, que incluyen carcinoma de células escamosas, células escamosas basaloides, adenocarcinoma, adenocarcinoma adenoide-basal, adenoide-cístico, y carcinoma indiferenciado.^{11, 12} El componente sarcomatoso podría ser homólogo (fibroblastos y músculo liso) o heterólogo

(cartílago, músculo estriado, hueso etc). En el examen inmunohistoquímico, los componentes tanto epiteliales como sarcomatosos del tumor mixto mülleriano, podrían mostrar positividad de amplio espectro.¹³

Las citoqueratinas, de alto y bajo peso molecular y el antígeno de membrana epitelial, son componentes sarcomatosos que pueden ser positivos para vimentin, desmin, actin específico para músculo y actin específico para músculo liso.^{14, 15}

Estos tumores deben ser diferenciados de otros tumores sobre bases histopatológicas. El estudio ilustra el dibujo variado de TMMM y su tendencia de imitar el Sarcoma del estroma endometrial (SEE). Los islotes de diferenciación escamosos son la base para el diagnóstico, ya que no son vistos en los SEE. Los SEE extra uterinos que crecen desde el cuello son extremadamente raros son reportados solo tres casos en la literatura anglosajona.¹⁶ Estos tumores generalmente surgen de un pólipo endocervical o del cuerpo y se parecen histológicamente al SEE del útero, estos son clásicamente positivos al CD,¹⁰ lo que en ocasiones puede coincidir con algunos casos de TMMM.¹⁷ Otros tumores pueden imitar al TMMM, por lo que deben ser descartados, ellos son el carcinoma sarcomatoide y adenosarcoma mülleriano. En el carcinoma sarcomatoide, los componentes carcinomatosos confluyen, a diferencia de los TMMM. El adenosarcoma mülleriano es relativamente fácil de diferenciar de TMMM, cuando el componente epitelial es benigno.

Grayson et al.¹³ estudiaron la presencia del papiloma virus humano (PVH) en ocho pacientes con TMMM del cuello uterino. En todos los casos, el ADN- PVH fue positivo por la reacción en cadena de la polimerasa. Curiosamente, usando técnica de hibridización in situ demostraron PVH - 16 ADN en los núcleos tanto epiteliales como del componente sarcomatoso en tres casos. Esta observación respalda una teoría de metaplástica de la histogénesis de estos tumores.

Clement et al.¹⁶ estudiaron nueve casos de TMMM del cuello del útero, donde estos estaban más confinados al útero que los del cuerpo, con un componente epitelial no glandular y con un mejor pronóstico. Debido a la rareza de este tumor, no existen pautas terapéuticas disponibles. La cirugía es la modalidad principal del tratamiento. Aunque la quimioterapia coadyuvante y/o radioterapia son usadas, su papel no está bien definido. La radioterapia radical con o sin quimioterapia es recomendada para la enfermedad a nivel local en estado avanzado.

Los pacientes con la enfermedad metastásica son tratados con quimioterapia como paliativo. Los agentes más comúnmente usados son cisplatino, doxorubicino, ifosfamida o cyclofosfamida. El comportamiento clínico de estos tumores es determinado por el componente carcinomatoso.¹⁸⁻²⁰

CONCLUSIONES

Se presentó un caso portador de un tumor mixto mülleriano maligno lo que es una enfermedad maligna muy rara, la cual presentó dificultades diagnósticas tanto clínicas como imagenológicas, con un diagnóstico de hallazgo histológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ackerman's Surgical Pathology. [CD-ROM]. New York: Mosby; 2009.
2. Sharma NK, Sorosky JI, Bender D, Fletcher MS, Sood AK. Malignant mixed müllerian tumor (MMMT) of the cervix. *Gynecol Oncol* 2005;97:442-5.
3. Maheshwari A, Gupta S, Shet Y, Wuntkal R, Tongaonkar HB. Diagnostic dilemma in a case of malignant mixed müllerian tumor of the cervix. *W J Surg Oncol* 2006;4:4-36.
4. Hamada T, Kiyokawa T, Nomura K, Hano H. Immunohistochemical analysis of reserve cell-like cells of ovarian müllerian mucinous/mixed epithelial borderline tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(2):199-206.
5. Silva RG, Dahmouh L, Gerke H. Pancreatic metastasis of an ovarian malignant mixed Müllerian tumor identified by EUS-guided fine needle aspiration and Trucut needle biopsy. *JOP* 2006;7(1):66-9.
6. Hamada T, Kiyokawa T, Nomura K, Hano H. Immunohistochemical analysis of reserve cell-like cells of ovarian müllerian mucinous/mixed epithelial borderline tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(2):199-206.
7. Leung F, Terzibachian JJ, Riethmuller D. Malignant mixed Müllerian tumor of the uterus. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(7-8):828-9.
8. Woo Young K, Suk-Joon Ch, Ki-Hong Ch, Jong-Hyuck Y, Jang Hee K, Byoung-Gie K, et al. Uterine Leiomyosarcoma: 14-year Two-center Experience of 31 Cases. *Cancer Res Treat* 2009;41(1):24-8.
9. Giuntoli RL, Bristow RE. Uterine leiomyosarcoma: present management. *Curr Opin Oncol* 2004;16:324-27.
10. Giuntoli RL, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;106:82-8.
11. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-9.

12. Livi L, Paia F, Shah N, Blake P, Villanucci A, Amunni G, et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol* 2003;57:1366-73.
13. Grayson W, Taylor LF, Cooper K. Carcinosarcoma of uterine cervix: a report of eight cases with immunohistochemical analysis and evaluation of human papillomavirus status. *Am J Surg Pathol* 2001; 5:338-47.
14. Saim M. Malignant mixed Müllerian tumor of the uterus following tamoxifen for breast cancer: case report. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:166-8.
15. Takano M, Shibasaki T, Sato K, Aida S, Kikuchi Y. Malignant mixed Müllerian tumor of the uterine corpus with alpha-fetoprotein producing hepatoid adenocarcinoma component. *Gynecol Oncol* 2003;91:444-8.
16. Clement PB, Zubovits JT, Young RH, Scully RE. Malignant müllerian mixed tumors of the uterine cervix: a report of nine cases of a neoplasm with morphology often different from its counterpart in the corpus. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:211-22.
17. Kawaguchi W, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Oishi T, Shimada M, et al. Chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin benefits a patient with malignant mixed müllerian tumor of the fallopian tube. *Int J Clin Oncol* 2008;13(5):461-3.
18. Ryo E, Sato T, Takeshita S, Ayabe T, Tanaka F. Uterine metastasis from hepatocellular carcinoma: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1894-6.
19. Woo Dae K, Cheol Hong K, Moon Kyung Ch, Jong Woon K, Ji Shin L, Yoon Ha K, et al. Hepatocellular Carcinoma Presenting as Uterine Metastasis. *Cancer Res Treat* 2008;40(3):141-4.
20. Wu TI, Chang TC, Hsueh S, Hsu KH, Chou HH, Huang HJ. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;100:166-172.

Recibido: 2 de febrero de 2010

Aprobado: 21 de septiembre de 2010

Dra. Debbie L. Ávila Aróstegui. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Doménech. Camagüey, Cuba aadebbie@finlay.cmw.sld.cu