

Tumor mülleriano mixto maligno del cérvix uterino. A propósito de un caso y revisión de la literatura

Malignant mixed müllerian tumour of the uterine cervix. Report of a case and review of the literature

Juan Segura Sánchez¹, Eduardo Solís García, Teresa González Serrano

RESUMEN

Introducción: Los tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM) de cervix o tumores mesodérmicos mixtos malignos son neoplasias infrecuentes con poco más de 50 casos descritos en la literatura y probablemente constituyen <3% de todos los TMMM uterinos. Son muy agresivos y generalmente se asocian a mal pronóstico. **Método:** Hemos revisado las características histológicas, clínicas y la literatura médica. Secciones representativas han sido teñidas con hematoxilina-eosina. El estudio inmunohistoquímico se realizó con el método estreptavidina-biotina-peroxidasa para citoqueratina, antígeno carcinoembrionario, CD10, calretinina, vimentina, desmina y mioglobina. **Resultado:** El tumor es bifásico compuesto de una mezcla de componente epitelial y mesenquimal homólogo y heterólogo. Las tinciones inmunohistoquímicas mostraron positividad para citoqueratina y antígeno carcinoembrionario y negatividad para CD10, calretinina y vimentina en el componente epitelial. El componente heterólogo mostró positividad para desmina y mioglobina. **Conclusión:** Aportamos un nuevo caso de tumor mülleriano mixto maligno originado en cérvix uterino y revisamos la literatura.

Palabras clave: Cérvix, tumor mülleriano mixto maligno.

SUMMARY

Introduction: Malignant mixed müllerian tumours (MMMTs) or malignant mixed mesodermal tumours of the cervix are exceptionally rare, probably accounting for <3% of all uterine MMMTs; fewer than 50 cases have been reported to date. They tend to be highly aggressive and generally have a poor prognosis. **Methods:** We present the clinical and histological features of a case of MMMT of the cervix and review the literature. Representative sections were stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemistry was performed using the streptavidin-biotin peroxidase method for cytokeratin, carcinoembryonic antigen, CD10, calretinin, vimentin, desmin and myoglobin. **Results:** the tumour was biphasic, composed of an admixture of neoplastic epithelial and homologous and heterologous mesenchymal components. The epithelial component was positive for cytokeratin and carcinoembryonic antigen and negative for CD10, calretinin and vimentin. The heterologous component was positive for desmin and myoglobin. **Conclusions:** we report a case of malignant mixed müllerian tumour arising in the uterine cervix and review the literature.

Keywords: Cervix, malignant mixed müllerian tumour.

Rev Esp Patol 2009; 42 (4): 300-303

INTRODUCCIÓN

El tumor mülleriano mixto maligno (TMMM) es una rara neoplasia que representa menos del 5% de los tumores malignos del cuerpo uterino (1). En cérvix uterino es incluso más raro, de hecho hasta la fecha, se han descrito poco más de 50 casos en la literatura inglesa (2). Nosotros presentamos un nuevo caso de TMMM limitado a cérvix uterino, discutimos las claves histológicas que permiten el diagnóstico diferencial con otras lesiones mixtas de esa localización, su histogénesis y revisamos la literatura al respecto.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 64 años sin antecedentes clínicos de interés que consulta por sangrado genital de reciente comienzo. La colposcopia revela una formación polipoide pediculada en cara anterior del cérvix uterino, realizándose polipectomía.

Se recibe una formación polipoide pediculada de 2,5 cm de diámetro máximo, de coloración negruzca con áreas blanquecinas y aspecto por tanto similar a cualquier pólipo endocervical (fig. 1). Microscópicamente el tumor muestra una apariencia tumoral bifásica; así y entre glándulas endocervicales histológicamente norma-

Recibido el 17/2/09. Aceptado el 17/3/09.

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infanta Margarita. Cabra (Córdoba.)

¹ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Juan De Dios. Bormujos (Sevilla).

jsegurasanchez@yahoo.es

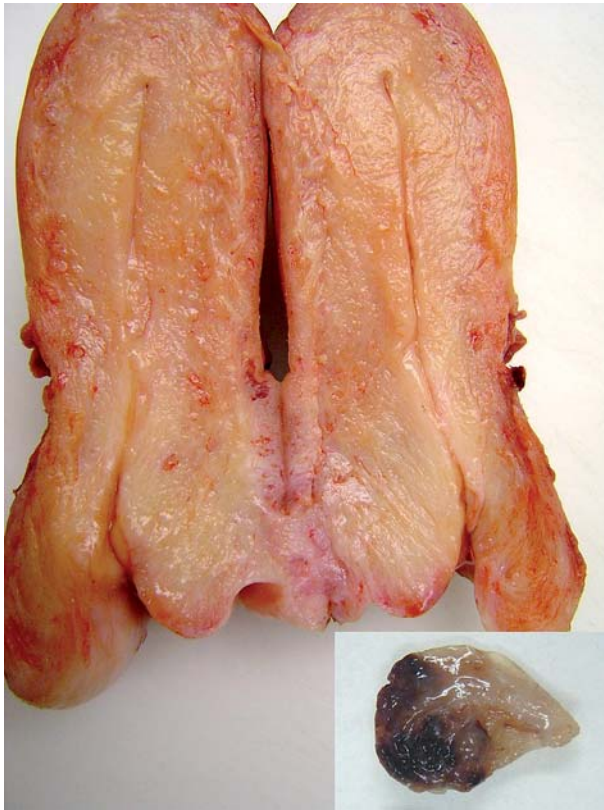


Fig. 1: Imagen macroscópica del útero y del pólipo cervical extirpado previamente (margen inferior derecho). Obsérvese la ausencia de neoplasia en cuerpo uterino.

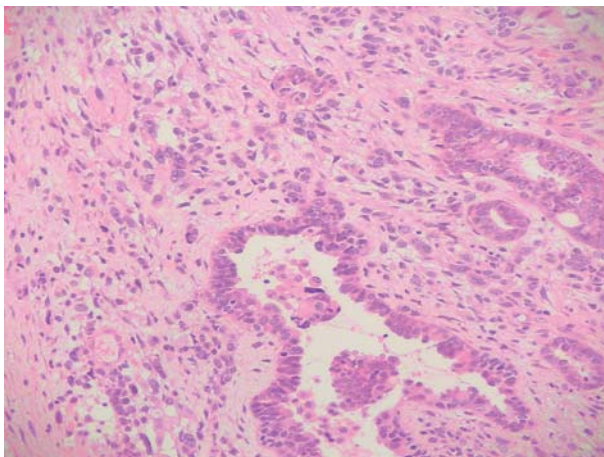


Fig. 2: Tumor maligno de crecimiento bifásico epitelial y estromal. HE 20X.

les se advierte una proliferación glandular neoplásica con frecuente crecimiento papilar que recuerda al adenocarcinoma papilar seroso (figs. 2 y 3). Este componente epitelial neoplásico crece en un estroma de características sarcomatosas constituido por una proliferación fusocelular con evidente atipia nuclear, abundantes figuras de mitosis y extensas áreas de diferenciación heteróloga de

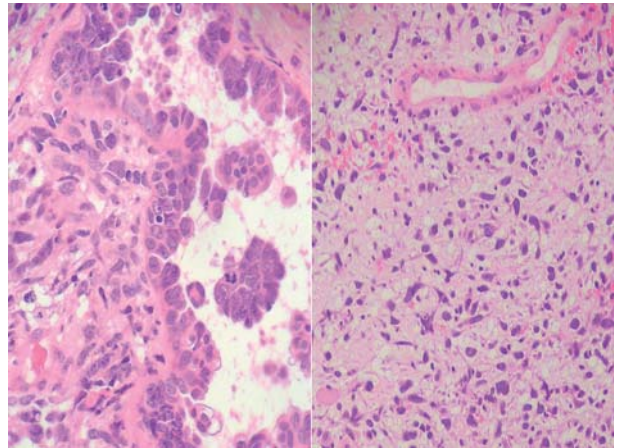


Fig. 3: Detalle del componente epitelial con morfología de carcinoma papilar seroso (foto de la izquierda) y del componente mesenquimal homogéneo maligno (foto de la derecha). HE 40X.

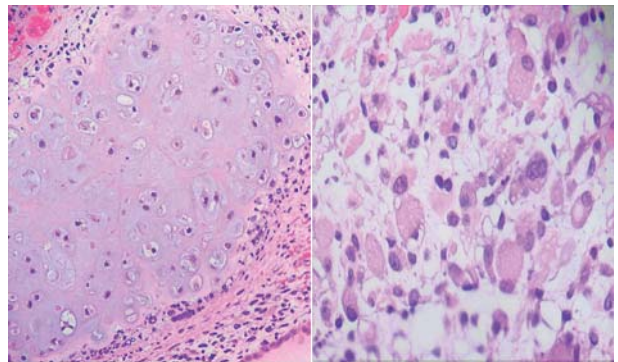


Fig. 4: Componente mesenquimal heterólogo con diferenciación condroide (foto de la izquierda) y rabdomioblástica (foto de la derecha). HE 40X.

tipo rabdomioblástico y focalmente cartilago atípico (fig. 4). El estudio inmunohistoquímico revela positividad para citoqueratina AE1/AE3 y CEA en el componente epitelial, siendo éste negativo para vimentina, CD10 y calretinina (fig. 5). Por su parte el componente fusocelular sarcomatoso solo expresa vimentina, siendo las áreas rabdomioblásticas intensamente positivas para mioglobina y desmina (fig. 6).

Posteriormente y con el diagnóstico de tumor mülleriano mixto maligno con diferenciación heteróloga la paciente es sometida a histerectomía total con doble anexectomía. Macroscópicamente el útero no muestra evidencia tumoral, estando la cavidad endometrial centrada y con un espesor mucoso inapreciable (fig. 1). Microscópicamente, tan solo advertimos pequeños nidos tumorales residuales a nivel de cérvix anterior.

DISCUSIÓN

El primer caso de TMMM del cérvix uterino fue descrito por Ferreira y cols (3) en 1951. Desde entonces no

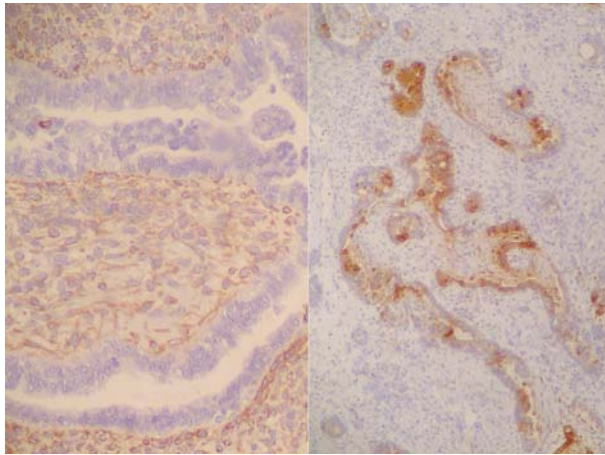


Fig. 5: Negatividad para vimentina (foto de la izquierda) y positividad para CEA en el componente epitelial (foto de la derecha). 20X.

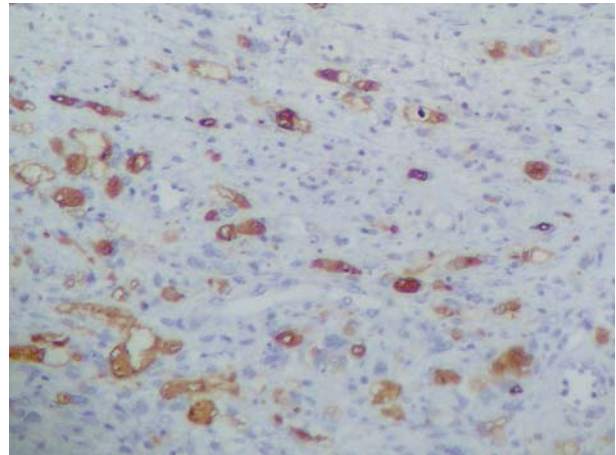


Fig. 6: Positividad para mioglobina en el componente heterólogo rabdomioblástico. 20X.

más de 50 casos han sido documentados en la literatura inglesa (2); de hecho su incidencia no parece superar el 3% de los TMMM uterinos (4). Terminológicamente el TMMM ha sido denominado con diferente nomenclatura; así y aparte de TMMM, se ha llamado tumor mesodérmico mixto maligno o carcinosarcoma. Este tumor está incluido dentro de «los tumores mixtos epiteliales y mesenquimales» en la clasificación de la OMS del año 2003 (5) y se subclasifica como de tipo homólogo o heterólogo en función de la diferenciación observada en el componente mesenquimal.

Existen numerosas teorías que explican la histogénesis del TMMM; así hay autores que opinan que el origen de estos tumores es biclonal implicando proliferaciones neoplásicas sincrónicas e independientes (teoría de colisión); otros autores apuntan lo contrario, es decir una histogénesis común del componente sarcomatoso y epitelial a partir de una misma célula pluripotencial (teoría de combinación). Por otro lado, la «teoría de composición» defiende un origen monoclonal del TMMM, pero a diferencia de la anterior el componente mesenquimal evolucionaría a partir del componente epitelial mediante un proceso metaplásico; esta vía, sin embargo, no explicaría las características malignas observadas en el componente estromal (2,6). En los últimos años ha aparecido una cuarta teoría la cual favorece un origen celular común y postula que el origen del componente epitelial o mesenquimal precede y da origen al otro componente mediante un proceso metaplásico de una subpoblación clonal. Esta última hipótesis es en la actualidad la más apoyada y está favorecida por estudios ultraestructurales, inmunofenotípicos y moleculares (2,6,7).

La edad media de presentación del TMMM en cérvix uterino es de 65,5 años y su pronóstico es sensiblemente mejor que los localizados en cuerpo uterino (4,8). Clínicamente suele presentarse como una masa polipoide que frecuentemente provoca sangrado vaginal (2,9). Estos

tumores parecen ser más frecuentes en mujeres de raza negra, posmenopáusicas, obesas y/o con historia de hipertensión, diabetes o radiación (8,9).

Desde el punto de vista histológico parece importante remarcar que a diferencia del TMMM con origen en cuerpo uterino donde el componente epitelial es casi exclusivamente de tipo glandular, en el TMMM del cérvix uterino es frecuente observar un componente epitelial maligno tanto de tipo escamoso como glandular, presentando frecuentemente estas áreas de adenocarcinoma una apariencia similar al adenocarcinoma papilar seroso, adenocarcinoma endometriode, carcinoma adenoide quístico, carcinoma basaloide o carcinoma adenoescamoso (2,8). Por su parte, la diferenciación heteróloga observada en el componente estromal maligno suele ser de tipo rabdomioblástico, condrosarcomatoso, osteosarcomatoso, áreas de cartílago maduro u osteoide y más raramente mostrando diferenciación neural o liposarcomatosa (9).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otros tumores malignos de apariencia histológica bifásica. Así, parece interesante diferenciar al TMMM del cérvix uterino del tumor mesonéfrico mixto maligno el cual además de ser tan raro como el TMMM (menos de 30 casos descritos) suele presentarse también como una masa polipoide en cérvix uterino. Lang y Dallenbach-Hellweg (10) sugirieron que la inmunexpresión para CEA y vimentina puede ser de ayuda para diferenciar el origen mülleriano o mesonéfrico de estos tumores; así, mientras la mayoría de tumores mesonéfricos malignos muestran positividad para vimentina y negatividad para CEA en el componente epitelial, el TMMM muestra una expresión inversa (CEA positivo y vimentina negativo). Posteriormente otros autores han propuesto ampliar el panel inmunohistoquímico con CD10 y calretinina los cuales, y a diferencia de tumores müllerianos, frecuentemente se expresan en tumores de origen mesonéfrico (11-13).

Otras neoplasias con las que debemos hacer diagnóstico diferencial son el adenosarcoma mülleriano y el carcinoma sarcomatoide (9). El primero no parece plantear grandes dificultades diagnósticas ya que, a diferencia del TMMM, el componente epitelial es benigno. Por su parte, el carcinoma sarcomatoide muestra una aparente transición entre el componente epitelial y el de apariencia sarcomatoide, siendo en el TMMM bien definidas las áreas epiteliales de las mesenquimales.

Por tanto, y en resumen presentamos un nuevo caso de TMMM en el que se demuestra una localización limitada al cérvix uterino, discutimos su histogénesis y planteamos el diagnóstico diferencial con otros tumores malignos bifásicos de origen cervical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright T, Ferenczy A, Kurman R. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. En: Robert J. Kurman, Editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4.ª ed. Springer-Verlag; 1994. p. 279-327.
2. Grayson W, Taylor LF, Cooper K. Carcinosarcoma of the uterine cervix: a report of eight cases with immunohistochemical analysis and evaluation of human papillomavirus status. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 338-47.
3. Ferreira HP. A case of mixed mesodermal tumour of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1951; 58: 446-8.
4. 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.
5. McCluggage and Kubik-Huch. Mixed and mesenchymal tumours. En: Tavassoli F and Devilee P, editor. World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC-Press; 2003. p. 284-6.
6. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, Bakker A, Swalsky P, Finkelstein SD. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 1998; 29: 82-7.
7. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 1-19.
8. Iida T, Yasuda M, Kajiwara H, Minematsu T, Osamura RY, Itoh J et al. M. Case of uterine cervical carcinosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 404-8.
9. Ribeiro Silva A, Novello Vilar A, Cunha Mercante AM, De Angelo Andrade LA. Malignant mixed Müllerian tumor of the uterine cervix with neuroendocrine differentiation. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 223-7.
10. Lang G, Dallenbach-Hellweg G. The histogenetic origin of cervical mesonephric hyperplasia and mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix studied with immunohistochemical methods. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 145-57.
11. Ordi J, Nogales FF, Palacin A, Marquez M, Pahisa J, Vanrell JA, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: CD10 expression as evidence of mesonephric differentiation. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1540-5.
12. Silver SA, Devouassoux-Shisheboran M, Mezzetti TP, Tavassoli FA. Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix: a study of 11 cases with immunohistochemical findings. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 379-87.
13. Bague S, Rodriguez IM, Prat J. Malignant mesonephric tumors of the female genital tract: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 601-7.