

Casos Clínicos

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL CONCOMITANTE CON TUMOR ESTROMAL BENIGNO DEL ENDOMETRIO

Lilia Antonio P.¹, Pablo Guzmán G.¹, Miguel Villaseca H.¹, Juan Araya O.¹, Juan Roa S.¹

¹Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco.

RESUMEN

La asociación de tumor epitelial y estromal maligno es muy infrecuente, habiendo pocos casos reportados, más infrecuente aún es la asociación de tumor epitelial maligno y tumor estromal benigno. Se presenta el caso de mujer de 65 años con diagnóstico preoperatorio de carcinoma endometrial, que durante el procesamiento de la pieza quirúrgica se encontró además una lesión intramural nodular estromal benigna, sin continuidad entre ambas lesiones.

PALABRAS CLAVE: *Neoplasia endometrial, tumor estromal endometrial, neoplasias sincrónicas*

SUMMARY

The association of epithelial and stromal malignant neoplasm is very rare, with few reported cases, rarer still is the presence of malignant epithelial tumor and stromal benign tumor. We present the case of women aged 65 with preoperative diagnosis of endometrial carcinoma, which in the pathological examination was found an intramural benign endometrial stromal lesion, without continuity between both tumors.

KEY WORDS: *endometrial neoplasms, endometrial stromal tumor, synchronous neoplasm*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio posee una alta incidencia en Norteamérica y Europa, es menos frecuente en Sudamérica, registrando en Asia y África, las cifras más bajas (1). Es una neoplasia que afecta predominantemente a mujeres postmenopáusicas, presentándose a nivel mundial en el 91% de los casos en pacientes mayores de 51 años (1).

En Chile no se dispone de información estadística respecto a incidencia de esta lesión, sin embargo en pacientes con engrosamiento endometrial patológico se encontró un 3,4% de adenocarcinoma endometrioide (2). Referente a la mortalidad se

han publicado tasas de 1,5 a 2,7 por 100.000 mujeres (3,4).

La mayoría de los tumores endometriales son de origen epitelial, siendo el adenocarcinoma endometrioide el más frecuente (95%). Por otro lado, el estroma endometrial también puede dar origen a procesos neoplásicos que asemejan a células estromales normales y que al igual que el resto de las neoplasias, pueden tener grados variables de diferenciación y comportamiento biológico. Estas lesiones se han dividido en dos tipos: nódulos estromales benignos y sarcomas del estroma endometrial. De ellos, el nódulo estromal endometrial es el menos frecuente (5).

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso clínico de una mujer postmenopáusica intervenida por un adenocarcinoma endometrial encontrándose además un nódulo estromal endometrial (NEE) en el examen de la pieza quirúrgica.

Caso clínico

Mujer multípara de 65 años, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina desde hace 9 años y bocio multinodular desde hace 13 años. Historia actual de 5 meses de evolución de sangrado genital, con citología cervical que muestra probable lesión glandular. En la colposcopia se encontró lesión exo-endofítica friable, sugerente de neoplasia infiltrante. La biopsia endometrial por legrado presentaba un adenocarcinoma endometrioi-de túbulo-papilar, moderadamente diferenciado, infiltrante en mucosa de tipo cervical uterino. La TAC abdominopélvica reveló útero aumentado de tamaño, en cuyo interior se observa masa hipodensa, de aspecto parcialmente necrótico de 6,8 x 4,2 en sus ejes mayores, sin compromiso de anexos uterinos, otros órganos abdominales y pélvicos sin alteraciones. Es intervenida quirúrgicamente realizándose histerectomía radical y linfadenectomía. La evolución postoperatoria hasta la fecha es satisfactoria.

La pieza quirúrgica se recibió en fresco e incluía útero y anexos, siendo fijado en formalina tamponada al 10%. Las muestras representativas obtenidas se incluyeron en parafina para el procesamiento histológico y fueron teñidas con hematoxilina-eosina (HE).

Para análisis inmunohistoquímico se seleccio-

naron y cortaron inclusiones de tejido en parafina. Se realizó la técnica de complejo avidin-biotina con los anticuerpos CD 10 (clon 56C6, Neomarkers), CD34 (QBEnd/10, NeoMarkers), Factor XIIIa (AC-1st, Neomarkers), SMA (EpSp Rabbit Ab, Neomarkers), Vimentina (clon V9, Dako), desmina (D33, Neomarkers), citoqueratina de alto y bajo molecular (AE3 y AE1 respectivamente, Neomarkers). Como cromógeno se utilizó diaminobenzidina (DAB). El contraste se realizó con hematoxilina.

El examen macroscópico comprendió útero y anexos que en conjunto pesaron 140 gramos. Cuerpo uterino de 9,5 x 6,5 x 4 cm, serosa indemne. En cuerpo y fondo uterino, hacia cavidad endometrial, se encontró lesión solevantada de 6,5 cm de eje mayor, pardo rosada, de aspecto papilar y consistencia friable, infiltrante hasta mitad externa de pared miometrial. No se observó áreas necróticas ni hemorrágicas. Además, se encontró un nódulo intramural, corporal, bien delimitado, no encapsulado, de 1,3 cm de diámetro mayor, ubicado a 0,5 cm de la primera lesión, sin contacto con endometrio y superficie de corte pardo-blanquecina, de consistencia blanda. No se encontró áreas de necrosis, hemorragia ni degeneración quística. Serosa uterina, cuello uterino, anexos uterinos y parametrios sin lesiones neoplásicas identificables (Figura 1).

Al examen microscópico, la pared uterina presentaba hacia la mucosa, proliferación neoplásica en partes papilar, infiltrante en la pared y una segunda lesión, intramural, nodular, bien delimitada (Figura 2A). La lesión neoplásica glandular estaba formada principalmente por estructuras túbulo-papilares, revestidas por epitelio columnar pseudo estratificado, con células ovales a redondeadas,

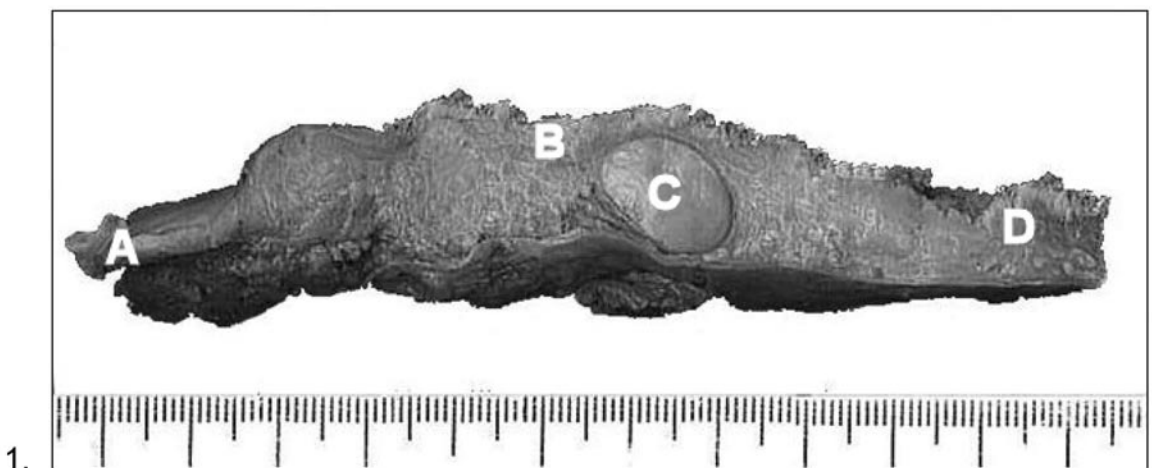


Figura 1. Superficie de corte de pared uterina con adenocarcinoma endometrial (B) y nódulo estromal endometrial (C), cuello uterino (A) y fondo uterino (D).

con moderada atipía nuclear, nucleolo pequeño (Figura 2B) y presencia de aproximadamente 35% de patrón de crecimiento sólido. Se observó infiltración de pared miometrial hasta mitad externa (13 de 14 mm de pared miometrial). La lesión nodular intramural estaba compuesta por proliferación de células fusadas, pequeñas y uniformes, sin atipía citológica ni actividad mitótica, con presencia de abundantes vasos sanguíneos pequeños, de tamaño uniforme y paredes finas (Figura 2C). En su interior presentó pequeña área de diferenciación muscular lisa. No se observó infiltración de pared miometrial adyacente. La lesión fusocelular presentó inmunopositividad citoplasmática para vimentina (Figura 3A) y CD10 (Figura 3B), siendo negativa para CD34, actina músculo específico (Figura 3C) e inmunopositividad débil para citoqueratina de alto y bajo peso molecular y desmina en área de diferenciación muscular lisa (Figura 3D) y negativo para factor XIIIa, confirmándose que la lesión correspondía a nódulo estromal endometrial, sin evidencias morfológicas de malignidad.

DISCUSIÓN

El desarrollo sincrónico de múltiples tumores en el tracto genital femenino es muy infrecuente, constituyendo sólo el 1-6% de las neoplasias genitales. La principal asociación descrita es cáncer endometrial y ovárico (6,7). Más infrecuente aún,

es la presencia de tumores de colisión, con sólo 5 casos reportados en la literatura consultada (8-11) siendo todos ellos, adenocarcinoma endometrioide asociado a sarcoma estromal, no hay reportes publicados de adenocarcinoma endometrioide con tumor estromal benigno, probablemente debido a la baja frecuencia de los NEE.

La etiopatogenia del carcinoma endometrial esta siendo extensamente estudiada. Hasta ahora, la patogenia de los carcinomas endometriales comprende dos grupos de pacientes. El tipo I (80-85% de los casos) es dependiente de estimulación estrogénica, generalmente son adenocarcinomas de tipo endometrioide bien o moderadamente diferenciados, asociado a otros factores de riesgo (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, nuliparidad, menopausia tardía, ciclos anovulatorios, síndrome ovario poliquístico, terapia de reemplazo hormonal sin progesterona y uso de tamoxifeno). El estrógeno produce hiperplasia endometrial, que sería la lesión precursora de carcinoma endometrioide. A nivel molecular, estos tumores poseen inactivación del gen supresor de tumores PTEN, inestabilidad microsatelital, mutación del protooncogen K-ras y alteración del gen de la β -catenina. El grupo II comprende carcinomas no dependientes de estrógenos, ocurre más frecuentemente en mujeres mayores, postmenopáusicas, con endometrio atrófico, precedidos por adenocarcinoma in situ y generalmente son neoplasias de alto grado, de tipo

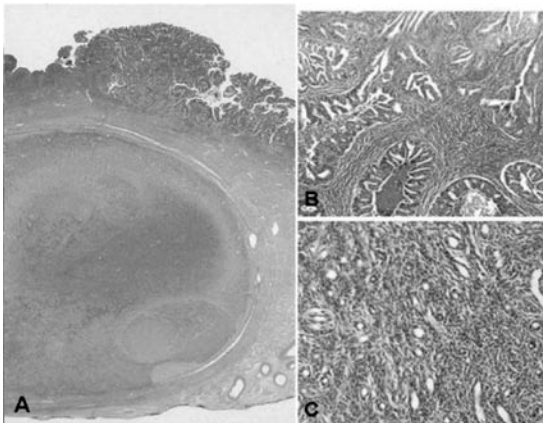


Figura 2: Microfotografía de superficie de corte de pared uterina (A) con adenocarcinoma endometrioide y hacia margen inferior, nódulo estromal (HE, 2x). (B) adenocarcinoma endometrioide grado II (HE, 10x). (C) nódulo estromal endometrial compuesto por proliferación fusocelular con vasos prominentes (HE, 40x).

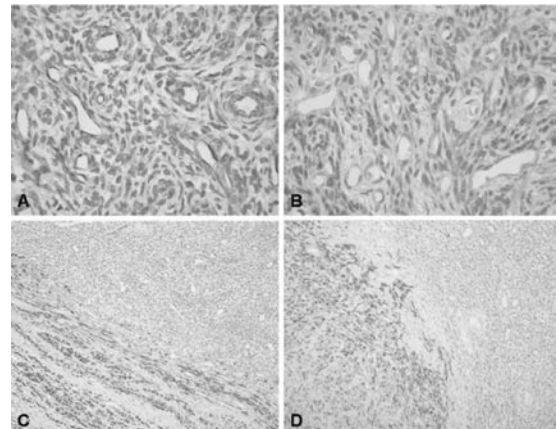


Figura 3. Microfotografía de nódulo estromal endometrial con inmunopositividad celular y vascular para vimentina (A); inmunopositividad celular para CD10 (B); expresión inmunohistoquímica negativa para actina en NEE y positiva en pared miometrial (C); inmunopositividad para desmina en foco de diferenciación muscular y negativa para resto de NEE (D).

histológico seroso o de células claras. Las principales alteraciones moleculares detectadas en ellos son mutación del p53 y sobreexpresión del oncogen Her2/neu (12,13).

Los tumores estromales endometriales derivan de tejidos conectivos del cuerpo uterino y reciben su nombre debido a su semejanza con estroma endometrial en fase proliferativa. Representan un amplio espectro de tumores que van desde aquellos de comportamiento benigno o nódulo estromal endometrial (NEE), tumores de bajo grado de malignidad o sarcomas del estroma endometrial (SEE), hasta lesiones de alto grado como el sarcoma endometrial indiferenciado (SEI). En este grupo de tumores se ha postulado una teoría patogénica que agrupa al NEE y SEE, como lesiones estrógeno dependientes, que comparten a nivel molecular, fusión del gen JAZF1/JJAZ1 debido a una translocación t(7;17)(p15;q21) y plantea una transformación progresiva de NEE a SEE y las diferencia del SEI, neoplasia independiente de estrógeno, en la cual aún no se ha detectado una alteración molecular específica (14,15).

Los NEE son nódulos bien delimitados, por lo general intramurales, constituidos por una proliferación fusocelular relativamente uniforme, semejantes al estroma endometrial en fase proliferativa, con vasos de tipo arteriolar; el diámetro tumoral promedio es de 4 cm, con rango 0,8 a 15 cm (16). En dos tercios de los casos no se conectan a endometrio. El aspecto histológico es similar al sarcoma estromal del bajo grado, excepto por la ausencia de bordes infiltrativos. El grado de actividad mitótica por lo general es bajo, pero se han descrito casos con hasta 10 mitosis por 10 campos de aumento mayor (17).

El estudio inmunohistoquímico muestra que están formados por células estromales siendo positivo para vimentina y CD10 y negativo para HHF-35, CD34 y desmina. El diagnóstico diferencial se debe realizar con el SEE y leiomiomas celulares. El leiomioma posee haces musculares lisos, paredes vasculares gruesas, inmunopositividad para desmina y h-caldesmina y ausencia de reacción para CD10 (18,19). El presente caso se diferencia de un tumor mülleriano mixto maligno (TMMM) del endometrio, en que este último posee los componentes mesenquimático y epitelial mezclados; en los tumores de colisión ambos componentes se encuentran separados, siendo estos de mucho mejor pronóstico que TMMM.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de desarrollo conjunto de

un adenocarcinoma endometriode y un nódulo del estroma endometrial, asociación muy infrecuente, la cual en ausencia de evidencia clínico patológica que sustente la presencia de una noxa común como relación causal entre ambas lesiones, permite postular que nuestro reporte sólo constituiría un hallazgo incidental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Socías M, Vargas R, Costoya A, Monje B, Haye M. Correlación de la histeroscopia y biopsia dirigida en el estudio del engrosamiento endometrial patológico por ultrasonido. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72(2):99-104.
3. Medina E, Kaempffer A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Méd Chile* 2001;129(10):1195-202.
4. MINSAL. Los objetivos sanitarios para la década 2000-2010. Pág 144. Documento disponible en: http://www.redsalud.gov.cl/temas_salud/temas_salud.html.
5. Mekni A, Bouraoui S, Kchir N, Bellil K, Zouari F, Zitouna M, *et al*. Endometrial stromal nodule: a case report. *Tunis Med* 2004;82(4):385-7.
6. Tong Y, Lee S, Park S, Bae N, Lee M, Namkoong E. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Mod Pathol* 2000;13(3):295-308.
7. Soliman P, Slomovitz B, Broaddus R, Sun C, Oh J, Eifel P, *et al*. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):456-62.
8. Lam Y, Khoo S, Cheung A. Collision of endometrioid carcinoma and stromal sarcoma of the uterus: a report of 2 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(1):77-81.
9. Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B, Dgani R, Dallenbach-Hellweg G, Moll R, Franke W. Immunocytochemical study of an endometrial diffuse clear cell stromal sarcoma and other endometrial stromal sarcomas. *Cancer* 1987;59(8):1494-9.
10. Ohta H, Nozawa S, Hosoda Y. Endolymphatic stromal myosis coexisting with adenocarcinoma of the uterus. *Ultrastruct Pathol* 1988;12(6):559-66.
11. Goodfriend J, Lapan B. Carcinosarcoma of the uterus. *N Y State J Med* 1950;50(9):1139-41.
12. Sherman E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13(3):295-308.
13. Liu S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46(1):26-32.
14. Micci F, Heim S. Pathogenetic mechanisms in endometrial stromal sarcoma. *Cytogenet Genome Res* 2007;118(2-4):190-5.
15. Lax F. Molecular genetic changes in epithelial, stromal and mixed neoplasms of the endometrium. *Pathology* 2007;39(1):46-54.
16. Tavassoli F, Norris H. Mesenchymal tumours of the uterus. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology* 1981;5(1):1-10.

17. Hendrickson R, Tavassoli A, Kempson L, McCluggage G, Haller U, Kubik-Huch A. Mesenchymal tumours and related lesions. In: Tavassoli F & Devilee P, eds. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2003:233-44.
 18. Oliva E, Young H, Amin B, Clement B. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):403-12.
 19. McCluggage G, Sumathi P, Maxwell P. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 2001;39(3):273-278.
-