

*Prikaz slučaja /
Case report*

DŽINOVSKI TUMOR NEODREĐENOG
MALIGNOG POTENCIJALA POREKLA
GLATKOG MIŠIČNOG TKIVA LOKALIZO-
VAN U CERVIKSU I ISTMUSU MATERICE
GIANT SMOOTH MUSCLE TUMOR OF
UTERINE CERVIX AND ISTHMUS

Correspondence to:

dr Milan Popović

Katedra za histologiju i embriologiju
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu
Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad
Telefon: +381 64 336 18 84
e-mail: milan.popovic@mf.uns.ac.rs

Milan Popović^{1,2}, Zoran Nikin^{2,3}, Goran Malenković^{4,5},
Nevena Stanulović^{2,3}, Tatjana Ivković-Kapic^{2,3}

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za histologiju i embriologiju

² Institut za onkologiju Vojvodine, Služba za patološko-anatomsku i laboratorijsku dijagnostiku, Sremska Kamenica, Srbija

³ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za patologiju

⁴ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za zdravstvenu negu

⁵ Institut za onkologiju Vojvodine, Klinika za operativnu onkologiju, Sremska Kamenica, Srbija

Ključne reči

materica, neoplazma porekla glatkog mišićnog tkiva, STUMP

Key words

uterus, smooth muscle neoplasm, STUMP

Sažetak

Pacijentkinja, 48 godina starosti, na CT snimku abdomena i male karlice ima tumorsku masu na uterusu dimenzija 29x22x32 cm koja ispunjava celu malu karlicu i abdomen, do 3 prsta iznad umbilikusa koja datira od pre 2 godine. Nakon izvršene totalne histerektomije patohistološkom analizom nadjena je ovalna tumorska tvorevina mase 9750 g i dimenzija 36 x 25 x 20 cm. Materice je dimenzija 7,5 x 7 x 3,5 cm, a prečnik vaginalne porcije grlića 8,5 cm. Tumorsko tkivo je sagrađeno od snopova izduženih mišićnih vlakana uobičajenog izgleda, dok je delom miksoidno izmenjeno, sa znacima blage do umerene atipije. Mitotska aktivnost je slabo naglašena (1 mitoza na 10 vidnih polja velikog uveličanja). Na osnovu histomorfoloških karakteristika nalaz odgovara minimalno atipičnoj glatkomišićnoj neoplazmi niskog mitotskog indeksa (engl. *Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential - STUMP*).

UVOD

Kao najučestaliji tumori mezenhimalnog porekla kod žena navode se benigne neoplazme materice - lejomiom. Za razliku od njih lejomiosarkomi su znatno ređi i zauzimaju udeo od oko 2 % malignih tumora materice⁽¹⁾. Na osnovu histoloških karakteristika (ćelijske atipije, mitotske aktivnosti, prisustva nekroze) ove dve kategorije tumora je uglavnom moguće jasno razlikovati. Međutim u određenim situacijama postoje tumori koji imaju određene histopatološke karakteristike tipične za maligni tumor, a pojavljuju se u neobičnoj kombinaciji koja ne zadovoljava dijagnostičke kriterijume lejomiona ili lejomiosarkoma. Ti slučajevi su svrstani u posebnu kategoriju i označeni su kao tumori neodređenog malignog potencijala (engl. *Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, STUMP*)^(2,3).

U ovom radu opisan je nalaz džinovske neoplazme uterusa koji nema sigurne histološke karakteristike neophodne za dijagnozu lejomiosarkoma kao ni lejomiona i njegovih varijanti.

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja, 48 godina starosti, upućena je na konsultativni pregled na Institut za onkologiju Vojvodine, radi odluke o daljem lečenju. Na CT snimku abdomena i male karlice navodi se tumorska masa uterusa dimenzija 29x22x32 cm. Opisani tumefakt ispunjava celu malu karlicu i abdomen, do 3 prsta iznad umbilikusa. Pacijentkinja se žali na povremene bolove u abdomenu, i navodi da trenutna veličina stomaka datira od pre 2 godine. Ciklusi su unazad godinu dana neredovni. Laboratorijske vrednosti tumor

markera su u granicama referentnih (CEA: 1,73; Ca 125: 23,2 U/ml; Ca 19-9: 5,05IU/ml). Nakon izvršene totalne histerektomije u Službu za patološko-anatomsku i laboratorijsku dijagnostiku poslat je materijal na dalju patohistološku obradu i analizu.

Priljeni materijal je ovalna tumorska tvorevina mase 9750 g i dimenzija 36 x 25 x 20 cm. Makroskopski se stiče utisak da tumorsko tkivo u potpunosti zauzima stromu cerviksa i istmus materice. Raspoznatljivi deo tela materice je dimenzija 7,5 x 7 x 3,5 cm, a prečnik vaginalne porcije grlića 8,5 cm. Na preseku kavum uterusa je bez sadržaja, a endometrijum debljine do 2 mm. Tumorsko tkivo je delom sivo - beličaste boje, reznjevitog izgleda, a delom miksoidno izmenjeno sa prisutnim područjima cistične degeneracije i krvarenja (slika 1.).



Slika 1. Makroskopske karakteristike tumorskog tkiva (presek po dužoj osi)

Histološki, opisani tumor sagrađen je delom od snopova izduženih mišićnih vlakana uobičajenog izgleda, dok je delom miksoidno izmenjen, epiteloidan, a delom i hijalinizovan (slika 2). Fokalno se uočavaju tumorske ćelije sa znacima blage do umerene atipije. Mitotska aktivnost je slabo naglašena (1 mitoza na 10 vidnih polja velikog uveličanja). Područja nekroze nisu registrovana. U pregledanom materijalu nema limfo-vaskularne niti perineuralne invazije. Na osnovu histomorfoloških karakteristika nalaz odgovara minimalno atipičnoj glatkomišićnoj neolazmi niskog mitotskog indeksa (engl. *Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential - STUMP*).

DISKUSIJA

Prvi put termin *STUMP* se u literaturi spominje 1973. godine u radovima Kempsona i saradnika⁽⁴⁾. Označava veoma heterogenu grupu neopazmi uterusa koja na osnovu svojih histoloških karakteristika pokazuje neizvesnost u pogledu biološkog potencijala. Dijagnoza se u suštini postavlja od strane patologa i to uglavnom na operativnom materijalu (nakon izvršene mijomektomije ili histerektomije).

Prema važećoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije, iz 2014. godine, tumore materice porekla glatkog

mišićnog tkiva, koje nije moguće nedvosmisleno dijagnostikovati kao maligne odnosno benigne, neophodno je proglasiti tumorima neodređenog malignog potencijala. Ovaj termin obuhvata tumore sa minimalnom atipijom, niskim mitotskim indeksom, kod kojih nije moguće odrediti histološki tip (standardni/miksoidni/epiteloidni), zatim tumore sa nesigurnošću po pitanju prisutva koagulacione nekroze, kao i one sa naznačenom atipijom a niskim mitotskim indeksom⁽¹⁾.

Imunohistohemijski profil *STUMP*-a još nije određen zbog postojanja brojnih preklapanja u ekspresiji markera. U literaturi se navode podaci uglavnom vezani za ekspresiju markera p16, p53, estrogen i progesteronskih receptora. U kancerogenezi kod humane populacije mutacija p53 gena je najčešće detektovana. U leiomyosarkomu materice imuno-

ekspresija p53 je potvrđena u različitim studijama, a zauzimala je udeo od 13% do 71%⁽⁵⁻⁷⁾. Za razliku od njih, studije sprovedene na tumorima neodređenog malignog potencijala pokazale su negativnu, slabu ili fokalnu (do 20% ćelija) imunopozitivnost markera p53⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Prema podacima iz literature imunopozitivnost na p16 pokazuje preko 80% leiomyosarkom, dok je kod *STUMP*-a imunoekspresija ovog markera dokazana u znatno manjem procentu tj. kreće se u rasponu od 21% (kod 5 od 21) do 38% (kod 3 od 8)^(11,12).

Agresivnije forme *STUMP* tumora, koje su rezultovale recidivima, su pokazivale jaku i difuznu imunoekspresiju markera p16 i p53^(11,13).

Rezultati ranijih istraživanja su pokazali da kod većine leiomyosarkoma dolazi do gubitka imunoekspresije progesteronskih receptora. Naime, u sprovedenim istraživanjima leiomyosarkomi su, u rasponu od 42,9 % do 83% analiziranih slučajeva pokazali gubitak imunoekspresije na PR. Na uzorcima dijagnostikovanim kao *STUMP* rezultati su pokazali da tumorske ćelije imaju imunoekspresiju PR u 70% slučajeva, odnosno u dve studije registrovana je 100% imunoekspresija tj. kod svih analiziranih slučajeva^(10,14,15).

Za sada, preoperativne dijagnostičke metode (ni ultrazvuk, ni MRI, ni PET CT) nisu u mogućnosti da naprave sigurnu razliku između leiomioma i *STUMP*-a, kao ni između leiomyosarkoma i *STUMP*-a⁽¹⁶⁾.

Većina pacijenkinja kod kojih je ova dijagnoza uspostavljena su, kao i u našem slučaju, u premenopauzalnom dobu. Prosečna starost iznosi 50 godina, što je slučaj i kod leiomioma i leiomyosarkoma⁽¹⁷⁾. Međutim, u literaturi postoji i slučaj *STUMP*-a koji je dijagnostikovao kod devojkice 20 godina starosti⁽¹⁸⁾.

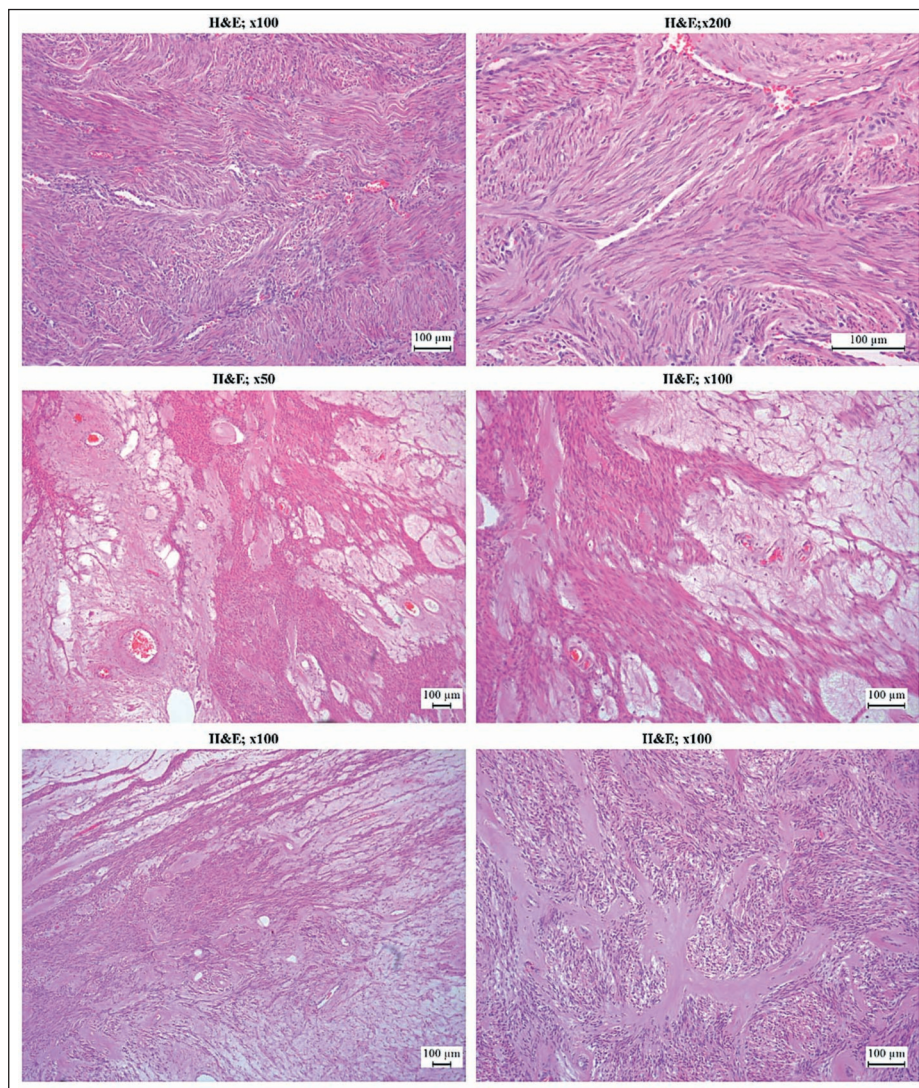
Klinički znaci postojanja ovog tumora su gotovo isti kao i kod leiomioma i leiomyosarkoma. Najčešće se manifestuje sa abnormalnim vaginalnim krvarenjem, anemijom, brzo rastućom tumorskom masom koja uzrokuje simptome bola i osećaj pritiska^(19,20). U prikazanom slučaju kao glavne

simptome pacijentkinja navodi simptome bola, porast stomaka i neredovna menstrualna krvarenja.

Zvanične smernice za lečenje ove neoplazme nisu ustanovljene. Histerektomija se, kod žena koje su dovršile rađanje dece, smatra "zlatnim standardom". Međutim kod mlađih žena koje imaju želju za očuvanjem plodnosti odabir između miomektomije i histerektomije je glavno pitanje (21).

Iako većina pacijentkinja sa *STUMP*-om ima dobre prognoze, neočekivano agresivno ponašanje se može videti kod nekih tumora. Procenat rekurentnih tumora kreće se od 8-11%, a vremenski period za koji je došlo do ponovne pojave tumora je u proseku 54 meseca (od 2 do 194 meseca) (18,20).

Opisani tumor je retka neoplazma kod koje postavljanje dijagnoze nije jednostavno i uvek predstavlja izazov za patologa. Kako se imunohistohemijski markeri nisu pokazali dovoljno pouzdanim, standardno histološko bojenje (H&E) ostaje glavni oslonac za postavljanje dijagnoze. Etiologija, prognostički faktori, klinički ishodi i rizici od rekurencije opisanog tumora još uvek su loše definisani i nisu u potpunosti razjašnjeni.



Slika 2. Histomorfološke karakteristike isečaka tumora uzetih sa raznih mesta.

Abstract

A 48-year-old patient, on a CT scan of the abdomen and small pelvis, has a tumor mass on the uterus measuring 29x22x32 cm that fills the entire small pelvis and abdomen, up to 3 fingers above the umbilicus dating from 2 years ago. After a total hysterectomy, pathohistological analysis revealed an oval tumor weighing 9750 g and measuring 36 x 25 x 20 cm, which completely occupies the stroma of the cervix and the isthmus of the uterus. The recognizable part of the body of the uterus is 7.5 x 7 x 3.5 cm, and the diameter of the vaginal portion of the cervix is 8.5 cm. Tumor tissue is composed of bundles of elongated muscle fibers of normal appearance, while it is partly myxoid-altered, with signs of mild to moderate atypia. Mitotic activity is weakly emphasized (1 mitosis per 10 high magnification visual fields). Based on histomorphological characteristics, the finding corresponds to a minimally atypical smooth muscle neoplasm of low mitotic index, *the smooth muscle tumor of uncertain malignant potential – STUMP*.

LITERATURA

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Simon HC, Young RH. WHO classification of tumors of female reproductive organs. 4th ed. Lyon:IARC Press; 2014.
2. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:535-58.
3. Amant F, Moerman P, Vergote I. Report of an unusual problematic uterine smooth muscle neoplasm, emphasizing the prognostic importance of coagulative tumor cell necrosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:1210-2.
4. Kempson RL. Sarcomas and related neoplasms. In: Norris HJ, Hertig AT, Abell MR, editors. *The uterus.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1973.
5. Blom R, Guerrieri C, Stål O, Malmström H, Simonsen E. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol.* 1998;68:54-61.
6. de Vos S, Wilczynski SP, Fleischhacker M, Koeffler P. p53 alterations in uterine leiomyosarcomas versus leiomyomas. *Gynecol Oncol.* 1994;54:205-8.
7. Jeffers MD, Farquharson MA, Richmond JA, McNicol AM. p53 immunoreactivity and mutation of the p53 gene in smooth muscle tumours of the uterine corpus. *J Pathol.* 1995;177:65-70.
8. Layfield LJ, Liu K, Dodge R, Barsky SH. Uterine smooth muscle tumors: utility of classification by proliferation, ploidy, and prognostic markers versus traditional histopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:221-7.
9. Niemann TH, Raab SS, Lenel JC, Rodgers JR, Robinson RA. p53 protein overexpression in smooth muscle tumors of the uterus. *Hum Pathol.* 1995;26:375-9.
10. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A, Oriei A, Nikaido T, Konishi I, Fujii S. Expression of steroid receptors, Ki-67, and p53 in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:20-8.
11. Atkins KA, Arronte N, Darus CJ, Rice LW. The use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:98-102.
12. Bodner-Adler B, Bodner K, Czerwenka K, Kimberger O, Leodolter S, Mayerhofer K. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* 2005;96:62-6.
13. Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;133(7):992-1005.
14. Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors. *Fertil Steril.* 2004;81:1062-6.
15. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol.* 2001;32:984-7.
16. White MP, Rahimi S, Garely A, Buhl A, Dean RM. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): review of pathophysiology, classification, diagnosis, treatment, and surveillance. *J Health Commun.* 2017;2:40.
17. Ip PPC, Cheung ANY. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(6): 691-704.
18. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A: Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol.* 2009;113(3): 324-6.
19. Mowers EL, Skinner B, McLean K, Reynolds RK. Effects of morcellation of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential and endometrial stromal sarcoma: case series and recommendations for clinical practice. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22:601-6.
20. Ip PP, Tse KY, Tam KF. Uterine smooth muscle tumors other than the ordinary leiomyomas and leiomyosarcomas: a review of selected variants with emphasis on recent advances and unusual morphology that may cause concern for malignancy. *Adv Anat Pathol.* 2010;17:91-112.
21. Vilos GA, Marks J, Ettler HC, Vilos AG, Prefontaine M, Abu-Rafea B: Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(3): 288-95.

■ The paper was received / Rad primljen: 28.12.2020.
Accepted / Rad prihvaćen: 29.12.2020.