



Primarni maligni melanom jajnika

Primary ovarian malignant melanoma

Miloš Kostov*, Biserka Vukomanović-Djurdjević†, Dane Nenadić‡,
Miloš Pavlović§

Vojna bolnica, *Odsek za patološku anatomiju, Niš, Srbija; Vojnomedicinska akademija,
†Institut za patologiju, ‡Odeljenje ginekologije, Beograd, Srbija; Klinički centar Ljubljana,
§Klinika za kožne bolesti, Ljubljana, Slovenija

Apstrakt

Uvod. Primarni maligni melanom jajnika ekstremno je redak tumor. Tumor obično nastaje u zidu dermoidne ciste ili je udružen sa drugom teratoma komponentom. Metastaze primarnog melanoma bilo koje lokalizacije u jajnik dobro su poznate i često opisivane naročito na autopsijskom materijalu. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo primarni maligni melanom jajnika kod žene, stare 45 godina, bez evidentnog primarnog melanoma izvan jajnika i bez teratomske komponente. Tumor je bio unilateralan, makroskopski na preseku kompaktne građe, mrkobraon do crne boje. Mikroskopski, tumorske ćelije pokazivale su pozitivnu imunohistochemijsku reakciju na HMB-45, melan-A i S-100 protein, a negativnu imunoreaktivnost na estrogene i progesteronske receptore. **Zaključak.** Razlikovanje metastaze melanoma od vrlo retkog primarnog melanoma jajnika kod nekih bolesnica može biti patohistološki dijagnostički problem. Patohistološku dijagnozu primarnog melanoma jajnika treba potvrditi imunohistochemijskim analizama i detaljnim kliničkim pretraživanjem okultnog primarnog tumora.

Ključne reči:

jajnik, neoplazme; melanom, maligni; histologija; imunohistochemija; hirurgija, ginekološka, procedure.

Abstract

Background. Primary ovarian malignant melanoma is extremely rare. It usually appears in the wall of a dermoid cyst or is associated with another teratomatous component. Metastatic primary malignant melanoma to ovary from a primary melanoma elsewhere is well known and has been often reported especially in autopsy studies. **Case report.** We presented a case of primary ovarian malignant melanoma in a 45-year old woman, with no evidence of extraovarian primary melanoma nor teratomatous component. The tumor was unilateral, macroscopically on section presented as solid mass, dark brown to black color. Microscopically, tumor cells showed positive immunohistochemical reaction for HMB-45, melan-A and S-100 protein, and negative immunoreactivity for estrogen and progesterone receptors. **Conclusion.** Differentiate metastatic melanoma from rare primary ovarian malignant melanoma, in some of cases may be a histopathological diagnostic problem. Histopathological diagnosis of primary ovarian malignant melanoma should be confirmed by immunohistochemical analyses and detailed clinical search for an occult primary tumor.

Key words:

ovarian neoplasms; melanoma; histology; immunohistochemistry; gynecological surgical procedures.

Uvod

Melanomi genitalnog trakta kod žena su retki, čine svega 3–7% svih melanoma, ali su biološki agresivni tumori^{1–3}. Primarni maligni melanom poreklom iz jajnika ekstremno je redak tumor i u većini slučajeva nastaje malignom transformacijom melanocita unutar zrelog cističnog teratoma jajnika^{4–8}. Prvi slučaj primarnog malignog melanoma jajnika saopštio je Andrews⁹ 1901. godine.

Prema nama dostupnim podacima iz literature, opisano je nešto manje od 50 slučajeva¹.

Autopsijske studije opisuju metastaze primarnog melanoma bilo koje lokalizacije u jajnik, češće od primarnog tumora, i nađene su kod oko 16% žena⁴.

Prikazali smo primarni maligni melanom jajnika kod žene, stare 45 godina, bez evidentnog primarnog melanoma izvan jajnika i bez teratomske komponente u tumoru.

Prikaz bolesnice

Kod bolesnice, stare 45 godina, u februaru 2006. godine izvršena je desna adneksetomija zbog „tumorski“ izmenje-

nog jajnika. Vodeći simptomi bolesti bili su nadutost i bol u trbuhu. Preoperativno, određivani tumorski markeri CEA i CA-125 u serumu bili su u granicama normalnih vrednosti. Intraoperativno, uvećani desni jajnik braonkastomrke boje, klinički je imponovao kao ovarijalna endometriozna („čokoladna cista“), dok je levi jajnik bio uobičajenog oblika i veličine. Učinjena je desna adnektomija, bez omentektomije. Zbog normalnog izgleda levog jajnika i očuvanja njegove hormonske funkcije, urađena je konzervacija levih adneksa bez parcijalne resekcije. Operativni materijal poslat je na patohistološku verifikaciju.

Makroskopski, desni jajovod nije pokazivao značajnije patološke promene. Desni jajnik bio je uvećan, promera 130 × 80 × 40 mm, na preseku najvećim delom zamenjen kompaktnim tumorskim tkivom smeđe do crne boje (slika 1).

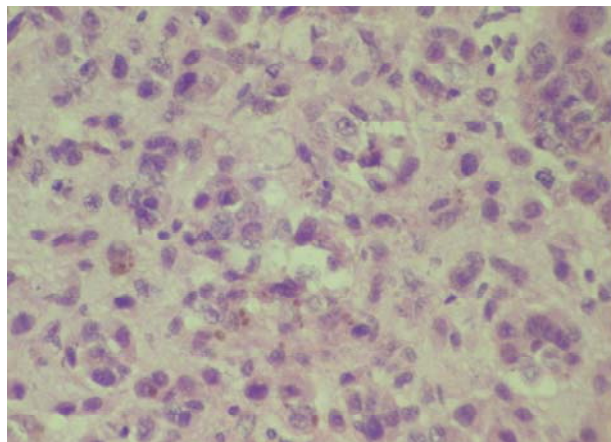


Sl. 1 – Makroskopski izgled tumorski izmenjenog jajnika

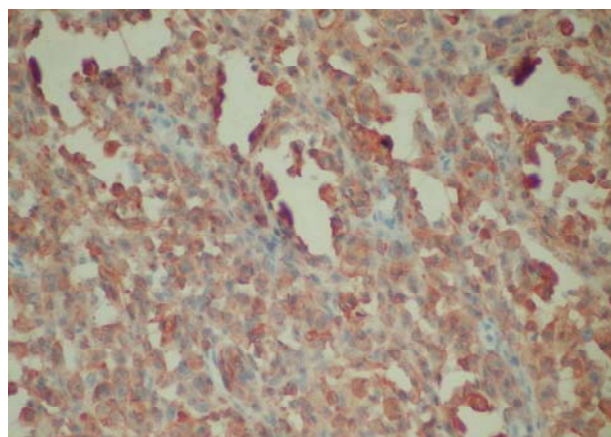
Isečci tkiva tumora fiksirani su u puferisanom 4% formalinu 18–24 sata, dehidrisani u alkoholu i ukalupljeni u parafin. Iz parafinskih blokova tkivo je sečeno na debljinu od 5–7 mikrona i bojeno standardnom hematoksilin-eozin metodom (HE). Na reprezentativnim presecima tumorskog tkiva primenjena je imunohistohemijska tehnika obeleženog streptavidin-biotina (*labelled streptavidin-biotin, LSAB+*) uz imunoperoxidazu prema odgovarajućoj proceduri. Korišćena su komercijalna primarna monoklonska mišja antitela protiv melanozoma (klon HMB-45, razblaženje 1 : 50) i melan-A (klon A103, razblaženje 1 : 25) i poliklonsko antitelo krave S-100 (razblaženje 1 : 100). Sva antitela bila su proizvod kompanije DakoCytomation, Glostrup, Danska. Kao sistem za vizuelizaciju korišćen je Dako En Vision^(TM) komplet, kataloški br. K5007 i hromogen Dako Dab liquid kataloški br. 3466. Preparati su kontrastirani Mayer-ovim hematoksilinom.

Svetlosno-mikroskopski, tumorske ćelije epitelioidnog izgleda bile su raspoređene u manjim i većim grupama, relativno jasnih kontura, eozinofilne citoplazme, jedra grubog hromatina, pojedina vezikularnog izgleda i upadljivih nukleolusa, i umerenog mitotskog indeksa, dok se u citoplazmi pojedinih tumorskih ćelija nalazio zrnast i praškast braonkast pigment – melanin (slika 2). Serijskim presecima većeg broja

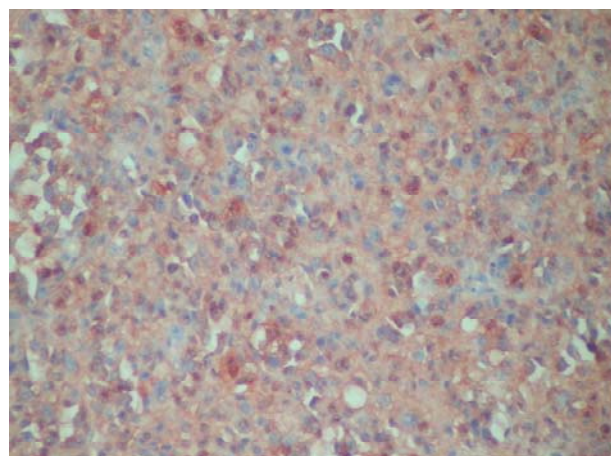
uzetih tkivnih isečaka iz tumora nije nađena teratomska komponenta. Tumorske ćelije pokazivale su izraženu citoplazmatsku imunoreaktivnost na HMB-45 i melan-A (slika 3), kao i na S-100 protein, ali nešto slabijeg intenziteta bojenja (slika 4). Imunohistohemijska reakcija bila je identična u svim delovima tumora. Imunska reakcija na estrogene i progesteronske receptore bila je negativna.



Sl. 2 – Ćelije melanoma sa obilnom eozinofilnom citoplazmom, mestimično sa intracelularnim granulama melaninskog pigmenta (HE ×400)



Sl. 3 – Tumorske ćelije pokazuju difuznu izraženu imunohistohemijsku reakciju na HMB-45 (L SAB ×400)



Sl. 4 – Tumorske ćelije pokazuju umerenu difuznu imunohistohemijsku reakciju na S-100 protein (L SAB ×400)

Diskusija

Maligni melanomi diferenciraju se u kutane, okularne i mukozne. Melanomi genitalnog trakta kod žena su retki, čine svega 3–7% svih melanoma, ali su biološki agresivni tumori. Genitalna vulvarna lokalizacija melanoma najčešća je i javlja se kod 5–10% svih malignih bolesti vulve^{1–3}.

Primarni maligni melanom poreklom iz jajnika ekstremno je redak tumor i u većini slučajeva nastaje malignom transformacijom melanocita unutar zrelog cističnog teratoma jajnika; njegova incidencija je ispod 2%. Obično je unilateralan i većinom se nalazi kod žena u postmenopauzi, prosečne starosti 48,5–53 godine. U studijama većine autora vodeći klinički simptomi bolesti su abdominalna nadutost i bol, a ređe palpabilna masa u donjem trbuhu, dizurija, gubitak težine, muka i povraćanje, akutni abdomen^{4–8}.

Cronje i Woodruff¹⁰ ustanovili su kriterijume za diferenciranje primarnog melanoma jajnika od metastatskog u koje spadaju: odsustvo primarnog tumora izvan jajnika, unilateralni tumor jajnika udružen sa teratomskom komponentom, udruženost i podudarnost simptoma i starosti bolesnica sa drugim dokumentovanim slučajevima i melanocitna funkcionalna aktivnost.

U retkim slučajevima opisuje se primarni melanom jajnika u odsustvu teratomske komponente, kada je obično melanom diseminovan i prisutan u oba jajnika⁶.

Vodeći klinički simptomi kod prikazane bolesnice bili su bol u trbuhu i nadutost trbuha, kao i u većini publikovanih slučajeva. Detaljnim kliničkim pretraživanjem kože i vidljive sluzokože nije nađen primarni melanom druge lokalizacije i nije bilo anamnestičkih podataka o ranije dijagnostikovanom i tretiranim pigmentnim tumorima kože ili drugih regija tela. Tumor je bio unilateralan, što je česta karakteristika primarnog melanoma, imao je solidnu mrkocernu građu i opsežno je infiltrisao tkivo jajnika. U tumoru nisu nađeni ostaci teratomske komponente. U vreme dijagnostike tumor je bio ograničen samo na desni jajnik. Tokom jednogodišnjeg perioda praćenja došlo je do progresije maligne bolesti, najpre lokoregionalnog širenja unutar male karlice, a potom i udaljenih metastaza (jetra, pluća, kosti). Bolesnica je nakon godinu i po dana od operativnog zahvata preminula zbog diseminacije malignog melanoma. Autopsija nije rađena.

Metastatski melanom mora se razlikovati od retkog primarnog melanoma koji obično nastaje u zidu dermoidne ciste, a ponekad ga prati funkcionalna aktivnost ispod skvamoznog pokrova ciste, ili je udružen sa drugom teratomskom komponentom kao što je „struma“ jajnika. Patolog bi trebalo opsežno da ispita dostavljeni uzorak, jer je prepoznavanje teratomske elementa značajno za utvrđivanje primarne prirode melanoma. Kod slučajeva sa očigledno čistim melanomom jajnika bez jasno evidentnog primarnog tumora drugde, trebalo bi obaviti precizno pretraživanje okultnog primarnog tumora. Ako evidentno ne postoji primarni tumor drugde, moguće je da je primarni kutani melanom koji je pretrpeo re-

gresiju bio izvor ovarijalnog tumora. U ovim slučajevima, bilateralnost i rast ovarijalnog tumora u obliku multiplih nodula jako sugerišu metastaze, čak i u odsustvu poznatog primarnog tumora¹¹.

Autopsije bolesnica umrlih od metastatskog malignog melanoma otkrivaju zahvaćenost jajnika kod 16% slučajeva, a 95% tumora nađeno je bilateralno. Poreklo većine metastaza bila je koža, samo su neki tumori nastali, na primer, u horioidi oka ili negde drugde¹.

Young i Scully¹² u svojoj studiji opisali su dvadeset bolesnica starosti od 21 do 60 godina (prosečne starosti 37,5 godina) sa tipičnom kliničkom slikom nadutosti trbuha i bolom. Oko 50% ovih bolesnica imalo je, takođe, metastatski tumor van jajnika, obično unutar male karlice i gornjeg trbuha. Prosečni prečnik ovarijalnih tumora iznosio je 10,5 cm; samo 30% tumora bilo je crne ili braon boje. Mikroskopskim ispitivanjem pod manjim povećanjem, metastatsku prirodu u brojnim slučajevima sugerisao je rast tumora u formi multiplih čvorova. U jednoj seriji bolesnica, vrlo čest mikroskopski izgled pokazivao je prisustvo krupnih ćelija sa obilnom eozinofilnom citoplazmom.

Odsustvo ekstraovarijalnog primarnog melanoma druge lokalizacije, unilateralnost tumora, godine starosti bolesnice i podudarnost kliničkih simptoma bolesti sa drugim dokumentovanim slučajevima, kao i odsustvo multinodularnosti tumora, bile su karakteristike koje su upućivale na primarni melanom jajnika. Prema ranije opisanim dijagnostičkim kriterijumima, protiv primarnog melanoma jajnika bili su odsustvo teratomske komponente i funkcionalna aktivnost u tumoru, osobine koje su nedostajale i u drugim publikovanim slučajevima⁶.

Dijagnoza metastatskog melanoma u jajnik u problematičnim slučajevima mora biti potvrđena imunohistochemijskom demonstracijom S-100 proteina i HMB-45 i negativnim bojenjem na keratin i druge antigene karakteristične za druge neoplazme koje treba diferencijalno dijagnostički razmatrati¹¹.

Naša patohistološka dijagnoza potvrđena je imunohistochemijski, pozitivnim bojenjem tumorskih ćelija na HMB-45, melan-A i S-100 protein.

Zaključak

Prikazana bolesnica pokazuje da primarni melanom jajnika može biti bez mikroskopski potvrđene teratomske komponente.

Razlikovanje metastatskog melanoma od vrlo retkog primarnog melanoma jajnika kod nekih bolesnica može predstavljati značajan patohistološki dijagnostički problem, pa se dijagnostika delom zasniva i na iskustvenim podacima i ranije publikovanim slučajevima.

Patohistološka dijagnoza primarnog melanoma jajnika potvrđuje se imunohistochemijskim analizama i detaljnim kliničkim pretraživanjem okultnog primarnog tumora.

L I T E R A T U R A

1. *Piura B.* Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 973–81.
2. *Ariel IM.* Malignant melanoma of the female genital system: a report of 48 patients and reviews of the literature. *J Surg Oncol* 1981; 16(4): 371–83.
3. *Oliver R, Dasgupta C, Coker A, Al-Okati D, Weekes ARL.* Ovarian malignant melanoma: unusual presentation of a solitary metastasis. *Gynecol Oncol* 2005; 99(2): 412–14.
4. *Das Gupta T, Brasfield R.* A metastatic melanoma: a clinicopathological study. *Cancer* 1964; 17: 1323–39.
5. *Tavassoli FA, Devilee P.* World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lion: IARC Press; 2003.
6. *Vimla N, Kumar L, Thulkar S, Bal S, Dawar R.* Primary malignant melanoma in ovarian cystic teratoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82(2): 380–83.
7. *McChuggage WG, Wilkinson N.* Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathol* 2005; 47(3): 231–47.
8. *Liberati F, Maccio T, Ascani S, Farabi R, Lancia D, Peciarolo A,* et al. Primary malignant melanoma arising in a ovarian cystic teratoma. *Acta Oncologica* 1998; 37(4): 381–3.
9. *Andrews HR.* Primary melanotic sarcoma of the ovary. *Trans Obstet Soc* 1901; 43: 228.
10. *Cronje HS, Woodruff DF.* Primary ovarian malignant melanoma arising in a cystic teratoma. *Gynecol Oncol* 1981; 12(2): 379–83.
11. *Young RH, Scully RE.* Metastatic tumors of the ovary. In: *Kurman RJ,* editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract.* 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 1063–101.
12. *Young RH, Scully RE.* Malignant melanoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(9): 849–60.

Rad primljen 3. III 2009.
Revidiran 9. VI 2009.
Prihvaćen 30. VI 2009.