

CASO CLÍNICO

Carcinosarcoma de ovario

J. López-Olmos^{a,*} y P. Navarro^b

^aServicio de Ginecología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 14 de enero de 2008; aceptado el 22 de enero de 2008

On-line el 12 de febrero de 2009

PALABRAS CLAVE

Carcinosarcoma de ovario;
Estadio;
Supervivencia.

KEYWORDS

Ovarian
carcinosarcoma;
Stage;
Survival.

Resumen

A continuación se presenta el caso de una mujer de 54 años con carcinosarcoma de ovario en estadio I que, tras realizarle cirugía, ha sobrevivido 8 años asintomática hasta la fecha. También se hace una revisión de estos tumores.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Ovarian carcinosarcoma

Abstract

We present the case of a 54-year-old woman with stage I ovarian carcinosarcoma. Following surgery, the patient has survived for 8 years and to date is asymptomatic. We review the literature on these tumors.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los carcinosarcomas (CS) de ovario son neoplasias malignas raras (comprenden menos del 1% de los cánceres de ovario). Las más afectadas son las mujeres menopáusicas entre la sexta y la octava décadas de la vida.

Histológicamente son tumores bifásicos, es decir, con 2 componentes: uno carcinomatoso (epitelial) y otro sarcomatoso (estromal), ambos malignos. Al componente sarcomatoso se lo denomina homólogo cuando se diferencia en

elementos propios del órgano en el que se asienta (aquí, estroma ovárico o tejido fibroso), y se lo denomina heterólogo cuando lo hace en elementos diferentes: cartílago, hueso, grasa o músculo.

Los CS son tumores agresivos, de crecimiento rápido¹, con muy mal pronóstico y una supervivencia media del 30 al 40% al año del diagnóstico. No hay diferencias significativas en cuanto al pronóstico entre los homólogos y los heterólogos, y el estadio de la enfermedad en el momento de la presentación es el factor pronóstico más significativo^{2,3}.

Inmunohistoquímicamente, las citoqueratinas AE1/AE3 y el antígeno epitelial de membrana son positivos en el componente epitelial de todos los tumores y en el 55% del componente estromal. La vimentina es positiva en el

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezo@sego.es (J. López-Olmos).



Figura 1 Ecografía vaginal. Tumoración sólidoquística.

componente estromal de todos los tumores y focalmente en el 69% del componente epitelial⁴.

En este trabajo se presenta el caso de una mujer joven (54 años) con CS de ovario en estadio I, con supervivencia de 8 años. Luego se hace una revisión de estos tumores.

Caso clínico

Mujer de 54 años, nulígrada, con antecedentes médicos de diabetes en tratamiento con antidiabéticos orales, de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina, de hipercolesterolemia en tratamiento con pravastatina y de ansiedad en tratamiento con clorazepato dipotásico.

El 5 de mayo de 1999, la mujer consultó por metrorragia de 10 días de evolución tras amenorrea de 10 meses (presentó menopausia a los 53 años). En la exploración, la mujer presentaba una tumoración a 2 traveses de dedo por debajo del ombligo que parecía móvil y poco adherida. En la ecografía transvaginal, tanto el útero como el ovario derecho (OD) eran normales, pero había una tumoración sólidoquística de 91 x 64,6 mm en el ovario izquierdo (OI) (fig. 1). No había ascitis.

La analítica fue normal. El resultado de la tomografía computarizada (TC) informó de quistes hepáticos y de pseudoquiste pancreático de 2 x 4 mm. En la pelvis menor, se observó una gran masa de 105 x 70 mm en el OI, con una parte posteroinferior quística y otra lateroanterior con un gran componente sólido. La tumoración desplazaba al útero y a la vejiga. El OD era normal y no había adenopatías. El diagnóstico fue cáncer de ovario.

Se programó la intervención y el 14 de junio de 1999 se practicó una histerectomía total, doble anexectomía y omentectomía (HT+DA+O). Se había encontrado una tumoración abollonada, libre, de 12 cm de diámetro en el OI. El curso del postoperatorio fue normal y se le dio el alta al séptimo día.

En cuanto al informe de anatomía patológica, se recibió en el laboratorio una pieza correspondiente a tumoración

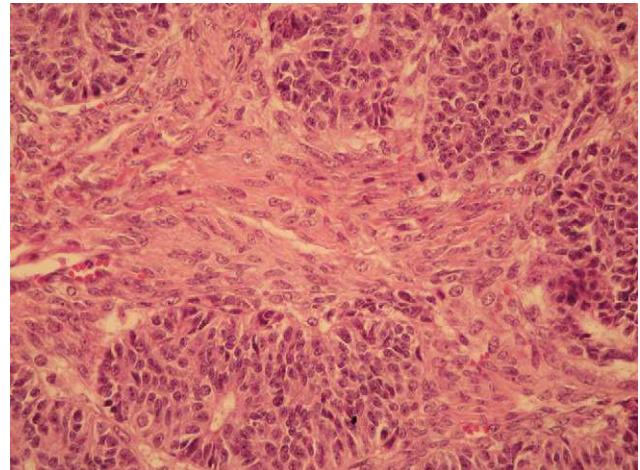


Figura 2 Microscópica (coloración de hematoxilina-eoxina, 200 x). En la periferia de la imagen se observa el componente epitelial (carcinoma) que forma glándulas y nidos sólidos de células atípicas. En el centro se observa el componente mesenquimal (sarcoma) con pleomorfismo y mitosis celulares.

ovárica izquierda, esférica, de 11,5 cm de diámetro, con una cápsula fibrosa, fina y de superficie externa lisa e íntegra. Adherido a la cápsula aparecía un fragmento tubárico de 4,5 cm. Al realizar la sección, la tumoración mostraba una superficie de corte multiquística, con líquido seroso ligeramente amarillento que ocupaba los espacios quísticos. La parte sólida era de coloración blanquecina y ocupaba la mitad de la lesión.

El examen histológico de la lesión (fig. 2) mostraba una proliferación neoplásica constituida por un doble componente: epitelial (fig. 3) y mesenquimal (fig. 4). El primero, que era el predominante, presentaba características de carcinoma endometrioide y adoptaba una disposición sólida y glandular con sus elementos. Estas glándulas eran de

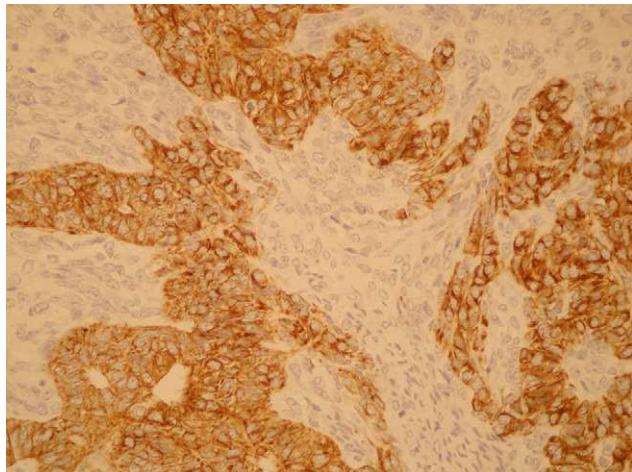


Figura 3 Microscópica (citoqueratinas AE1/AE3, 400 x). Las citoqueratinas evidencian las células epiteliales.

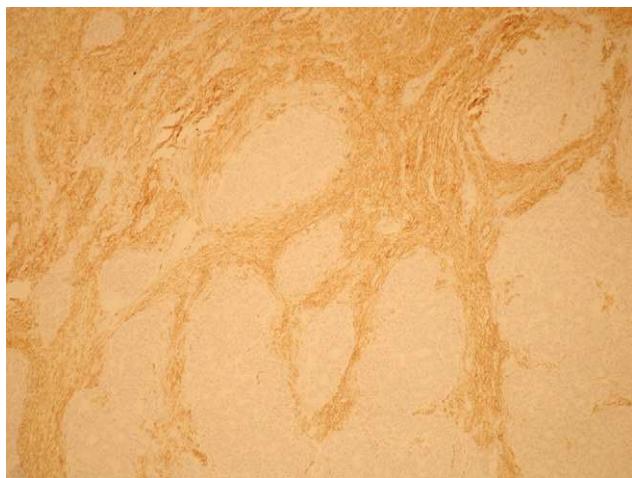


Figura 4 Microscópica (actina de músculo liso, 40 x). La actina de músculo liso demuestra el carácter muscular del componente estromal maligno.

tamaño variado y con marcada atipia celular. El componente estromal era de origen muscular liso, positivo para la actina de músculo liso (fig. 4), formado por células fusiformes claramente malignas con marcado pleomorfismo y elevado índice mitótico. La cápsula tumoral estaba íntegra y no se encontraron implantes tumorales macroscópicos ni microscópicos en el útero, el ovario contralateral ni el omento, remitidos por separado.

El diagnóstico fue tumor mixto mülleriano homólogo maligno, o CS, que respeta la cápsula: tumor, adenopatía y metástasis estadio T1a.

En el seguimiento de la mujer, a los 6 meses se le practicó citología vaginal, TC abdominalpélvica, serie metastásica, radiografía de tórax y mamografías; los resultados fueron totalmente normales. Los marcadores tumorales monoclonales del cáncer de ovario y ciertos linfomas (CA 125) fueron de 3,7 U/ml y los marcadores tumorales monoclonales del cáncer de colon, pulmón, páncreas y mama fueron de

19,7 U/ml, ambos normales. No se dio quimioterapia (QT). En el segundo año presentó varios episodios de pancreatitis aguda, sin más complicaciones que ésta. Posteriormente, llevó tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia con parche transdérmico de estradiol, que se mantuvo 3 años. Los marcadores tumorales permanecieron normales y en la TC no se observaron adenopatías. Al quinto año postoperatorio se le dio el alta y pasó a control de su ginecólogo de zona. La última visita fue el 21 de agosto de 2007 y la mujer permanecía asintomática, lo que significa una supervivencia de 8 años.

Discusión

Los CS de ovario son tumores raros, de mal pronóstico, sensibles a la QT con platino y en los que son difíciles los estudios prospectivos. El riesgo de complicaciones es mayor que en el cáncer de ovario. La cirugía debe estar a cargo de expertos en grandes centros⁵.

Sobre la histogénesis del CS de ovario, hoy se acepta la teoría monoclonal, el origen es de clon común del epitelio, y el epitelio se transforma en mesénquima (la proteína p53 es positiva en carcinoma y sarcoma). A partir de células pluripotenciales de la superficie del epitelio y del tejido conectivo subcapsular, el CS sería un cáncer metaplásico⁶. En el caso de Moritani et al, un cáncer de ovario (un adenocarcinoma endometrioides escasamente diferenciado) presentó recurrencias con diseminación peritoneal 9 meses después y es un CS heterólogo con cartílago.

Clínicamente los CS se presentan con dolor abdominal o pélvico, distensión, síntomas intestinales, masa palpable y, con menos frecuencia, ascitis. El CA 125 suele estar aumentado. Las metástasis primarias son en el peritoneo. La media de las recurrencias es a los 10,5 meses y éstas son mayores en los primeros 2 años. La supervivencia media es de 16 meses. Que el CS sea homólogo o heterólogo no tiene influencia en el resultado.

No hay muchos trabajos prospectivos sobre esta enfermedad debido a su rareza. Los datos se extrapolan de los CS uterinos más frecuentes. El comportamiento clínico y el comportamiento pronóstico son semejantes.

Hanjani et al⁷ presentan 8 casos de CS de ovario y revisan 193 casos de la literatura médica. Los CS se dan entre la sexta y la séptima décadas de la vida (edad media de 66 años) y en su mayoría en nulíparas. El 77,6% de las mujeres muere antes del año desde el diagnóstico. Hay que realizar cirugía radical y dar QT.

En la serie de Chang et al³, de 1975 a 1993, hay 37 casos de CS: el 1,12% de los cánceres de ovario. La edad media fue de 65 años (de 26 a 85 años) y el 70% estaba en los estadios III y IV. La histología no tiene impacto en la supervivencia.

La serie de Harris et al⁸, de 1991 a 2001, consiste en 40 casos con edad media de 65 años (de 45 a 86 años). El 80% de las mujeres (32 casos) estaba en los estadios III y IV. En 27 de los 40 casos hubo enfermedad residual mayor de 2 cm con peor pronóstico. Al 80% de las mujeres (32 casos) se les dio QT basada en regímenes con platino. El seguimiento medio fue de 34 meses. La supervivencia fue del 40% al año y del 7,5% a los 5 años.

Varras et al⁹ presentan el caso de una mujer de 73 años, con 4 gestaciones y 4 partos, menopausia a los 51 años y que

notó plenitud abdominal. Tenía masa tumoral de 8×3 cm con ascitis hemorrágica. Estaba en un estadio IIIc. El epiplón estaba invadido y quedó un tumor residual mayor de 2 cm. La mujer recibió 6 ciclos de QT con carboplatino y Taxol®. Murió de la enfermedad 17 meses después de la cirugía.

Brown et al¹⁰ comparan 70 CS de ovario con 1.568 adenocarcinomas serosos de ovario entre los años 1984 a 2002. De éstos, quedan 65 CS frente a 746 cánceres de ovario. Hubo diferencias significativas en la supervivencia media: $p < 0,0001$ (8,2 meses frente a 20,7 meses); en la supervivencia libre de enfermedad: $p < 0,001$ (6,4 meses frente a 12,1 meses), y en la supervivencia con exéresis óptima frente a la exéresis subóptima en los estadios III de los CS: $p < 0,001$ (14,8 meses frente a 3,1 meses). Los CS son una entidad distinta en el cáncer de ovario y tienen peor pronóstico.

Zorzou et al¹¹ presentan 9 casos de CS, 7 casos de ovario y 2 casos de trompa en 6 años: de 1997 a 2003). La supervivencia media fue de 32,9 meses y el tiempo medio de progresión fue de 13,5 meses. Debió realizarse cirugía radical, dar QT con antraciclinas y, en todos los casos, se practicó HT+DA+O.

En la serie de Rutledge et al¹², hay 31 casos de CS de ovario en 6 años: de 1997 a 2003. Los CS tienen pronóstico desfavorable, con una supervivencia media total de 21 meses. El seguimiento medio fue de 28 meses. Debió realizarse cirugía radical y dar QT con ifosfamida y cisplatino. Pero la máxima citorreducción de este tumor es cuestionable porque no tiene gran impacto en la supervivencia. Se practicaron 6 resecciones intestinales.

Jonson et al¹³, de 1952 a 2003, presentan 87 CS uterinos y 18 CS ováricos. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a datos demográficos: edad, índice de masa corporal, paridad, menopausia, historia familiar de cáncer, historia de radiaciones pélvicas, diabetes o hipertensión arterial. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia. En los CS uterinos puede haber hemorragia vaginal. En los CS ováricos puede darse un diagnóstico retrasado y haber enfermedad progresiva. Ambos cánceres son similares: son agresivos y de poca supervivencia por las frecuentes recurrencias.

Muller et al¹⁴ presentan 3 casos de CS de ovario en 10 años: en mujeres de 77, 62 y 79 años. Las 3 mujeres fallecieron a los 6, a los 17 y a los 14 meses, respectivamente, después del diagnóstico. El pronóstico depende del estadio inicial al diagnóstico. En el mismo estadio hay peor pronóstico en el CS de ovario que en el cáncer epitelial de ovario. Se recomienda realizar una cirugía lo más completa posible.

Respecto a la QT, se da en enfermedad avanzada¹⁵. Hay afectación linfática y hemática precoces. La supervivencia media es del 50% en estadios I y II y es del 15 al 20% en estadios III y IV. Tras realizarse la cirugía radical, en estadios I y II se puede añadir radioterapia con la finalidad de un mejor control local. Siempre que haya componente epitelial del tumor, la QT es adecuada.

La QT con platino y taxane sería la primera línea para el CS de ovario¹⁶. Entre 1991 y 2005 se trataron 30 casos: 24 casos en estadio III, 5 casos en estadio IV y un caso en estadio II. Hubo respuesta en el 63% de los casos. La supervivencia media fue de 43 meses, a los 3 años fue del 53% y a los 5 años fue del 30%.

Respecto a la inmunohistoquímica (IHQ)⁴, los CS de ovario son carcinomas que desarrollan el componente sarcomatoso vía metaplasia de los elementos epiteliales. Hay que usar una serie de marcadores epiteliales y estromales para clasificar el tumor como CS de ovario.

La inmunopositividad no tiene valor en la conducta biológica del tumor¹⁷. Entre 1978 y 1999, de 23 casos, los estadios I y II (2 y 8 casos, respectivamente) son el factor pronóstico más importante para la supervivencia ($p = 0,0113$). Ningún otro factor es significativo, tampoco la proteína p53 o el antígeno nuclear Ki 67.

Finalmente, respecto a este caso de CS de ovario en una mujer joven (54 años), nulígrada, posmenopáusica, con clínica de metrorragia y masa abdominal, que en la intervención se clasificó como estadio I de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y que no recibió QT, la evolución clínica ha sido buena, con supervivencia de 8 años hasta la fecha. En la IHQ presentó positividad a las citoqueratinas en el componente epitelial así como positividad a la actina de músculo liso en el componente estromal maligno, tal como se indica en la literatura médica.

Bibliografía

1. Barrwick KW, Li Volsi VA. Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary: a clinicopathologic assessment of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 1980;4(1):37-42.
2. Mullins ME, Chao S, Ochoa ER, Slanetz PJ. Ovarian carcinoma. *AJR.* 2001;177:130.
3. Chang J, Sharpe JC, A'Hern RP, Fisher C, Blake P, Shepherd J, et al. Carcinosarcoma of the ovary: incidence, prognosis, treatment, and survival of patients. *Annals Oncol.* 1995;6:755-8.
4. De Brito PA, Silverberg SG, Orenstein JM. Carcinosarcoma (malignant mixed müllerian mesodermal tumor) of the female genital tract: (Immunohistochemical and ultrastructural analysis of 28 cases). *Hum Pathol.* 1993;24(2):132-42.
5. Mano MS, Rosa DD, Azambuja G, Ismael G, Braga S, D'Hondt V, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:316-24.
6. Moritani S, Moriya T, Kushima R, Sugihara H, Harada M, Hattori T. Ovarian carcinoma recurring as carcinosarcoma. *Pathol Int.* 2001;51:380-4.
7. Hanjani P, Petersen RO, Lipton SE, Nolte SA. Malignant mixed mesodermal tumors and carcinosarcoma of the ovary: report of eight cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1983;38(9):537-45.
8. Harris MA, Delap LM, Sengupta PS, Wilkinson PM, Welch RS, Swindell R, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Br J Cancer.* 2003;88:654-7.
9. Varras M, Akrivis Ch, Antoniou N, Tolis C, Stefanakis S, Salamalekis E. Primary ovarian carcinosarcoma: a case report and review of the literature. *Eur J Gynecol Oncol.* 2004;25(5): 653-6.
10. Brown E, Stewart M, Rye T, AL-Nafussi A, Williams ARW, Bradburn M, et al. Carcinosarcoma of the ovary (19 years of prospective data from a single center). *Cancer.* 2004;100(10): 2148-53.
11. Zorzou M-P, Markaki S, Rodolakis A, Kastritis E, Bozas G, Dimopoulos MA, et al. Clinicopathological features of ovarian carcinosarcomas: a single institution experience. *Gynecol Oncol.* 2005;96:136-42.
12. Rutledge TL, Gold MA, Mc Meekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, et al. Carcinosarcoma of the ovary – a case series. *Gynecol Oncol.* 2006;100:128-32.

13. Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, et al. Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2006;100:561–4.
14. Muller M, Dupre P-F, Lucas B, Simon H, Malhaire J-P, Guillemet C, et al. Le carcinosarcome ovarien. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2007;36:399–402.
15. Topuz E, Eralp Y, Aydiner A, Saip P, Tas F, Yavuz E, et al. The role of chemotherapy in malignant mixed müllerian tumors of the female genital tract. *Eur J Gynaec Oncol*. 2001;22(6):469–72.
16. Leiser AL, Chi DS, Ishil NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol*. 2007;105:657–61.
17. Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M. Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology*. 2000;37:427–36.