



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Fibrosarcoma primario de ovario. Reporte de una neoplasia inusual



R. Sarabia Ochoa^{a,*}, J.P. García de la Torre^a y A. Amezcua Recover^b

^a Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Servicio de Ginecología, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 30 de mayo de 2023; aceptado el 6 de junio de 2023

Disponible en Internet el 30 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Fibrosarcoma;
Inmunohistoquímica;
Ovario

Resumen

Introducción: El fibrosarcoma ovárico es un tumor maligno del estroma ovárico muy infrecuente, con pocos casos reportados en la literatura.

Principales síntomas o hallazgos clínicos: Mujer de 56 años posmenopáusica, con sangrado vaginal escaso de varios días de evolución y dolor en fosa ilíaca derecha sin fiebre ni clínica digestiva. La exploración ginecológica era normal.

Diagnósticos principales, intervenciones terapéuticas y resultados: La ecografía transvaginal mostró un endometrio homogéneo, un mioma de $2,4 \times 1$ cm y una lesión sólido-quística heterogénea de tabiques gruesos de $6,4 \times 6,8$ cm en el ovario izquierdo. El estudio histológico intraoperatorio se informó como: neoplasia sólida sospechosa de malignidad. Se realizó histerectomía más doble anexectomía, omentectomía y linfadenectomía. Histológicamente la neoplasia estaba constituida por células fusiformes dispuestas en láminas y fascículos entrecruzados con apariencia difusa en espiga, con atipia nuclear moderada, áreas de necrosis y focos de hemorragia. Se identificaron 12 mitosis por 10 campos de gran aumento. Inmunohistoquímicamente las células fueron positivas para inhibina, actina 1A4, vimentina, calretinina, CD56 y CD99. El índice proliferativo con Ki-67 fue del 25%. El diagnóstico definitivo fue: fibrosarcoma primario de ovario. Un año después, la paciente se encontraba libre de enfermedad sin ninguna terapia adyuvante y continúa en seguimiento.

Conclusión: El fibrosarcoma de ovario es una neoplasia maligna excepcional de mal pronóstico. En la actualidad, los tratamientos y factores pronósticos del fibrosarcoma ovárico siguen siendo discutibles. El presente caso destaca el importante papel del estudio intraoperatorio y la inmunohistoquímica para su correcto diagnóstico.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosarao2008-12@hotmail.com (R. Sarabia Ochoa).

KEYWORDS

Fibrosarcoma;
Immunohistochemistry;
Ovary

Primary ovarian fibrosarcoma. Report of an unusual neoplasm**Abstract**

Introduction: Ovarian fibrosarcoma is an extremely rare malignant ovarian stromal tumor, with few cases reported in the literature.

Main symptoms and/or clinical findings: A 56-year-old posmenopausal woman with scant vaginal bleeding of several days' duration and pain in the right iliac fossa without fever or digestive symptoms. The gynecological examination was normal.

Main diagnoses, therapeutic interventions and results: Transvaginal ultrasound showed a homogeneous endometrium, a 2.4×1 cm myoma, and a heterogeneous solid-cystic lesion with thick septa measuring 6.4×6.8 cm in the left ovary. An intraoperative histological study was performed, which was reported as: solid neoplasm suspicious of malignancy. Hysterectomy plus double adnexectomy, omentectomy, and lymphadenectomy were performed. Histologically, the neoplasm was made up of spindle cells arranged in sheets and intertwined fascicles with a diffuse spike-like appearance, with moderate nuclear atypia, areas of necrosis and hemorrhage foci; 12 mitoses were identified for every 10 high-power fields. Immunohistochemically the cells were positive for inhibin, actin 1A4, vimentin, calretinin, CD56 and CD99. The proliferative rate with Ki-67 was 25%. The definitive diagnosis was: primary ovarian fibrosarcoma. One year later, the patient is free of the disease without any adjuvant treatment and continues to be followed up.

Conclusion: Ovarian fibrosarcoma is an exceptional malignancy with a poor prognosis. Currently, the treatments and prognostic factors for ovarian fibrosarcoma are still the subject of debate. This case highlights the important role of the intraoperative study and immunohistochemistry for its correct diagnosis.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El fibrosarcoma de ovario es una neoplasia infrecuente y de mal pronóstico. Hasta la fecha se han informado menos de 100 casos, lo que confirma su rareza¹. El fibrosarcoma ovárico representa alrededor del 0,02% de todas las neoplasias ováricas malignas, incluidos los tumores *borderline*². Por lo general, afecta a mujeres peri- o posmenopáusicas, pero puede ocurrir en otros grupos de edades, con una edad media de 49 años y rango entre los 20 y los 73 años.

A pesar de los esfuerzos de varios autores por reportar las características morfológicas, histológicas e inmunohistoquímicas de esta neoplasia, en la actualidad, el diagnóstico, tratamiento y pronóstico son temas no resueltos. Presentamos un caso de fibrosarcoma primario de ovario en el que describimos las características clínico-patológicas, inmunofenotípicas, el tratamiento y la evolución de la paciente.

Información de la paciente

Mujer de 56 años, que consultó por sangrado vaginal de varios días de evolución y dolor intermitente en la fosa ilíaca derecha. Antecedentes ginecoobstétricos: 2 embarazos y 2 partos normales. Menarquia a los 12 años y menopausia a los 46 años.

Respecto a los hallazgos clínicos, la exploración ginecológica era normal y en cuanto a la línea temporal, cabía resaltar sangrado posmenopáusico leve de varios días de evolución.

En la evaluación diagnóstica, la ecografía mostró un endometrio homogéneo de 8,3 mm sin captación Doppler, un nódulo miomatoso de 24×18 mm en la pared uterina posterior, una formación sólido-quística multilocular, irregular de paredes gruesas con contenido anecoico de 64×68 mm y una zona sólida prominente con vascularización central en el ovario izquierdo. Anejo derecho sin alteraciones. Ante estos hallazgos, se solicitaron marcadores tumorales y se realizó una biopsia de endometrio, informada como endometrio débilmente proliferativo sin signos de hiperplasia ni malignidad. El marcador cEA mostró un valor de 4,6 ng/mL (0-3,4) y el CA152 de 21,1 U/mL (0-35).

Se realizó cirugía laparoscópica, durante la que se observó una tumoración ovárica izquierda sólido-quística, irregular de unos 10 cm, adherida al útero, mesosigma y peritoneo posterior y lateral. Se apreció el útero con mioma subseroso; el anejo derecho era normal. El epíplón, las asas intestinales y el mesenterio eran normales. Los ganglios linfáticos no eran palpables. Se realizó anexectomía izquierda con biopsia intraoperatoria informada como tumoración sólida maligna. Se liberaron las adherencias, se hizo hysterectomía, anexectomía contralateral, omentectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y biopsias de peritoneo parietal derecho e izquierdo.

Seguimiento y resultados

El ovario izquierdo medida $6 \times 5,5 \times 2$ cm y pesaba 84 g. Al corte mostraba una coloración amarillenta-blanquecina con un centro quístico unilocular de paredes lisas con contenido

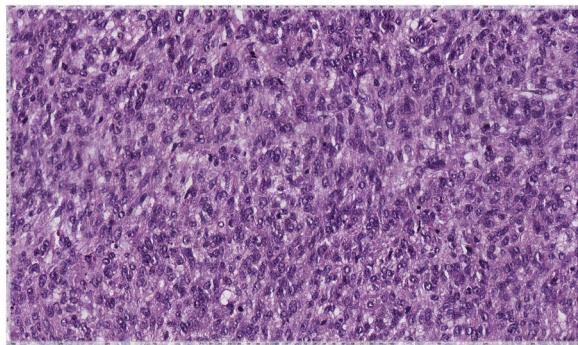


Figura 1 Imagen histológica. Células fusiformes dispuestas en fascículos entrecruzados y figura de mitosis. (Hematoxilina y eosina $\times 20$).

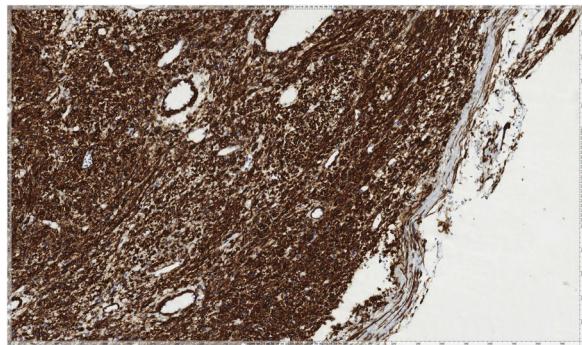


Figura 2 Estudio inmunohistoquímico. Actina 1A4 positiva ($\times 20$).
HE: hematoxilina y eosina.

Tabla 1 Estudio inmunohistoquímico

Actina 1A4	+++
Vimentina	+++
Inhibina	+++
CD99	+++
Calretinina	+++
S100	+++
CD56	+++
Receptor de estrógenos	++
Receptor de progesterona	++
Actina HHF-35	+
CK8/18	-
CKAE1/AE3	-
CK7	-
EMA	-
WT1	-
CD34	-
p53	-
CD117	-
DOG-1	-
STAT-6	-
Caldesmon	-
Desmina	-
SS18	-
SSX	-
Melan-A	-
Ki67	25%

seroso, de aspecto degenerativo. Histológicamente la neoplasia estaba constituida por células fusiformes dispuestas en láminas y fascículos entrecruzados con apariencia difusa en espiga con atipia nuclear moderada (fig. 1), se identificaron áreas de necrosis coagulativa y pequeños focos de hemorragia. Se contabilizaron 12 mitosis por 10 CGA. En el estudio inmunohistoquímico (tabla 1), las células mostraron positividad para inhibina, actina 1A4 (fig. 2), vimentina, calretinina, S100, CD56, CD99, receptor de estrógenos (60%) y receptor de progesterona (90%). Había positividad focal para actina HHF-35. El índice proliferativo con Ki-67 fue del 25% aproximadamente. Fueron negativas para CK8/18, CKAE1/AE3, CK7, EMA, WT1, CD34, p53, CD117, DOG-1, STAT-6, caldesmón, desmina, SS18, SSX, Melan-A y EMA. La reticulina fue positiva (englobaba células individuales

y pequeños grupos). La pieza de histerectomía, el anejo derecho, epiplón, ganglios linfáticos y peritoneo no tenían evidencia de malignidad.

Ante estos resultados, se estableció el diagnóstico de fibrosarcoma primario de ovario en estadio IA de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

A los 12 meses del diagnóstico la paciente se encontraba libre de enfermedad, sin evidencia de recurrencia.

Discusión

El fibrosarcoma primario de ovario es una neoplasia muy infrecuente, con gran heterogeneidad entre los casos reportados. Se cree que su origen está en las células del estroma que rodea los cordones sexuales de los folículos ováricos o de la transformación maligna de un fibroma. Es un tumor agresivo de mal pronóstico que puede ser asintomático o causar molestias urinarias y gastrointestinales, dependiendo de su efecto de masa³. En ocasiones, presenta sangrado vaginal, dolor y distensión abdominal. En nuestro caso la paciente refirió dolor abdominopélvico y sangrado vaginal.

Macroscópicamente el fibrosarcoma suele ser unilateral, grande, con predominio sólido, con necrosis y hemorragia extensa, destrucción capsular y márgenes infiltrativos con adherencia a otros órganos pélvicos. Su mal pronóstico suele deberse a la metástasis a distancia temprana y a la resistencia a varias quimioterapias adyuvantes⁴.

A diferencia de las neoplasias epiteliales de ovario, no se han establecido criterios de estadificación universales para el sarcoma ginecológico.

Microscópicamente el fibrosarcoma primario de ovario tiene características comunes al fibrosarcoma de otros órganos, con las células en forma de huso y atipia nuclear entre leve y moderada. El perfil inmunohistoquímico no es específico del fibrosarcoma, pero ayuda en el diagnóstico anatomopatológico. El Ki-67 refleja la actividad proliferativa de las células tumorales y su tasa elevada parece ser consistente con el grado de malignidad y el pronóstico del tumor. Además, la expresión de marcadores, como vimentina, α -inhibina, actina de músculo liso, receptor de estrógeno y receptor de progesterona, también puede ser positiva. En el estudio intraoperatorio de secciones congeladas se puede sospechar de tumor maligno de células fusiformes, pero se

neesitan secciones incluidas en parafina e inmunohistoquímica para su correcto diagnóstico. Los tumores fibrosos de ovario deben clasificarse en función, no solo de los recuentos mitóticos, sino también del tamaño del tumor, la velocidad de crecimiento y el índice proliferativo con Ki-67. Por lo tanto, para tumores con recuentos mitóticos $\geq 4/10$ CGA pero sin atipia nuclear grave u otros factores de riesgo, se debe considerar el fibroma celular mitóticamente activo⁵.

Prat y Scully⁶ concluyeron que el índice mitótico es el factor más importante para diagnosticar un fibrosarcoma. Afirman que el fibroma celular benigno tiene un índice mitótico de 1-3/10 CGA, mientras que un índice mitótico de $\geq 4/10$ CGA debería definirse como un fibrosarcoma maligno. Esto concuerda con los hallazgos de nuestra paciente, que tenía un índice mitótico de 12/10 CGA. Sin embargo, Huang et al.⁷ mostraron que el índice mitótico no es el único predictor pronóstico del fibrosarcoma de ovario. En su estudio demostraron que en pacientes con un índice mitótico bajo (<4 mitosis/10 CGA), la metástasis a distancia también podía ocurrir en un período corto y, por lo tanto, indicaron que habrían otros factores determinantes de la supervivencia de las pacientes.

En la actualidad, no existen pautas específicas para su tratamiento. El fibrosarcoma se trata con cirugía, óptima debido a su naturaleza no sensible a la quimioterapia ni a la radiación⁸.

El consenso del Intergrupo de Cáncer Ginecológico para los tumores del estroma de los cordones sexuales del ovario indicó que se recomienda la quimioterapia después de la cirugía en el cáncer en estadio avanzado o metastásico y recidivante, con un régimen de bleomicina, etopósido y cisplatino durante 3-6 ciclos o carboplatino/paclitaxel⁹. Sin embargo, esta recomendación se hace al estudiar los tumores de las células de granulosa, que son los tumores malignos más comunes del estroma de los cordones sexuales del ovario. No está claro si esta recomendación es aplicable al fibrosarcoma de ovario, ya que pertenece a una subclasiificación diferente. Debido a su comportamiento agresivo y la alta tasa de recurrencia, la administración y selección de quimioterapia adyuvante debe personalizarse para cada paciente. En mujeres nulíparas jóvenes, para evitar un tratamiento excesivo, podría ser suficiente la resección completa del tumor de ovario sin quimioterapia adyuvante.

El pronóstico del fibrosarcoma de ovario suele ser malo y las pacientes no sobreviven mucho después de la cirugía. Huang y Choi^{7,8,10} informaron de algunos casos de fibrosarcoma de ovario con supervivencia a largo plazo. Sin embargo, aún no se han establecido factores pronósticos, debido a la escasez de casos. Con base en el estudio más grande, realizado por Huang et al.⁷, el estadio FIGO y el tratamiento fueron los factores pronósticos independientes para la supervivencia. La histerectomía total con anexectomía bilateral y la omentectomía con quimioterapia después de la cirugía fueron preferidas entre otras combinaciones de tratamiento, ya que se asocia con una mejor supervivencia.

Nuestra paciente fue diagnosticada con fibrosarcoma en estadio temprano con altas cifras mitóticas y Ki-67 del 25%: como se informó, estos factores pueden contribuir a su mal pronóstico. Además, nuestra paciente no fue tratada con quimioterapia, sino que siguió un tratamiento alternativo con seguimiento estrecho. Si bien no existe evidencia sólida

que apoye el uso de quimioterapia o radioterapia adyuvante, los estudios disponibles mencionados respaldan la administración de quimioterapia adyuvante para una mejor supervivencia.

En conclusión, el fibrosarcoma ovárico es un tumor maligno infrecuente de mal pronóstico. Las pacientes con una etapa temprana de la enfermedad y un bajo índice mitótico con Ki-67 tienen un mejor pronóstico. La cirugía citorreductora completa parece ser esencial. Para la terapia adyuvante, se recomiendan los regímenes utilizados para los tumores malignos del estroma de los cordones sexuales del ovario, como se indica en las pautas de National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Debido a la baja incidencia del fibrosarcoma ovárico, se requieren más estudios para dilucidar sus características clínicas y descubrir nuevos tratamientos que conduzcan a un mejor pronóstico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Consentimiento del paciente

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su institución sobre la publicación de los datos de los pacientes y que cuentan con el consentimiento escrito de la paciente para su publicación.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ozdemir O, Sarı ME, Sen E, İlgin BU, Guresci S, Atalay CR. Primary ovarian fibrosarcoma: A case report and review of the literature. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11:225-35.
- Aoki D. Annual report of Gynecologic Oncology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Feb;40:338-48, <http://dx.doi.org/10.1111/jog.12360>.
- Kurtmen BT, Dokumcu Z, Divarci E, Serin G, Ergun O, Ozok G, et al. Primary ovarian fibrosarcoma-an unusual tumor in an adolescent: Case report and review of the pediatric literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Dec;30:655-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2017.05.003>.

4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 4.^a ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
5. Zong L, Lin M, Fan X. Mitotically active cellular fibroma of ovary should be differentiated from fibrosarcoma: A case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:7578–82.
6. Prat J, Scully RE. Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary: A comparative clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Cancer.* 1981;47:2663–70, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19810601\)47:11<2663::aid-cncr2820471124>3.0.co;2-v](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19810601)47:11<2663::aid-cncr2820471124>3.0.co;2-v).
7. Huang L, Liao LM, Wang HY, Zheng M. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of ovarian fibrosarcoma: The results of a multi-center retrospective study. *BMC Cancer.* 2010 Oct 27;10:585, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-585>.
8. Augsburger D, Nelson PJ, Kalinski T, Udelnow A, Knösel T, Hofstetter M, et al. Current diagnostics and treatment of fibrosarcoma -perspectives for future therapeutic targets and strategies. *Oncotarget.* 2017;8:104638–53, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.2013.6>.
9. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24 (9 Suppl 3):S42–7, <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000249>.
10. Choi WJ, Ha MT, Shin JK, Lee JH. Primary ovarian fibrosarcoma with long-term survival: A report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32:524–8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2006.00448.x>.