

# **Adenosarcoma de ovario asociado con elevación del antígeno sérico Ca-125. Informe de caso y revisión de literatura**

*Edgar Recinos-Money,\* Gustavo Escobar-Alfaro,\*\* Jorge Contreras,\* Ernesto Zepeda-Castilla,\*\* Carlos Parra-Torres,\*\* Paolo Di Castro\*\*\**

## **Resumen**

**Introducción:** Los adenosarcomas müllerianos son tumores raros que por lo general se desarrollan a partir del endometrio. Se han descrito 50 casos de adenosarcomas de ovario. La relación de estos tumores ováricos y el antígeno sérico Ca-125 no se encuentra bien definida en la literatura. Presentamos el caso de una paciente con adenosarcoma mülleriano del ovario derecho con elevación del antígeno Ca-125 con el objetivo de documentar este caso tan inusual de patología, como por su presentación con el antígeno Ca-125 elevado que no se ha descrito en la literatura.

**Caso clínico:** Mujer de 42 años con hallazgo incidental de tumor en el ovario derecho asociado con antígeno sérico Ca-125 de 1,100 U/ml. El reporte de patología fue un adenosarcoma mülleriano homólogo del ovario derecho, con sobrecrecimiento sarcomatoso. El nivel de Ca-125 descendió a 16 U/ml luego de la cirugía. La paciente está libre de enfermedad y con niveles séricos de Ca-125 normales luego de 16 meses de seguimiento.

**Discusión:** Los adenosarcomas de ovario tienen un comportamiento más agresivo en comparación con los de origen uterino. Se ha propuesto que por su origen embriológico, los adenosarcomas extrauterinos podrían tener la capacidad de producir antígeno Ca-125, en especial en los casos con sobrecrecimiento sarcomatoso. Con base en lo anterior, se podría utilizar la medición del antígeno Ca-125 sérico como factor de mal pronóstico al indicarnos indirectamente el sobrecrecimiento sarcomatoso en el tumor.

**Conclusión:** El antígeno sérico Ca-125 puede ser útil en el seguimiento de los adenosarcomas de ovario. La elevación del Ca-125 en adenosarcomas del ovario puede ser indicativa de sobrecrecimiento sarcomatoso y de mal pronóstico.

**Palabras clave:** Adenosarcoma, Ca-125, ovario.

## **Summary**

**Background:** Adenosarcomas are rare tumors and are usually derived from the endometrium. About 50 cases of adenosarcomas of the ovary have been reported. The relation between adenosarcoma and CA125 has not been described. The authors present a case of adenosarcoma with elevated CA125 because of the unusual presentation of this pathology and also because elevation of the CA125 antigen is not reported in the literature.

**Clinical case:** A 42-year-old woman presented for consultation for incidental right ovarian tumor and CA125 of 1,100 U/ml. Histology revealed a homologous Müllerian adenosarcoma of the right ovary, with sarcomatous overgrowth. CA125 decreased to 16 U/ml after surgery. Sixteen months post-surgery, the patient is disease free and with normal CA125.

**Discussion:** Ovarian adenosarcomas are more aggressive than adenosarcomas of the uterus. Because of the embryological origin, ovarian adenosarcomas are able to produce CA125 antigen, especially in the presence of sarcomatous overgrowth. With these facts, CA125 antigen may be useful as a prognostic factor because it may represent an indirect marker of sarcomatous overgrowth.

**Conclusions:** CA125 may be useful for follow-up of ovarian adenosarcomas. Elevated CA125 antigen in adenosarcomas of the ovary may be indicative of sarcomatous overgrowth and poor prognosis.

**Key words:** Adenosarcoma, CA125, ovary.

\* Unidad de Cirugía Oncológica, Hospital Santa Teresa de las Lomas, México, D. F.

\*\* Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.

\*\*\* Unidad de Patología, Hospital Santa Teresa de las Lomas, México, Distrito Federal.

*Solicitud de sobretiros:*

Edgar Recinos-Money, Selva 61, interior 4, Col. Insurgente Cuicuilco, Deleg. Coyoacán, 04530 México, D. F. Tel. y fax: (55) 5666 3537.  
E-mail: edgarrecinosmoney@gmail.com

*Recibido para publicación:* 29-08-2006

*Aceptado para publicación:* 01-02-2007

## Introducción

Los adenosarcomas müllerianos son tumores raros.<sup>1</sup> Desde su descripción por Clement y Scully en 1974,<sup>2</sup> se han descrito 50 de origen ovárico.<sup>3-11</sup>

El antígeno asociado al cáncer-125 (Ca-125 por sus siglas en inglés) es una glucoproteína de alto peso molecular producida a partir de células normales de diferentes tejidos originados del epitelio celómico. Su elevación se ha encontrado asociada a diferentes patologías, y ha demostrado utilidad clínica en el cáncer epitelial de ovario.<sup>12-14</sup>

De las series encontradas en la literatura acerca de adenosarcomas müllerianos, sólo se ha descrito la relación de estos tumores con la elevación del Ca-125 en ocho casos de diferente origen.<sup>7-9,11,15-17</sup>

Se presenta un caso de adenosarcoma ovárico asociado con elevación del Ca-125 sérico, con revisión de la literatura.

## Caso clínico

Mujer hispana de 42 años, nulípara, quien acudió a consulta oncológica en septiembre de 2005 por el hallazgo incidental de tumor en el ovario.

Al examen físico se encontró paciente con obesidad, en quien a la palpación abdominal se identificó tumor abdominopélvico de 20 cm aproximadamente, móvil, no doloroso, de bordes indefinidos. Al tacto vaginal se encontró tumor en fondo de saco que no permitía delimitar el útero ni los ovarios.

El ultrasonido pélvico mostró tumor heterogéneo de 12 cm, sin poder determinar de qué ovario se originaba; útero con endometrio normal y escaso líquido libre en la cavidad abdominal.

La biometría hemática, la química sanguínea y las pruebas de función hepática se encontraron en límites normales. El nivel sérico del antígeno Ca-125 fue de 1,100 U/ml. La radiografía de tórax se encontró normal.

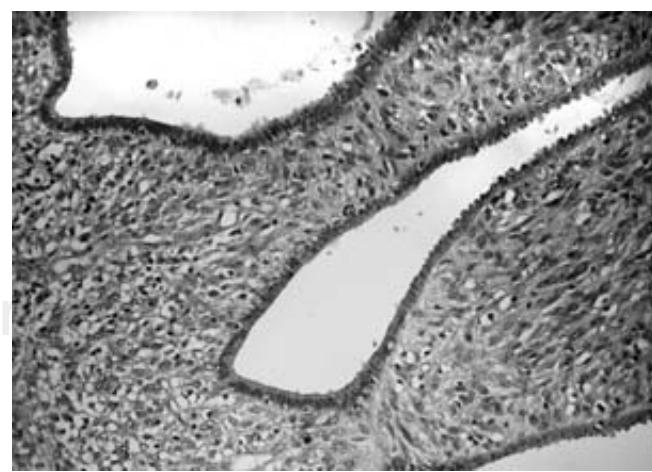
A la paciente le fue realizada laparotomía exploratoria, encontrando tumor dependiente de ovario derecho, de consistencia blanda, color blanquecino grisáceo, de 12 cm en su diámetro mayor, asociado a focos de endometriosis; ovario izquierdo de apariencia normal y útero con mioma en el fondo de 5 cm, el cual también se encontraba adherido al tumor. Se realizó lavado peritoneal, histerectomía extrafacial, salpingo-ooforectomía bilateral, muestreo ganglionar pélvico bilateral, omentectomía parcial y biopsias de peritoneo parietal.

### Patología

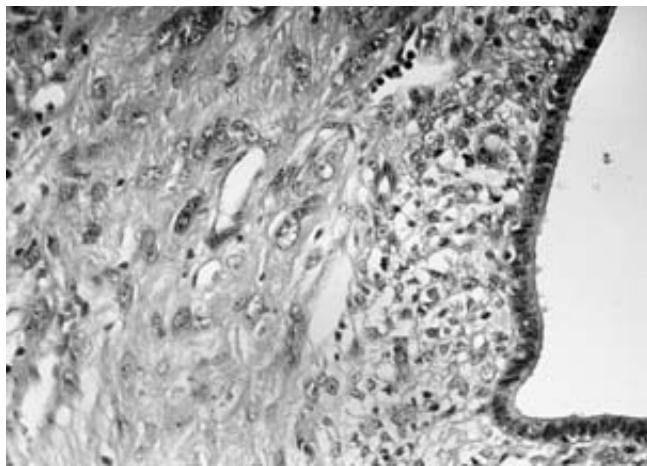
El ovario derecho pesó 350 g y midió 11 × 5 × 5 cm. La superficie externa era lisa, blanca nacarada. Al corte se apreció cavidad quirústica única parcialmente ocupada por lesión sólida de 9 × 5 × 5 cm, de superficie polipoide, café rosácea y blanquecina, deleznable, con áreas de necrosis y hemorragia. Al corte mostró patrón de zonas nodulares de color café claro y blanco, semifirmes, con algunos quistes hasta de 0.7 cm. Se observó ovario residual de 2 × 1.4 cm (figura 1). El ovario izquierdo de 5 × 4 × 2.5 cm, tanto externamente como al corte con aspecto quirústico, con pared de 0.2 cm, internamente lisa y con contenido achocolatado. La neoplasia ovárica mostró histológicamente masas de aspecto polipoidal, en un patrón bifásico y nodular, caracterizadas en su centro por glándulas medianas o pequeñas revestidas por epitelio tubárico o endometrial, no atípico, mismo que cubrió externamente las formaciones papilares. Alrededor de las glándulas proliferó estroma fusocelular atípico de bajo grado, focalmente de grado intermedio



**Figura 1.** Acercamiento de la neoplasia; es prominente el patrón nodular del lado derecho y la presencia de quistes.



**Figura 2.** Glándulas con epitelio benigno y presencia de estroma atípico (microfotografía 112x).



**Figura 3.** Detalle del estroma sarcomatoso homólogo maligno periglandular (microfotografía 180x).

con anisonucleosis y células multinucleadas de aspecto histiocítico (figura 2).

En las zonas con mayor actividad mitósica no se contaron más de 5 mitosis en 10 campos con el objetivo de 40x. Este componente estromal representó más de 25 % del tumor. Se confirmaron las áreas de hemorragia y necrosis. En los múltiples cortes no se observaron componentes heterólogos (figura 3).

El ovario contralateral mostró quiste siderofágico compatible con endometriosis quística.

El resto del material enviado (lavado peritoneal, trompas, útero, biopsias de peritoneo y ganglios iliacos) no presentó alteraciones de relevancia.

El diagnóstico del tumor fue adenosarcoma de ovario derecho, homólogo.

#### Seguimiento

La paciente fue etapificada como un estadio clínico IA, con sobrecimiento sarcomatoso. El antígeno Ca-125 volvió a su nivel normal en suero inmediatamente después de la cirugía.

Se decidió continuar el tratamiento con hormonoterapia utilizando medroxiprogesterona. No se administró ningún otro tipo de terapia adyuvante.

Luego de 16 meses de seguimiento, la paciente se encontraba libre de enfermedad y con niveles séricos de Ca-125 normales.

#### Discusión

La clasificación de los tumores del ovario de la Organización Mundial de la Salud incluye a los tumores endometrioides entre los tumores epitelioestromales de la superficie. En ellos se aprecian elementos epiteliales, estromales o ambos, y asemejan a las neoplasias encontradas con mayor frecuencia en el endometrio.

Igual que las demás neoplasias del epitelio superficial del ovario, pueden ser benignos, limítrofes (*borderline*) y malignos.<sup>18</sup>

Dentro de las neoplasias malignas se incluyen el adenosarcoma, el tumor mixto mesodérmico (mülleriano) maligno o carcinosarcoma, y el sarcoma estromal endometrioides. Los dos primeros pueden ser homólogos o heterólogos. Homólogo significa que los derivados mesenquimatosos son los habituales para el órgano; heterólogo se refiere a la presencia de derivados mesodérmicos no habituales en el órgano (cartílago, hueso, grasa, músculo esquelético, etc.).<sup>18</sup>

La Organización Mundial de la Salud define al adenosarcoma como un tumor bifásico caracterizado por la proliferación de un epitelio de tipo mülleriano de apariencia benigna u ocasionalmente con marcada atipia, embebido en o cubriendo un predominante estroma sarcomatoso.<sup>18</sup>

Desde la descripción de Clement y Scully del patrón histopatológico del adenosarcoma uterino en 1974,<sup>1</sup> y su primera descripción extrauterina por los mismos Clement y Scully en 1978,<sup>10</sup> se han señalado múltiples sitios de origen para estos tumores,<sup>3-11,15,17,19-21</sup> siendo el ovario el segundo en frecuencia (hasta 18 % de los casos).<sup>3</sup> Aun así, en nuestro conocimiento, esto representa únicamente 51 casos reportados, incluyendo el actual.

Macroscópicamente miden alrededor de 10 cm de diámetro, algunos con superficie externa lisa, otros muestran, como su contraparte uterina, masas polipoideas exofíticas y anchas proyecciones papilares. Al corte son de color café medio, con zonas de necrosis y hemorragia y presencia de pequeños quistes. La superficie de corte es esponjosa y multiquística. Su contenido líquido es claro o amarillento. Los tumores más grandes pueden presentar zonas de hemorragia.<sup>1,3,22</sup>

Histológicamente se aprecia un patrón en forma de hojas similar al del tumor filodes de la mama, se observan hendiduras o quistes o escasas glándulas a veces con luces alargadas y distorsionadas, revestidas por algún tipo de epitelio benigno o atípico de estirpe mülleriana, por lo general endometrial, a veces con pseudoestratificación e hiperclorosis nuclear. Estas estructuras glandulares están atrapadas en un componente sarcomatoso muy abundante, de apariencia similar al estroma endometrial o fibromatoso que recuerda las neoplasias del estroma. Ocasionalmente puede contener otros elementos heterólogos (cartílago, hueso).<sup>1,3,22</sup>

El componente sarcomatoso en forma característica está condensado alrededor de las glándulas, con mayor grado de atipia, por lo general leve, aunque este hallazgo puede variar entre tumores, y mayor cantidad de mitosis que el resto del estroma.<sup>1,3,22</sup>

Las mitosis se han descrito en un rango muy amplio, desde 2 hasta más de 40 por 10 campos con el objetivo de 40x.<sup>23</sup>

Debe establecerse diagnóstico diferencial con adenofibromas, endometriosis polipoide, tumores de cordones sexuales-estromales, y sarcomas del estroma endometrial.<sup>24</sup>

Se ha propuesto una derivación embriológica común a partir del epitelio celómico, tanto para el epitelio peritoneal como para los tejidos müllerianos del tracto genital, lo cual puede explicar la

**Cuadro I.** Informes en la literatura sobre casos de adenosarcomas asociados con elevación de los niveles séricos de Ca-125

Autor	Origen	Ca-125 Sérico (U/ml)	Pretratamiento	Postratamiento
Inoue	Ovario	354	17	
	Vagina	130	60	
Fukunaga	Ovario	1100	NR	
Hirakawa	Ovario	930	7.4	
Gollard	Peritoneal	45	0	
Östör	Saco de Douglas	425	NR	
Hines	Peritoneal	824	6	
De Jonge	Peritoneal	> 190	NR	
Recinos	Ovario	1100	16	

NR = no reportado.

existencia de los adenosarcomas extrauterinos. Este origen celómico les brinda la capacidad de producir antígeno Ca-125.<sup>7,20,21</sup>

El cuadro I muestra los datos de los casos de adenosarcomas en los que se reportaron niveles de antígeno sérico Ca-125, incluyendo el presente caso, tanto antes como después del tratamiento.<sup>7-9,11,15-17</sup>

Es importante mencionar que en los casos reportados por Inoue y Fukunaga se describe también el patrón de elevación del Ca-125 al presentarse recurrencia del tumor.<sup>7,8</sup>

Los adenosarcomas ováricos muestran un comportamiento agresivo a diferencia de sus contrapartes uterinas, los cuales tienen comportamientos más indolentes y menor frecuencia de sobrecrecimiento del componente sarcomatoso.<sup>2,3,8,15</sup> Éste se define como la presencia del componente sarcomatoso en más de 25 % de la muestra y representa un factor de mal pronóstico en este tipo de tumores.<sup>3,17,25,26</sup>

En el caso objeto de este reporte, llama la atención la coexistencia en el ovario contralateral de un quiste siderofágico compatible con endometriosis quística. No hay manera de saber si también en el ovario con adenosarcoma haya preexistido endometrio. Recientemente se ha postulado para las lesiones de localización endometrial, un origen común a partir de las células estromales endometriales. La transformación maligna de bajo grado únicamente del estroma originaría los sarcomas del estroma endometrial y con la asociación de epitelio benigno, los adenosarcomas; en caso de la transformación de alto grado se tendrían los sarcomas y en caso de coexistir epitelio benigno, los adenosarcomas con sobrecrecimiento sarcomatoso.<sup>27</sup>

Nuestro caso llenó los criterios requeridos para el diagnóstico histológico de adenosarcoma, presentando además un sobrecrecimiento del patrón sarcomatoso,<sup>1-3,26</sup> lo cual, según se ha descrito previamente, se asocia con mal pronóstico.

Otro factor importante que encontramos en este caso es el haber sido diagnosticado en un estadio clínico temprano, a diferencia de todos los casos reportados previamente, donde los es-

tadios eran avanzados, esto hace más difícil las decisiones clínicas de tratamiento, en especial en el campo del tratamiento adyuvante. Lo poco reportado en la literatura no muestra beneficio al usar quimioterapia o radioterapia adyuvante, el único caso que utilizó tratamiento adyuvante fue el reportado por Hines,<sup>16</sup> donde se empleó medroxiprogesterona y hubo respuesta parcial importante del tumor. Por esto se decidió utilizarla en nuestro paciente, que a pesar de estar en un estadio clínico temprano mostró sobrecrecimiento sarcomatoide, lo cual implica un probable mal pronóstico.

Se ha postulado la relación entre el incremento del Ca-125 sérico y la presencia de sobrecrecimiento sarcomatoso, lo cual también explica la elevación de este antígeno en nuestro caso.<sup>7</sup>

## Conclusión

Con base en la literatura especializada, sugerimos se realice la determinación del nivel sérico de antígeno Ca-125 en las pacientes con adenosarcomas müllerianos de ovario, ya que éste podría representar en forma indirecta la presencia de sobrecrecimiento sarcomatoso como factor de mal pronóstico, además de ser utilizado en el seguimiento para la detección de recurrencia tumoral.

## Referencias

1. Clement PB, Scully RE. Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. Hum Pathol 1990;21:363-381.
2. Clement PB, Scully RE. Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of Müllerian mixed tumor. Cancer 1974;34:1138-1149.
3. Eichhorn JH, Young RH, Clement PB, Scully RE. Mesodermal (Müllerian) adenosarcoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. Am J Surg Pathol 2002;26:1243-1258.

4. Dellers EA, Valente PT, Edmonds PR, Balsara G. Extrauterine mixed mesodermal tumors: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1981;115:918-920.
5. Kao GF, Norris HJ. Benign and low grade variants of mixed mesodermal tumor (adenosarcoma) of the ovary and adnexal region. *Cancer* 1978;42:1314-1324.
6. Valdez VA, Planas AT, Lopez VF, Goldberg M, Herrera NE. Adenosarcoma of the uterus and ovary: a clinicopathologic study of two cases. *Cancer* 1979;43:1439-1447.
7. Inoue M, Fukuda H, Tanizawa O. Adenosarcoma originating from sites other than uterine endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 1995;48:299-306.
8. Fukunaga M, Nomura K, Endo Y, Ushigome S, Aizawa S. Ovarian adenosarcoma. *Histopathology* 1997;30:283-287.
9. Hirakawa E, Kobayashi S, Miki H, et al. Ascitic fluid cytology in adenosarcoma of the ovary: a case report. *Diagn Cytol* 2001;24:343-346.
10. Clemet PB, Scully RE. Extrauterine mesodermal (Müllerian) adenosarcoma. A clinicopathologic analysis of five cases. *Am J Clin Pathol* 1978;69:276-283.
11. Gollard R, Kosty M, Bordin G, Wax A, Lacey C. Two unusual presentations of Müllerian adenosarcoma: case report, literature review, and treatment considerations. *Gynecol Oncol* 1995;59:412-422.
12. Kwok A, Lam A, Ford R. Deeply infiltrating endometriosis: implications, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv* 2001;58:168-177.
13. Millares C, Orea M, España P, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol* 2003;10:150-154.
14. Parker RL, Dadmanesh F, Young RH, Clement PB. Polypoid endometriosis: a clinicopathologic analysis of 24 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004;28:285-297.
15. Östör AG, Nirenberg A, Ashdown ML, Murphy DJ. Extragential adenosarcoma arising in the pouch of Douglas. *Gynecol Oncol* 1994;53:373-375.
16. Hines BJ, Porges RF, Mittal K, Muggia FM, Curtin JP. Use of medroxyprogesterone acetate in the treatment of Müllerian adenosarcoma: a case report. *Gynecol Oncol* 2002;85:192-195.
17. De Jonge MJ, Van Dam PA, Van Marck E, Prove A, Van Oosterom AT. Primary extrauterine Müllerian adenosarcoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 1995;57:126-130.
18. World Health Organization Classification of Tumours. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Tavassoli FA, Devilee P, eds., Lyon: IARC Press;2003. pp. 114-115.
19. Hirschfield L, Kahn LB, Chen S, Winkler B, Rosenberg S. Müllerian adenosarcoma with ovary sex cord-like differentiation: a light- and electron-microscopic study. *Cancer* 1986;57:1197-1200.
20. Kerner H, Lichtig C, Beck D. Extrauterine Müllerian adenosarcoma of the mesothelium: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Obstet Gynecol* 1989;73:510-513.
21. Benda JA, Veronezi-Gurwell A, Wilcox M, Buller R. An unusual extrauterine variant of adenosarcoma with multiple recurrences over 16 years. *Gynecol Oncol* 1994;53:131-137.
22. Russell P, Slavutin L, Laverty CR, Cooper-Booth J. Extrauterine mesodermal (Müllerian) adenosarcoma. A case report. *Pathology* 1979;11:557-560.
23. Scully RE, Young RH, Clement PB. Endometrioid tumors. In: *Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. Atlas of Tumor Pathology*, Third series. Fascicle 23. Washington: AFIP;1998. pp. 107-140.
24. Prat J. *Pathology of the Ovary*. Philadelphia: Elsevier;2004. pp. 145-147.
25. Michener CM, Simon NL. Ovarian conservation in a woman of reproductive age with Müllerian adenosarcoma. *Gynecol Oncol* 2001;83:424-427.
26. Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, Miller A, Fetter B, Brady MF. Adenosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:75-88.
27. Seidman JD, Chauhan S. Evaluation of the relationship between adenosarcoma and carcinosarcoma and a hypothesis of the histogenesis of uterine sarcomas. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:75-82.