

Tumores müllerianos mixtos. Revisión bibliográfica. A propósito de tres casos de localización diferente: vaginal, uterina y ovárica

M.A. Barber, L. Alonso, J.V. Hijano, I. Eguiluz, I. Aguilera, E. Sáez, M. Muñoz y M. Abehsera

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

SUMARY

Müllerian mixed tumours are neoplasms whose origins are primitive stromal cells, which are originally derived from the Mullerian mesoderm. They are called mixed because they are formed by malignant glandular elements and stromal sarcomatous.

INTRODUCCIÓN

Los carcinosarcomas son neoplasias constituidas por un componente epitelial y otro mesenquimatoso, ambos con histología maligna, carcinoma y sarcoma. Generalmente es más importante el componente epitelial, aunque puede predominar el componente sarcomatoso en las localizaciones que tienen un crecimiento de tipo polipóideo¹. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma seroso papilar con sarcoma estromal endometrial. Existe una incertidumbre sobre su histogénesis, y en la actualidad se cree que representan carcinomas con metaplasia sarcomatoidea antes que verdaderos sarcomas²⁻⁴.

Se ha descrito en la bibliografía que este tipo de tumores puede producir un aumento de la alfafetoproteína²⁷.

Los tumores müllerianos mixtos pueden ser de carácter homólogo o heterólogo, conteniendo en este último caso elementos con diferenciación no nativa como musculoesquelético, hueso, y cartílago.

Los carcinosarcomas son neoplasias extremadamente raras y rápidamente fatales, que normalmente son diagnosticadas en estadios avanzados⁵. Lo que como veremos más adelante condiciona el pronóstico de la enfermedad. Los tumores müllerianos mixtos son las neoplasias sarcomatosas más frecuentes del tracto genital femenino².

Clínicamente, se caracterizan por aparecer con más frecuencia entre la sexta y séptima décadas de la vida, y se manifiestan de forma más frecuente con cuadros de metrorragia posmenopáusica y dolor abdominal⁵. Pueden presentarse típicamente como masas polipoides de cérvix uterino o vagina, e incluso de cuerpo uterino a través de orificio cervical externo^{6,21}. Incluso parece ser que los pólipos uterinos podrían constituir un paso previo a este específico tipo de tumores^{21,22}. Por orden de frecuencia, se afectan el útero, los ovarios, las trompas y la vagina⁸.

Frecuentemente llevan asociado el antecedente de irradiación pélvica previa^{5,7,25}. Otro antecedente que se ha visto en relación con los tumores müllerianos mixtos malignos del tracto genital es el uso previo del tamoxifeno. De hecho se relata que el tratamiento prolongado, más allá de 5 años, puede estar en relación con la génesis de esta enfermedad altamente letal^{22,23,24}.

En general, en los tumores müllerianos mixtos es más frecuente la recidiva local, que generalmente es la causa de la muerte en este tipo de neoplasias, que las metástasis a distancia⁵. Normalmente siguen un patrón de diseminación muy similar al de los tumores epiteliales de ovario, y son neoplasias inmensamente agresivas, que muchas veces en el momento del diagnóstico ya están en estadios muy avanzados. Cabe recordar que las metástasis intraabdominales e incluso retroperitoneales están frecuentemente asociadas a los tumores müllerianos mixtos.

En cuanto al pronóstico, el factor principal es el estadio de la enfermedad en el momento del acto quirúrgico^{9,15,16}. En general, como ya hemos expuesto, el pronóstico es nefasto, principalmente porque el diagnóstico se realiza con frecuencia en estadios avanzados. Se ha descrito que el estadio en el momento del diagnóstico es el único factor independiente como indicador de supervivencia en la enfermedad¹⁶. Generalmente, la laparoscopia o la laparotomía explora-

doras revelan una extensión tumoral mayor que la apreciada a la exploración⁵. En algunas series la supervivencia global de los carcinosarcomas a los 5 años es del 31%¹⁰, e incluso otros autores obtienen peores resultados, con una supervivencia global del 27% a los cinco años¹⁵, e incluso sólo del 6% en alguna serie^{5,11}.

Existen otros factores que diversos autores han relacionado con el pronóstico de la enfermedad, como son que el componente epitelial del tumor sea de tipo histológico seroso (que, por otro lado, es el tipo histológico más frecuente) o carcinoma de células claras, el grado de profundidad miometrial en el tumor que afecta el cuerpo uterino, y el grado de afección vascular y linfática existente, y el pronóstico es mucho peor en los casos en que el tumor tiene extensión extrauterina^{4,9,10}.

Algunos autores sugieren que podrían tener valor pronóstico la determinación del índice de proliferación celular (MIB-1) y la determinación de la proteína p53^{12,13,15,18}, e incluso algún autor comenta las implicaciones pronósticas del índice de proliferación nuclear Ki 67¹⁵. Aunque otros exponen tácitamente que en realidad no representan ninguna implicación pronóstica¹⁶. Hoy día, se acepta que no hay diferencia pronóstica entre tumores homólogos y los que tienen componentes heterólogos^{4,7,10,11}. Tampoco parecen que afecten al pronóstico ni el índice mitótico ni la invasión vascular^{4,10}. Incluso algún autor se aventura a exponer que el único factor que influye sobre el pronóstico es únicamente el estadio, y no tienen ninguna importancia otros factores estudiados^{15,16}.

En cuanto al tratamiento, éste es eminentemente quirúrgico, conocida la quimiorresistencia de estos tumores. Aunque hay artículos que sí los definen como quimiosensibles, pero con un comportamiento extremadamente agresivo¹⁹. No se ha demostrado un aumento de la supervivencia con el uso de el tratamiento radioterápico sin cirugía⁹, aunque éste sí tiene indicación con fines paliativos, e incluso parece que podría disminuir el número de recidivas locales, aunque esto último no está demostrado. Parece que sí está claro el papel adyuvante de la radioterapia, ya que mejora el control local de la enfermedad y aumenta la supervivencia de los tumores müllerianos mixtos malignos²⁰. En la bibliografía se han descrito como quimioterápicos, con mayor actividad antitumoral para el tratamiento de los carcinosarcomas, la isofosfamida y el cisplatino. Aunque, en general, en estadios avanzados, el tratamiento de los tumores müllerianos mixtos es pobre, está descrito el beneficio posible de tratamiento con quimioterapia en régimen taxol-cisplatino²⁶. En resumen, el tratamiento fundamental es la cirugía, es básico el *debulking* quirúrgico, y se pue-

de asociar radioterapia adyuvante. En estadios avanzados se podría añadir al tratamiento la quimioterapia, principalmente en régimen plaxitaxel y platino.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: tumor mülleriano mixto maligno uterino

Paciente de 75 años de edad, con antecedentes generales de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Con un parto normal y menopausia natural a los 52 años. Consulta por metrorragia posmenopáusica de 2 días de evolución, siendo ésta la forma más frecuente de presentación. Se practicó legrado fraccionado con el diagnóstico histológico de tumor mülleriano mixto maligno. El estudio de extensión fue negativo. Se procedió, posteriormente, a realizar una histerectomía total más doble anexectomía. La anatomía patológica posterior informó de endometrio con crecimiento parcialmente polipoide, con tumor mülleriano mixto maligno con componente estromal de sarcoma de alto grado, focalmente heterólogo –rabdomiosarcoma– y epitelial de adenocarcinoma endometriode pobremente diferenciado. Posteriormente se decidió tratamiento radioterápico adyuvante.

Caso 2: tumor mülleriano mixto maligno vaginal y uterino

Paciente de 61 años de edad con antecedentes personales sin interés clínico, tres partos normales y menopausia a los 47 años. Acude a nuestra consulta de urgencias por presentar una tumoración genital. En la exploración se objetivó una masa polipoidea de localización parauretral; que aunque descrito por algunos autores⁹, es una localización de los carcinosarcomas extremadamente rara. Se procedió a exéresis de la masa y legrado fraccionado, la histopatología fue informada como tumor mülleriano mixto maligno tanto la neoformación vaginal como el producto del legrado. Al realizar el estudio de extensión, en la resonancia magnética nuclear (RNM) se objetivó una gran siembra metastásica por toda la cavidad abdominal. Posteriormente, se decidió tratamiento radioterápico paliativo.

Caso 3: tumor mülleriano mixto maligno ovárico

Paciente de 71 años diabética e hipertensa, con dos partos normales. Tenía el antecedente de haber recibido tratamiento radioterápico en pelvis 30 años antes^{5,7,25} por una enfermedad de origen digestivo. Consulta por molestias abdominales de larga evolución, objetivándose una gran masa de unos 20 cm de diá-

metro, sugerente mediante radiografía de neoplasia ovárica y un aumento del marcador Ca-125. Se le practica una histerectomía total más doble anexectomía más omentectomía y apendicectomía, y la anatomía patológica se informa como tumor mülleriano mixto con componente epitelial de tipo seroso papilar y estromal sarcomatoso. El carcinosarcoma ovárico es una neoplasia muy rara y con muy pobre pronóstico¹⁵. Se decide posteriormente tratamiento quimioterápico en regimen taxol-carboplatino. Se ha descrito en la bibliografía la eficacia del taxol-platino para el tratamiento de los carcinosarcomas ováricos²⁶.

CONCLUSIONES

Los carcinosarcomas del tracto genital femenino son tumores extremadamente raros, de comportamiento altamente agresivo. Hoy día, se acepta que el componente epitelial es el más importante, ya que son carcinomas que metaplasian en sarcomas. Con frecuencia comienzan como metrorragia posmenopáusica y, macroscópicamente, crecen formando estructuras polipoideas que pueden protruir alcanzando la vagina o incluso salir de ésta. En el momento del diagnóstico suelen estar en estadios muy avanzados. No es raro el antecedente de radioterapia previa. El tratamiento es muy decepcionante, ya que son tumores quimiorresistentes y la radioterapia tampoco parece ser la solución ideal.

RESUMEN

Los tumores müllerianos mixtos son neoplasias cuyo origen son las células estromales primitivas que originariamente derivan del mesodermo mülleriano. Reciben el nombre de mixtos porque están constituidos por elementos glandulares malignos y estromales sarcomatosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sreenan JJ, Willian RH. Carcinosarcomas of the female genital tract. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 666-674.
2. Colombi RP. Sarcomatoid carcinomas of de female genital tract. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10: 169-175.
3. Costa MJ, Khan R, Judd R. Carcinosarcomas of the uterus and ovary. Correlation of clinical, pathologic and immunohistochemical features in 29 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 583-590.
4. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY. Carcinosarcoma of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 1: 1-19.
5. Doss LL, Llorens AS, Henríquez EM. Carcinosarcoma of the uterus: A 40 year experience from the state of Missouri. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 43-53.
6. García GM, Troyas RG, Bercero EA. Mullerian adenosarcoma of the cervix. *Pathol Int* 1995; 45: 890-894.
7. Lopez J, San Juan J. Carcinosarcoma endometrial asociado a cistoadenocarcinoma seroso papilar de ovario. *Clin Invest Gin Obst* 1999; 26: 268-271.
8. Braun M, Wendler D, Bersch W, Heindenreich A, Braum HP. Primary paraurethral tumor (carcinosarcoma) of the vagina. *Urologe A* 1998; 37: 382-385.
9. Sartori E, Bazurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T. Carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 70-75.
10. Nordall RR, Kristensen GB, Stewing AE, Nesland JM, Pettersen EO, Trope CG. An evaluation of prognostic factors in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 316-321.
11. Medina M, Silvan JM. Carcinosarcoma ovárico. *Clin Invest Gin Obst* 1999; 26: 313-314.
12. Costa MJ, Vogelsan J, Young LJ. p53 gene mutation in female genital tract tumors: a clinicopathologic study of 74 cases. *Mod Pathol* 1994; 7: 619-627.
13. Nicotina PA, Ferlazo G, Vincelli AM. Proliferation indices and p53-immunocytochemistry in uterine mixed müllerian tumors. *Histol Histopathol* 1997; 12: 967-972.
14. De Brito PA, Silverberg SG, Orenstein JM. Carcinosarcoma malignant mixed müllerian of the female genital tract. *Hum Pathol* 1993; 24: 132-142.
15. Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M. Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immuno histochemical analysis of 23 cases. *Histopathology* 2000; 37: 427-436.
16. Iwasa Y, Haga H, Konishi I, Kiobashi Y, Higuechi K, katsuyama E et al. Prognostic factors in uterine carcinosarcoma: a clinicopathologic study of 25 patiens. *Cancer* 1998; 82: 512-519.
17. Guidozzi F, Smith T, Koller AB, Reinecke L. Management of uterine müllerian adenosarcoma with extrauterine metastatic deposits. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 464-466.
18. Soong R, Knowles S, Hamond IG, Michael C, Iacopetta BJ. p53 protein overexpresion and gene mutation in mixed müllerian tumor of the uterus. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 8-12.
19. Krishnan E, Coleman RE. Malignan mixed müllerian tumors of gy naecological origin: chemosensitive but agresive tumors. *Clin Oncol* 1998; 10: 246-249.
20. Knocke TH, Weymann HD, Kucera H, Kolbl H, Pokrajac B, Potter R. Results of primary and adjuvant radiotherapy in the treatment of mixed müllerian tumors of the corpus uteri. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 389-395.
21. Rossi A. Carcinosarcoma arising in an endometrial polyp. Report of a case. *Pathologica* 1999; 91: 282-285.
22. Fotiou S, Hatjieleftheriou G, Kyrousis G, Kokka F, Apostolikas N. Long term tamoxifen treatment: et possible aetiological factor in the development of uterine carcinosarcoma. *Anticancer Res* 2000; 20: 2015-2020.
23. Friederich M, Villena C, Mink DE, Bonkhoff H, Smicht W. Carcinosarcoma, endometrial intraepithelial carcinoma and endometriosis after tamoxifen therapy in breast cancer. *Eur J Obst Gynecol Reprod Pathol* 1999; 82: 85-87.
24. Carcangiu ML. Uterine pathology in women with breast cancer treated with tamoxifen. *Pathologica* 1997; 89: 223-233.
25. Meyberg R, Villena C, Axt R, Smidt W, Friederich M. Heterologus müllerian mixed tumor after whole body irradiation because of Hodgkin's disease in stage IV. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 160-163.
26. Eltabakh GH, Yadav R. Good response of malignant mixed müllerian tumor of the ovary to paclitaxel and cisplatin chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 355-356.
27. Rebischung C, Pautier P, Morice P, Jhomme C, Duvillard P. Alpha-fetoprotein production by a malignant mixed müllerian tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 203-205.