

# Sarcoma Uterino: Revisión de la literatura

## *Uterine Sarcoma: A review of the literature*

Migdania Martínez-Madrigal,<sup>1</sup> David Eduardo Muñoz-González,<sup>2</sup> Francisco Javier Ochoa-Carrillo,<sup>2</sup> Isidro Roberto Camacho-Beiza,<sup>3</sup> Evelyn García-Juárez,<sup>1</sup> María de los Angeles Flores-Manzur.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

Los sarcomas uterinos son un grupo raro, heterogéneo y agresivo de neoplasias, que conduce frecuentemente a una diseminación y muerte temprana. En ausencia de trabajos prospectivos aleatorizados fase III, las recomendaciones de tratamiento para pacientes con sarcoma uterino son basadas en resultados de estudios retrospectivos, lo cual dificulta su manejo clínico. El tratamiento principal es la cirugía, teniendo los tratamientos adyuvantes un rol controversial. La presente revisión analiza estudios clínico-patológicos, factores pronósticos y el manejo actual de sarcomas uterinos.

**Palabras claves:** Sarcoma uterino, tumores mesodérmicos mixtos, leiomiomas, sarcoma estroma endometrial, manejo, México.

### **Abstract**

*Uterine sarcomas are a rare and heterogeneous group of neoplasm, with an aggressive behavior leading to an early dissemination and death. In the absence of phase III, prospective randomized studies, treatment recommendations for patients with uterine sarcoma must be based on the results of retrospective studies making their management difficult. The principal treatment is surgery with a controversial role of the adjuvant therapy. The present review analyzes clinic-pathologic studies, prognostic factors and current management of uterine sarcomas.*

**Keywords:** *Uterine sarcomas, leiomyosarcomas, endometrial stromal sarcomas, mixed mesodermal tumors, management, Mexico.*

1 Médico Adscrito. Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini". Instituto de Salud del Estado de México. México.

2 Médico Adscrito. Instituto Nacional de Cancerología. México D.F., México.

3 Médico Adscrito. Instituto de Salud del Estado de México. México.

4 Médico Adscrito. Hospital de Ginecología y Obstetricia. Instituto Materno Infantil del Estado de México. México.

*Correspondencia:* Dra. Migdania Martínez Madrigal. Paseo Toluca S/N, Col. Universidad. C.P. 50130. Toluca, Estado de México. México. Celular: 04455 3200 5767. Correo electrónico: migdaniammadrigal@yahoo.com.mx

## ▷ INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos son tumores raros, que representan hasta un 4% de los tumores uterinos. Su pronóstico es malo y existen pocos estudios prospectivos de su tratamiento y respuestas clínicas.

## ▷ EPIDEMIOLOGÍA DEL SARCOMA UTERINO

Tiene una incidencia mundial de 0.5 a 3.3 casos por 100 000 mujeres. Los tumores mixtos müllerianos de 0.82 por 100 000 mujeres, Los leiomiomas tienen una incidencia de 0.64 por 100 000 mujeres. Los sarcomas del estroma endometrial reportan una incidencia de 0.19 por 100 000 mujeres. Representan de forma global 3% a 4% de tumores uterinos. En estados Unidos de acuerdo a las estadísticas del 2008, se estiman 40 100 nuevos casos del cáncer de cuerpo uterino, que representa un 6%, y muertes estimadas de 7 470 que representa un 3%. En México, de acuerdo al registro histopatológico de neoplasias malignas del 2003, el cáncer del cuerpo uterino se encuentra situado por sitio anatómico en general, en el lugar 16 con 1 551, representando un 1.41 de un total de 110, 094 casos, y corresponde por sitio anatómico en mujeres al cuarto lugar, con 1 552 que representa 2.16%.<sup>1</sup>

## ▷ FACTORES DE RIESGO

Existen pocos estudios epidemiológicos para identificar los factores de riesgo. Se conoce que su presentación con mayor frecuencia es en mujeres de 40 a 60 años de edad, antecedente de ingesta de anticonceptivos orales y tamoxifeno. La paridad, la menarca y menopausia, no son concluyentes. El antecedente de RT pélvica representa un riesgo de un 5% al 10%. De acuerdo a la raza, es dos a tres veces mayor su incidencia en afroamericanos.<sup>2,3</sup>

## ▷ CUADRO CLÍNICO

El principal síntoma es sangrado transvaginal (95%). Con características en cantidad variable, puede estar acompañado de dolor, fetidez o síntomas de presión pélvica. Los pacientes presentan grados diferentes de anemia. A la exploración física se encuentra útero aumentado de tamaño. El principal diagnóstico diferencial del sarcoma es el leiomioma.<sup>4</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS UTERINOS

La clasificación se basa en el tipo de células y lugar de origen. Cuando se refiere a “puros” es referente al mismo tipo células. Al referirse a “mixtos”, es pertenecen a más de un tipo células. “Homólogo”, que son compuestos por elementos tisulares exclusivos del útero. “Heterólogo”,

significa que son compuestos por elementos tisulares, que incluyen útero y anexos.<sup>5</sup>

La primera clasificación fue propuesta por Ober en 1950. La cual, en base a glándulas y estroma endometrial se encuentran los sarcomas endometriales. En el músculo liso se encuentran los leiomiomas. Y otros surgen de tejido de soporte, tales como los angiosarcoma, fibrosarcoma. Homólogos: sarcoma del estroma endometrial (miosis estromal endolinfática), fibrosarcoma, angiosarcoma, leiomioma, tumor mixto: carcinosarcoma. Heterólogos: rhabdomiomas, osteosarcomas, condrosarcomas, liposarcomas, tumor de müller mixto (tumor mesodérmico mixto).

## CLASIFICACIÓN DE LA GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP (GOG)

- Sarcoma mixto mülleriano homólogo.
- Sarcoma mixto mülleriano heterólogo.
- Leiomioma.
- Sarcoma del estroma endometrial.<sup>6</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

- Tumores mesenquimatosos.
- Sarcoma del estroma endometrial.
  - Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado.
  - Nódulo estromal endometrial.
  - Sarcoma endometrial indiferenciado.
- Leiomioma.
  - Variedad epiteliode y mixoide.
- Leiomioma no específico.
  - Mitótico, hiper celular, hemorrágico, atípico, difuso, leiomiomatosis intravascular.
  - Tumores mesenquimatosos.
  - Otros malignos, otros benignos, sarcoma endometrial y músculo.
- Tumores mixtos epiteliales y mesenquimatosos.
  - Carcinosarcoma (Tumor mixto mülleriano y carcinoma metaplásico).
  - Adenosarcoma/Carcinofibroma.
  - Adenofibroma/Adenomioma.
  - Variante atípica polipoide.<sup>6,7</sup>

De acuerdo a las guías de la NCCN del 2008, se clasifican como:

- Leiomioma
- Sarcoma del estroma endometrial (antes considerado SEE de bajo grado).
- Sarcoma indiferenciado, sarcoma heterólogo puro (antes considerado SEE de alto grado).
- Carcinosarcoma, igual a sarcomas mixto mülleriano.<sup>7</sup>

## ¿POR QUÉ SE LLAMAN TUMORES MIXTOS MÜLLERINOS?

Los sarcomas homólogos surgen de elementos que son nativos al útero: sarcoma del estroma endometrial, leiomiomas, sarcoma del tejido de apoyo, tales como vasos o linfáticos. Los sarcomas heterólogos surgen de elementos diferentes al útero, tales como músculo esquelético, cartílago y hueso. Los tumores mixtos müllerianos ahora se llaman carcinosarcomas, siendo el tipo más común, representando el 43% de todos los casos.<sup>8</sup>

### ▷ DIAGNÓSTICO

El caso típico es una mujer con crecimiento uterino rápido, y de forma importante con sangrado transvaginal. Los estudios de imagen y hallazgos clínicos no son específicos para *sarcomas* vs otros tumores uterinos. Sin embargo la histología, el ultrasonido (US) pélvico, la resonancia magnética y la tomografía aportan datos importantes.<sup>9</sup>

### ▷ ESTUDIOS INICIALES

De acuerdo a las recomendaciones de la NCCN del 2008, se deberá de realizar: Exploración física, biopsia, citología vaginal, solicitar marcador tumoral Ca 125, y algún estudio de imagen, ya sea resonancia magnética y/o tomografía toraco-abdominal. En el departamento del Instituto Nacional de Cancerología, se realiza exploración física y se solicita biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y marcador tumoral Ca 125, biopsia de endometrio, citología vaginal, radiografía de tórax. Los estudios de imagen como tomografía toraco-abdominal y resonancia magnética, se valoran en cada caso.<sup>10,11</sup>

*¿Está justificada la tomografía en la evaluación inicial?* Debido a que el principal sitio de metástasis es el pulmón, la recomendación es que todos los pacientes deben someterse a tomografía torácica al conocer el diagnóstico, para detectar enfermedad oculta extrauterina. Si el diagnóstico no se conoce antes de la cirugía, se recomienda la tomografía torácica posoperatoria.<sup>9</sup>

*El papel del marcador tumoral.* El marcador tumoral Ca 125 en la valoración preoperatoria es incierto. El impacto es pronóstico, especialmente en carcinosarcoma.<sup>10,11</sup>

*¿Existen los sarcomas de bajo grado?* Dentro de los leiomiomas, la mayoría malignos, con hiperplasia, necrosis y mitosis abundantes, atipia citológica e infiltración. Los problemas de diagnóstico surgen en los tumores del músculo liso que son menos celulares, menos atípicos y con menos actividad mitótica. No se cumplen los criterios histológicos para leiomiomas, aunque algunas de ellas se comportan como este.<sup>12</sup>

Existe un estudio retrospectivo de Stanford, en donde hay tres criterios para determinar su malignidad que se basan en figuras mitóticas frecuentes, atipia nuclear significativa y presencia de necrosis. Se asigna bajo riesgo o alto riesgo para la designar a los tumores que son difíciles de clasificar, esto indica que tiene un riesgo de malignidad por encima del 10%.<sup>13</sup>

Dentro de los sarcomas del estroma endometrial se incluye nódulos de estroma endometrial, que se considera benigno, y los sarcomas del estroma endometrial que se consideran malignos. Estos sarcoma del estroma endometrial se componen de células que son idénticas a las del estroma de endometrio, surgen en el endometrio y pueden infiltrarse en el miometrio. Hay dos subtipos: 1) Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado, compuesto de células de endometrio proliferativo, con atipia leve a moderada menor de 10 mitosis y crecimiento lento, poca frecuencia de metástasis y recurrencia.<sup>12,14,15</sup> 2) Sarcoma del estroma endometrial de alto grado, estos con moderada atipia celular, igual o mayor de 10 mitosis por campo. Es difícil reconocer el origen. La mayoría de los tumores de alto grado de sarcoma del estroma endometrial se forman anaplásico, y se representan como carcinosarcomas monofásicos. Ahora se refieren como sarcomas uterinos indiferenciados. En el pasado, los sarcomas del estroma endometrial se consideraban de bajo grado.

### ▷ PATRÓN DE DISEMINACIÓN

Diseminación linfática es característica en el carcinosarcoma. Doss y colaboradores reportaron 18 de 45 pacientes con metástasis linfáticas. Chen observó que el 66% de los pacientes en etapa clínica I, presentaban enfermedad ganglionar en diferentes grupos.<sup>15</sup>

### ▷ TRATAMIENTO PARA EL SARCOMA UTERINO

El escenario es el mismo que para el carcinoma de endometrio. Se deberá de realizar estadificación. Se debe practicar histerectomía abdominal: Salpingo-ooforectomía bilateral, linfadenectomía selectiva pélvica y paraaórtica y valorar adyuvancia con quimioterapia y radioterapia. La realización de linfadenectomía es controversial.<sup>16</sup>

Para los carcinosarcomas se debe considerar la mayor posibilidad de metástasis intraabdominal y retroperitoneal, que los leiomiomas. Mayor metástasis ocultas (ganglios paraaórticos, pélvicos y epiplón) hasta en un 60%. Se considera la linfadenectomía pélvica pronóstica. La afección ganglionar es mayor en carcinosarcomas,

los leiomiomas tienen bajo riesgo de enfermedad ganglionar oculta desde un 3.5% hasta un 11%. Sin embargo, desde un 15% a 30% de los pacientes con bajo grado pueden presentar metástasis ganglionares. El tratamiento estándar es la histerectomía.<sup>17</sup>

La preservación ovárica en procedimientos es controversial. La Clínica Mayo reporta 108 pacientes con ooforectomía al momento del diagnóstico, de las cuales presentan metástasis en el 3.7% (4 de 108).<sup>18</sup>

La FIGO estadifica a los sarcomas uterinos:

Etapa I: Sarcoma confinado al cuerpo uterino (52%).

Etapa II: Sarcoma confinado a cuerpo y cérvix (66%).

Etapa III: Sarcoma confinado a la pelvis (37%).

Etapa IV: Sarcoma extrapélvico (0%).

#### ▷ PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN SARCOMA UTERINO

El papel de la radioterapia no está claro. Se conoce que disminuye las recaídas locales, pero no tiene impacto en el periodo libre de enfermedad, ni en la sobrevida global. Está indicada cuando la invasión al miometrio representa más del 50%, y en etapas clínicas mayores de I.<sup>19</sup>

#### ▷ PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA EN SARCOMA UTERINO

El fármaco de primera línea con esquema de un solo medicamento, incluyen las opciones: topotecan, paclitaxel, cisplatino, etopósido e ifosfamida. Y los esquemas combinados incluyen: doxorubicina + ciclofosfárida, doxorubicina + mitomicina + CDDP, hidroxíurea + DTIC + etopósido e ifosfamida + doxorubicina. Las tasas de respuesta con un medicamento fueron de 0% a 17% y con esquemas combinados de 18% a 30%, asociado a mayor toxicidad. El principal es doxorubicina. En quimioterapia adyuvante, la segunda línea consiste en esquemas con un solo medicamento, incluyéndose etopósido oral, paclitaxel, gemcitabina, y los esquemas combinados doxorubicina + DTIC y gemcitabina + docetaxel. Donde se reportan tasas de respuesta con un medicamento de 0% a 21%, y en esquemas combinados de 30% a 53%. Con gemcitabina + docetaxel se reporta 9% de respuesta completa, 44% de respuesta parcial y 21% enfermedad estable. Con sobrevida de hasta 17 meses.<sup>20</sup>

La quimioterapia para tumores mixtos müllerianos, en la primera línea con esquemas de un solo medicamento incluyen: cisplatino + ifosfamida. Y esquemas combinados: hidroxíurea + etopósido. Con tasas de respuesta al platino de hasta un 19% y en esquemas combinados hasta un 32%. En la segunda línea, los esquemas de un solo medicamento incluyen paclitaxel y los esquemas

combinados no han demostrado eficacia. No se reportó quimioterapia previa exitosa. Con índices de tasas de respuesta al paclitaxel de hasta un 10%.<sup>21</sup>

La quimioterapia para el sarcoma estroma endometrial, la primera línea con esquemas de un solo medicamento incluyeron ifosfamida. Y en los esquemas combinados no hay ninguno con índices superiores. Con tasas de respuesta completa de 14% y parcial de 19%. Con un periodo libre de progresión de tres meses. Con supervivencia global no reportada.<sup>22</sup>

En la enfermedad metastásica se considera administrar cisplatino y paclitaxel.<sup>23</sup>

#### ▷ EL SEGUIMIENTO DE ACUERDO A LAS RECOMENDACIONES DE LA NCCN/ ESMO

*Recomendaciones de la Esmo:* Historia clínica, examen físico y examen ginecológico, cada tres a cuatro meses, los primeros tres años. A partir del cuarto año cada seis meses, y después del quinto año de forma anual. Con citología y radiografía de tórax.

*Recomendaciones de la NCCN:* Exploración física cada tres a seis meses por dos años, posteriormente cada seis meses o de forma anual. Con marcador tumoral Ca 125, radiografía de Tórax y citología vaginal. Para solicitar otros tipos de estudios, deberán indicarse de acuerdo a los síntomas.

#### ▷ FACTORES PRONÓSTICOS DEL SARCOMA UTERINO

La *etapa clínica* es el factor pronóstico más importante. En donde representa una sobrevida global en etapa clínica I de un 52%, II de un 66%, III de un 37% y IV de un 0%.<sup>24</sup>

La *edad* menor de 50 años tiene una sobrevida global de 38%, sobrevida libre de recurrencia de hasta un 34%. Mayores de 50 años tienen sobrevida global de un 53%, con una sobrevida libre de recurrencia de hasta un 20%.

La *etapa reproductiva* en premenopáusicas, con sobrevida global de un 44%, sobrevida libre de recurrencia de 40%. En posmenopáusicas, una sobrevida global de un 39%, con sobrevida libre de recurrencia de hasta un 16%.

Respecto al *tipo histológico*, la sobrevida global para el sarcoma del estroma endometrial es de un 70%, con sobrevida libre de recurrencia de un 54%. Para los tumores mixtos müllerianos, la sobrevida global de un 45%, con una sobrevida libre de recurrencia de un 37%. Para los leiomiomas, la sobrevida global de un 19%, con una sobrevida libre de recurrencia de un 5%.

Referente al *grado histológico*, para los sarcomas del estroma endometrial una sobrevida global de 90%, con una sobrevida libre de recurrencia de hasta un 10%. Los tumores mixtos müllerianos representan una sobrevida

global de un 45%, con una sobrevida libre de recurrencia de un 37%. Los leiomisarcomas representan 29% de sobrevida global, con un 12% de sobrevida libre de recurrencia.

La *citología peritoneal* representa una sobrevida global cuando es negativa, de hasta un 54%, y cuando es positiva menor de un 10%

## ► DISCUSIÓN

Los sarcomas uterinos tienen pronóstico reservado, con tasas de tratamiento favorables con cirugía. El papel de adyuvancia no está demostrado con claridad.<sup>25,26</sup>

## REFERENCIAS

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137-2150.
- Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:1702-1709.
- Pautier P, Genestie C, Rey A, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88(6):1425-1431.
- Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):460-469.
- Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1369-1374.
- Verschraegen CF, Vasuratna A, Edwards C, et al. Clinicopathologic analysis of mullerian adenocarcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Oncol Rep* 1998;5(4):939-944.
- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(6):535-558.
- Clement PB, Scully RE. Mullerian adenocarcinoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21(4):363-381.
- Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov;181(5):1369-1374.
- Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, et al. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;107(3):513-517.
- Peters WA 3rd, Bagley CM, Smith MR. CA-125 Use as a tumor marker with mixed mesodermal tumors of the female genital tract. *Cancer* 1986;58(12):2625-2627.
- Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol* 2000;7(5):257-281.
- Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):630-634.
- Ihnen M, Mahner S, Jänicke F, et al. Current treatment options in uterine endometrial stromal sarcoma: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(5):957-963.
- Riopel J, Plante M, Renaud MC, et al. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):402-406.
- Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, et al. Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecol Oncol* 1997;65(1):158-163.
- Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr, et al. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(4):968-974.
- Krivak TC, Seidman JD, McBroom JW, et al. Uterine adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecol Oncol* 2001;83(1):89-94.
- Giuntoli RL 2nd, Bristow RE. Uterine leiomyosarcoma: present management. *Curr Opin Oncol* 2004;16(4):324-327.
- Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, et al. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000;88(12):2782-2786.
- El Husseiny G, Al Bareedy N, Mourad WA, et al. Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):256-260.
- Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):460-469.
- Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):209-212.
- O'Meara AT. Uterine sarcomas: have we made any progress? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:1.
- Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996;63(2):247-253.
- Weitman HD. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:739.