



ORIGINAL

Tumores uterinos con componente sarcomatoso: análisis retrospectivo de 18 casos

M. Vázquez Rodríguez^{a,*}, M.R. Couto Aguiar^a, R. Vidal Hernández^a, S. Campos Arca^a,
E. García Giménez^a, A. Carbajales Borrajo^a, E. Moral Santamarina^a y M. Martínez Alarcón^b

^aComplejo Hospitalario de Pontevedra, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Pontevedra, España

^bServicio de Cirugía General y Digestivo, Pontevedra, España

Recibido el 12 de enero de 2009; aceptado el 2 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 10 de junio de 2009

PALABRAS CLAVE

Sarcomas uterinos;
Heterogéneo;
Metrorragia

Resumen

Los sarcomas uterinos son tumores malignos del cuerpo uterino de clasificación histológica heterogénea y poco frecuentes. Suelen diagnosticarse en mujeres posmenopáusicas y tras el estudio de la pieza quirúrgica.

Objetivos: Revisar las características clínicas, procedimientos diagnósticos empleados, tratamiento y evolución de sarcomas uterinos en una serie de casos a 5 años.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de 18 casos de sarcomas uterinos diagnosticados y tratados en el Complejo Hospitalario de Pontevedra entre octubre de 2002 y diciembre de 2007. Analizamos la edad más frecuente de presentación, paridad, estudio premenopáusico y posmenopáusico, patologías asociadas, tipo histológico más prevalente, clínica más habitual, métodos diagnósticos empleados, estadios patológicos, tratamientos efectuados y seguimiento de las pacientes.

Resultados: La edad media global fue de 64,22 años. La nuliparidad se observó sólo en el 11,1%. El 66,6% eran posmenopáusicas. La patología médica asociada a mayor frecuencia fue la hipertensión arterial, en un 50% de los casos. El tumor más prevalente fue el carcinosarcoma, en el 33,3% de casos. El síntoma principal fue la menorragia, presente en un 61,1% de los casos, seguida del dolor abdominal, en un 22,2% de los casos. El 66,6% de las pacientes presentaba una tumoración abdominopélvica en la exploración y el 94% presentaba un valor normal del marcador tumoral CA 125. El diagnóstico definitivo se estableció por el análisis de la pieza operatoria en 13 casos (72,2%). Al 88,8% de las pacientes se las sometió a tratamiento quirúrgico y al 77,7% se les administró tratamiento adyuvante: quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia. La supervivencia a 5 años es del 22,22% en nuestra serie, y las 4 pacientes presentan una histología de sarcoma endometrial de bajo grado.

Conclusiones: A un gran porcentaje de las pacientes se las intervino sin conocerse el diagnóstico correcto, conllevando a una cirugía subóptima en un número considerable de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvazrod8@yahoo.es (M. Vázquez Rodríguez).

casos. La mayoría de las mujeres en estadios avanzados tuvieron una progresión de la enfermedad hasta su fallecimiento. Incluso cabe observar el mal pronóstico en estadios tempranos.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Uterine sarcoma;
Heterogeneous;
Metrorrhagia

Uterine sarcomas: A retrospective analysis of 18 cases

Abstract

Uterine sarcomas are a rare form of endometrial cancer with heterogeneous histologic classification. These tumors are usually diagnosed in postmenopausal women and the diagnosis is often postoperative.

Objectives: To review the clinical features, diagnostic procedures, treatment and outcomes of uterine sarcomas in a series of cases over a 5-year period.

Material and methods: We performed a retrospective descriptive study of 18 patients with uterine sarcoma diagnosed and treated in Pontevedra Hospital between October 2002 and December 2007. The following variables were analyzed: the most frequent age at presentation, parity, pre- or postmenopausal status, associated diseases, most prevalent histologic type, principal symptoms, diagnostic methods used, pathological stages, treatment, and follow-up.

Results: The overall mean age was 64.22 years. Nulliparity was observed in only 11.1% and 66.6% were postmenopausal. The most frequent medical disorder was hypertension in 50% of the patients. The most prevalent histological type was malignant mixed mesodermal tumor in 33.3%. The principal symptom was metrorrhagia in 61.1%, followed by abdominal pain in 22.2%. On pelvic examination, the uterus was enlarged in 66.6% of the patients and 94% showed normal serum CA 125 levels. The definitive diagnosis was established by histopathologic analysis of the surgical specimen in 13 patients (72.2%). Treatment consisted of surgery in 88.8%. Adjuvant treatment (chemotherapy, radiotherapy or hormonal therapy) was used in 77.7%. The 5-year survival rate was 22.22% in our series of cases and all four survivors had low-grade endometrial stromal sarcomas.

Conclusions: A high percentage of the patients underwent surgery without a correct diagnosis, frequently leading to incomplete surgery. As expected, most women with advanced-stage tumors died from the disease. Even in the early stages, this type of tumor is aggressive and has a poor prognosis.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los tumores uterinos con componente sarcomatoso son tumores malignos de origen mesodérmico que se originan a partir del músculo liso, de la estroma endometrial o del tejido conjuntivo situado entre las fibras musculares miometriales, pudiendo asociarse también a carcinoma y sarcomas de tejidos no habituales uterinos¹.

La importancia de estos tumores radica en que tienen mal pronóstico, con una supervivencia global menor del 50% a 2 años, incluso en etapas tempranas de la enfermedad⁷.

El sangrado vaginal es el síntoma más frecuente y los hallazgos clínicos y los estudios de imagen son bastante inespecíficos: la ecografía, la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) no permiten diferenciar los sarcomas uterinos de otros tumores uterinos, por lo que el diagnóstico es exclusivamente histológico. Así pues, a una paciente con sangrado anormal procedente de la cavidad uterina o a una lesión uterina sospechosa se le debe realizar una biopsia endometrial⁸.

La vía de diseminación puede ser intraabdominal, linfática o hematológica. A través de esta última las metástasis más tempranas van al pulmón, por lo que la

radiografía de tórax y la TC abdominopélvica pueden ser útiles para identificar la enfermedad extraterina oculta.

El estadiaje quirúrgico de los tumores uterinos de componente sarcomatoso es el mismo que para el carcinoma endometrial: lavados peritoneales para citología, histerectomía extrafascial y salpingooforectomía bilateral en todos los tipos histológicos de sarcoma; en los carcinosarcomas, omentectomía y linfadenectomía paraaórtica y pélvica sistemática. En estos tumores es muy importante porque es el tipo histológico que más frecuentemente se asocia a metástasis intraperitoneales y retroperitoneales^{1,7,8}. En los leiomiomas sólo se realiza linfadenectomía si los ganglios están aumentados de tamaño en la TC o se observan agrandados durante la cirugía^{7,8}. Existen 2 estudios en los que en los leiomiomas y en los tumores de estroma endometrial de bajo grado es posible conservar ovarios en mujeres premenopáusicas^{9,10}. Cuando un sarcoma uterino se diagnostica postoperatoriamente la intervención quirúrgica para la reexploración es probablemente innecesaria, ya que el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos es pequeña².

El estadiaje es el factor pronóstico más importante de todos los tipos de sarcoma uterino. Otros factores pronósticos importantes son la invasión cervical del istmo uterino,

afectación anexial, invasión profunda del miometrio, el grado de diferenciación, afectación del espacio linfovascular, metástasis ganglionares, tumor mayor de 5 cm, índice mitótico elevado y presencia de enfermedad residual tras la cirugía⁸.

El tratamiento es quirúrgico y sólo es potencialmente curativa. La radioterapia (RT) y la quimioterapia tienen un papel limitado en el tratamiento primario de estos tumores malignos⁸. La RT es efectiva para el incremento del control local de la enfermedad pero sin aumento de la supervivencia, probablemente porque un tercio de estas pacientes van a desarrollar metástasis a distancia. Se aplica en estadios tempranos en pacientes con factores de mal pronóstico y en estadios avanzados^{1,8}. La quimioterapia permite aumentar la supervivencia libre de enfermedad, libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis pero sin impacto en la supervivencia según el metaanálisis Chochrane de 14 ensayos. Las pacientes con enfermedad avanzada y con síntomas pueden beneficiarse de la quimioterapia: ifosfamida y cis-platino en los carcinosarcomas y gemcitabina con docetaxel de segunda línea en las leiomiomasarcomas.

De forma global, los sarcomas uterinos tienen un pronóstico peor si se comparan con otros tumores malignos ginecológicos. El sarcoma uterino estadio I tiene una supervivencia a 5 años del 50%, disminuyendo a 20–30% en estadios III–IV¹.

Material y métodos

En el Servicio de Ginecología del Complejo Hospitalario de Pontevedra se diagnosticaron 18 sarcomas uterinos durante el período comprendido entre el 1 de octubre de 2002 al 30 de octubre de 2007, de los que hemos realizado su tratamiento y seguimiento.

Para este estudio hemos analizado la edad, paridad, estado menopáusico, síntoma principal por el que consulta la paciente y métodos diagnósticos utilizados y efectividad de éstos, tratamientos empleados y evolución de las pacientes.

El estudio histológico lo llevó a cabo el Departamento de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Pontevedra adoptando la clasificación de Hendrickson y Kempson y para el estadio se utilizó la clasificación de la FIGO.

Los tratamientos ofertados han sido cirugía, quimioterapia y RT externas, solas o combinadas y en función del estado general de las pacientes, patología asociada y extensión de la enfermedad al diagnóstico.

El seguimiento de las pacientes se ha efectuado por los Servicios de Ginecología y Oncología de nuestro centro y del Servicio de Radioterapia del Hospital del Meixoeiro de Vigo. Han consistido en exploración clínica, análisis y TC abdominopélvica. La frecuencia de seguimiento ha sido muy variable en función del tipo histológico del tumor, estadio de la enfermedad, efectividad de la cirugía para el control local de la enfermedad, tipo de tratamiento complementario adyuvante aplicado y calidad de vida de la paciente.

Resultados

Durante los 5 años que comprende nuestro estudio hemos diagnosticado 141 tumores malignos del cuerpo uterino y, de

éstos, 18 fueron sarcomas, lo que supone una incidencia del 12,76% en nuestra área.

La edad media de nuestras pacientes con sarcoma uterino oscila en 64,22 años (rango 45–82 años). La edad media por grupos histológicos que destacamos en mujeres menores de 50 años es la siguiente: 2 casos de sarcoma endometrial de bajo grado, 2 casos de leiomiomasarcomas y un caso de carcinosarcoma.

Entre los 4 tipos histológicos de sarcoma, el más prevalente fue el tumor mülleriano mixto (TMM) maligno, o carcinosarcoma, encontrando 6 casos de los 18 diagnosticados, que supone el 33,3%.

Fueron nulíparas el 11,1% (2 pacientes), el 66,6% (12 pacientes) tuvieron entre uno y 3 partos y el 22,22% (4 pacientes) tuvieron más de 3 partos.

El 33,3% eran pacientes premenopáusicas. El 100% de los sarcomas endometriales de bajo grado y el 50% de las leiomiomasarcomas se presentan en el grupo de las pacientes premenopáusicas. El 66,6% eran pacientes posmenopáusicas. En cuanto a la edad de la menarquia y menopausia no encontramos diferencias con la población general.

Dentro de la patología médica asociada a sarcomas encontramos con mayor frecuencia la hipertensión arterial (HTA), en el 50% de los casos (9 pacientes), seguidas de la hipercolesterolemia en el 22,2% (4 pacientes), obesidad en el 16,60% (3 pacientes), hipotiroidismo primario en el 16,6% (3 pacientes) y encontramos una paciente intervenida quirúrgicamente hacía 10 años de cáncer de mama, una paciente con cáncer de colon hacía 11 años y una paciente con cáncer de ovario. La paciente con cáncer de colon es el único caso con antecedentes de irradiación pélvica y la histología fue de TMM maligno (carcinosarcoma). La paciente con cáncer de mama estuvo en tratamiento con tamoxifeno y el tipo histológico fue TMM maligno homólogo⁴.

El motivo de consulta más frecuente fue la metrorragia (tabla 1), que se presentó en 11 pacientes (61,11%), en 10 de ellas como síntoma único y sólo en un caso con dolor abdominal. Le sigue en frecuencia el dolor abdominal, en 4 pacientes (22,2%), el aumento de perímetro abdominal en el 16,6% y el síndrome constitucional (anorexia, astenia y disminución de peso) en 3 pacientes. Cabe destacar que el tiempo de presentación de los síntomas es de varios meses: las pacientes acudieron al servicio de urgencias por metrorragias y dolor de varios meses de evolución.

En la exploración clínica al ingreso, el 66,6% de las pacientes presentaron un útero aumentado de tamaño, globuloso o masa abdominopélvica, generalmente de gran

Tabla 1 Síntomas más frecuentes de sarcomas uterinos en Complejo Hospitalario de Pontevedra

	Casos (n.º de pacientes)	% Total
Metrorragia	11	61,11
Dolor abdominal	4	22,2
Aumento del perímetro abdominal	3	16,6
Síndrome constitucional	3	16,6

tamaño y dura; en 4 de estas pacientes el tamaño era mayor que una gestación de 20 semanas.

Sólo una paciente (5,55%) presentaba sangrado como único signo en la exploración, sin encontrarse masa. Sólo una paciente tenía una exploración completamente normal. Tres pacientes se remitieron al Servicio de Oncología derivadas de otros centros y se desconocía la exploración de la paciente al diagnóstico. Una paciente (5,55%) presentaba pólipos/masa polipoidea por orificio cervical externo.

En cuanto a los tumorales: CEA (antígeno carcinoembrionario), Ca 125 (antígeno sérico Ca 125) y Ca 19.9 (antígeno carbohidrato 19.9), en 17 casos (94,44%) fueron negativos, excepto en un caso con Ca 125 elevado (103 U/ ml).

El diagnóstico definitivo se estableció por el análisis de la pieza operatoria en 13 casos (72,2%); en 2 casos (11,1%), ambos TMM, se diagnosticaron por biopsia de endometrio con cánula de cornier y en 3 casos (16,66%) se diagnosticaron por el análisis histológico de biopsias dirigidas por histeroscopia de masas exofíticas durante la exploración. Así pues, en nuestra serie de casos el diagnóstico de sarcoma uterino es un diagnóstico posquirúrgico y sólo en 5 casos se estableció el diagnóstico preoperatorio con diagnóstico definitivo.

A 15 pacientes (88,8%) se les sometió a tratamiento quirúrgico.

El procedimiento quirúrgico más empleado es la histerectomía total con anexectomía bilateral, en un 61,11% de los casos. Las 3 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica y omentectomía tenían carcinosarcomas. En los 3 casos restantes de carcinosarcomas la extensión de la tumoración solamente permitió realizar cirugía citorrreductora, por lo tanto, una cirugía subóptima, añadiendo quimioterapia y RT adyuvantes.

A 14 pacientes (el 77,7% del total) se les administró tratamiento adyuvante: quimioterapia, RT u hormonoterapia en función de múltiples factores (edad, estadio de la enfermedad, hallazgos histopatológicos en la pieza quirúrgica, estado general de la paciente, etc.).

Dentro de los efectos secundarios de la RT externa, una paciente presentó una fístula rectovaginal tras 5 meses de iniciada la RT externa complementaria.

Tres de nuestras pacientes sometidas a quimioterapia presentaron complicaciones graves: toxicidad hematológica severa, enfermedad tromboembólica pulmonar, trombosis venosa profunda de miembros inferiores y trombosis de aurícula derecha, vena cava y venas suprahepáticas, ésta última poco frecuente, recogiendo pocos datos en la literatura médica⁶.

En nuestra serie la supervivencia a 5 años es del 22,22% (todas ellas con histología de sarcoma endometrial de bajo grado).

Discusión

Los tumores uterinos con componente sarcomatoso son tumores poco frecuentes: representan menos del 1–3% de todos los cánceres del tracto genital femenino y entre el 3–7% de todos los cánceres del cuerpo uterino⁷. La incidencia es aproximadamente de 17 por millón de mujeres

anualmente⁸. En nuestro estudio, la incidencia del sarcoma es del 12,76% con respecto a otros tumores malignos del cuerpo uterino, ligeramente más elevado a la del 9,7% publicada por Nordal o a la del 10,10% publicada por el servicio de la Paz, que revisó 105 sarcomas uterinos en 28 años⁵.

Pueden presentarse en cualquier época de la vida, siendo más frecuentemente su aparición en mujeres con edades comprendidas entre los 40 y los 60 años en la mayoría de las series^{1,4,5,7,8}. En nuestra revisión, la edad media global se sitúa en 64,22 años (con un rango de edad entre 45 y 82 años) mientras que en la literatura médica, la media de edad es ligeramente inferior, aproximadamente de 53 a 60 años^{4,11}. En cuanto a la distribución de nuestros casos por edad y tipo histológico, la menor edad corresponde a los sarcomas del estroma endometrial (SEE) de bajo grado y leiomiomasarcomas. El grupo histológico más prevalente fue el carcinosarcoma, a diferencia de lo revisado en la literatura médica^{3,11,12}, en el que el grupo más frecuente es el de leiomiomasarcoma. Probablemente se asocia a que nuestros sarcomas uterinos se presentan en un grupo de población de edad más avanzada, y en las pacientes posmenopáusicas es más frecuente el tipo histológico carcinosarcoma.

La rareza de estos tumores ha originado la creación de estudios epidemiológicos para identificar factores de riesgo: la irradiación pélvica aparece en el 5–10% de las pacientes y el uso prolongado de tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama incrementa el riesgo de sarcomas, particularmente los carcinosarcomas, aunque el riesgo absoluto es pequeño. La edad del primer parto y el tiempo de menarquia y menopausia no son factores de riesgo concluyentes. En nuestra revisión el 88,82% de las pacientes habían tenido uno o más hijos, y destaca sólo un caso de antecedentes de radiación pélvica en carcinosarcoma, a diferencia de que es uno de los factores de riesgo más importante reflejado en la literatura médica para desarrollar un sarcoma uterino^{1,5}. En el grupo de pacientes premenopáusicas, mucho menos numeroso que el de posmenopáusicas, tenemos el 100% de los casos de sarcoma endometrial de bajo grado diagnosticados y el 50% de leiomiomasarcomas, lo que coincide con los datos reportados en otros trabajos^{2–4}.

El sangrado vaginal es el síntoma más frecuente y la cantidad del sangrado varía de un *spotting* a menorragias. Otros síntomas son el dolor abdominal, el flujo vaginal y la presión pélvica. El motivo de consulta más frecuente de nuestras pacientes es la metrorragia, y la patología médica asociada con mayor frecuencia es la HTA y la obesidad; ambos datos coinciden con lo revisado en la bibliografía^{2,4}.

Los hallazgos clínicos y los estudios de imagen son bastante inespecíficos: la ecografía, la RM o la TC sólo permiten una orientación hacia la hipótesis diagnóstica ya que el diagnóstico es exclusivamente histológico. A todas nuestras pacientes se les practicó más de un procedimiento diagnóstico, ecografía transvaginal (el 55,55% del total de las pacientes) y TC o RM abdominopélvica (a 10 pacientes del total, que equivale también a un 55,55% de las pacientes). Pero la sospecha real de neoplasia de alto grado lo aportó el análisis histológico de la muestra obtenida mediante biopsia con cánula de cornier (realizada a 5 pacientes), legrado (que se practicó exclusivamente a una paciente) o histeroscopia con biopsia dirigida (realizada a 2 pacientes). Por lo tanto, en un 50% de los casos de nuestra

serie, se estableció un diagnóstico preoperatorio de neoplasia uterina de alto grado sin poder establecer un diagnóstico definitivo de sarcoma hasta el análisis postoperatorio de la pieza quirúrgica (en el 72,2% de los casos). Esto contrasta con los resultados recogidos en otras series de casos retrospectivos, en los que el diagnóstico preoperatorio de sarcoma se efectúa en el 42,5% de los casos.

El papel del Ca 125 preoperatorio es incierto: de forma general, la medición del Ca 125 sérico preoperatorio no está indicada¹. Este marcador se recogió preoperatoriamente en todas nuestras pacientes resultando negativo, con valores normales en el 94,44% de los casos.

El tratamiento de elección es la cirugía, siendo muy discutida la utilidad de la linfadenectomía pélvica y/o aórtica y la RT y/o quimioterapia adyuvante. El objetivo de la cirugía es no dejar enfermedad macroscópica. A 15 pacientes se las sometió a cirugía y 12 de ellas necesitaron tratamiento adyuvante (quimioterapia \pm RT).

La RT aumenta el control local de la enfermedad pero sin aumentar la supervivencia. La quimioterapia permite aumentar la supervivencia libre de enfermedad, recidiva local y supervivencia libre de metástasis, pero sin impacto en la supervivencia. En nuestro centro hospitalario no se ha aplicado una pauta estable de quimioterapia, con múltiples cambios de tratamiento a causa de la toxicidad hematológica.

La supervivencia a 5 años en nuestra serie es del 22,2%, que coincide con la reflejada en la literatura médica^{3,4}, por lo que el pronóstico, excepto en los sarcomas estromales de bajo grado es malo.

Conclusiones

El objetivo de nuestro estudio fue revisar las características clínicas, métodos diagnósticos, evolución y pronóstico de las pacientes tratadas de sarcoma uterino en nuestro medio.

A un gran porcentaje de las pacientes se las intervino sin conocerse el diagnóstico correcto, conllevando a una cirugía subóptima en un número considerable de casos. La mayoría

de las mujeres en estadios avanzados tuvieron una progresión de la enfermedad hasta su fallecimiento. Incluso cabe observar el mal pronóstico en estadios tempranos.

Bibliografía

1. Disaia PJ, Creasman WT. Sarcoma de útero en oncología ginecológica clínica. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2002.
2. Vrzic-Petronijevic S, Likic-Ladjevic I, Pretronijevic M, Argirovic R, Ladjevic N. Diagnosis and surgical therapy of uterine sarcoma. *Acta Chir Iugosl.* 2006;53:67-72.
3. Charkviani TL, Mikadze ME. Peculiarities of diagnostics and treatment efficiency in uterine sarcoma. *Georgian Med News.* 2007;146:22-24.
4. Denschlag D, Masoud I, Stanimir G, Gilbert L. Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:91-5.
5. Armas A, Hernández Cortés G. Sarcoma uterino: estudio retrospectivo de 105 casos. Servicio de Ginecología Oncológica Hospital La Paz. *Ginecología clínica y quirúrgica.* 2007;1: 155-164.
6. Moreno Antón F, Casado-Herráez A, Puente-Vázquez J, Gómez-Díaz R, Aragoncillo P, Díaz-Rubio García E. Cardiac metastasis from uterine leiomyosarcoma. *Clin Transl Oncol.* 2006;8:375-8.
7. Solis J. Sarcoma uterino: manejo actual. *Rev Chilena Obstet Ginecol.* 2005;70:332-9.
8. Cabero Roura L, coord. XV Curso Intensivo de Formación continuada de Ginecología Oncológica y Patología mamaria. Lloret de Mar, 17-22 de febrero de 2008.
9. Giuntoli RL, Metzinger D, DiMarco C, Cha S, Sloan J, Keeney G. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003;89:460-9.
10. Li AJ, Giuntoli RL, Drake R, Byun SY, Rojas F, Barbuto D, et al. Ovarian preservation in stage I low. Grade endometrial stromal sarcomas. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1304-8.
11. Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Goui S, Collin F, Fraisse J, et al. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *Eur J. Surg Oncol.* 2005;31:434-42.
12. Livi L, Andreopoulou E, Shah N, Païar F, Blake P, Judson I, et al. Treatment of uterine sarcoma at the Royal mardson Hospital from 1974 to 1998. *Clinic Oncol.* 2004;16:261-8.