



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Tumor mülleriano mixto maligno: la experiencia de un único centro con 43 casos de 1990-2006

Virginia Benito Reyes^{a,*}, Amina Lubrano Rosales^a, Octavio Arencibia Sánchez^a,
Eva Álvarez León^b, Norberto Medina Ramos^a, Juan Miguel Falcón Santana^a,
José Ángel García Hernández^a y Orlando Falcón Vizcaíno^a

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^b Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

Recibido el 3 de febrero de 2009; aceptado el 16 de septiembre de 2009
Accesible en línea el 29 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Sarcoma uterino;
Tumor mülleriano mixto
maligno;
Carcinoma de
endometrio de alto
grado

Resumen

Objetivo: Se realiza un estudio descriptivo de las pacientes con diagnóstico de tumor mülleriano mixto maligno (TMMM) en términos de epidemiología, diagnóstico, tratamiento, seguimiento, recurrencias y supervivencia.

Material y método: Se revisaron los archivos anatomopatológicos y las historias médicas de las pacientes tratadas durante el período 1.990-2.006. Las supervivencias se analizan mediante las curvas de Kaplan-Meier. Se emplea un análisis de regresión logística en el estudio uni y multivariable.

Resultados: 43 pacientes son incluidas en esta revisión. El tratamiento inicial fue quirúrgico en el 79% de los casos. El 34,9% de las pacientes se diagnosticaron en estadio I; 16,3% en estadio II; 34,9% en estadio III y 9,3% en estadio IV. Se alcanzó una respuesta completa en el 60,4%. La enfermedad persistió en el 39,6%. La supervivencia libre de enfermedad a los 2, 5 y 10 años fue del 50%, con una mediana de 15 meses (IC 95% 6-32). La tasa de recurrencia fue del 42,3% con un tiempo medio de 8,4 meses. La supervivencia total a los 2, 5 y 10 años fue del 26% con una mediana de 7 meses (IC 95% 1-44). En el análisis univariante el tamaño tumoral, la invasión linfovascular, el estadio y la radioterapia pélvica adyuvante son factores pronósticos. En el análisis multivariante la invasión linfovascular, el estadio y la radioterapia son factores pronósticos independientes.

Conclusión: Los TMMM son tumores de comportamiento clínico extremadamente agresivo con un pronóstico pobre. Los factores pronósticos que afectan la supervivencia son el estadio, la invasión linfovascular y la radioterapia pélvica.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: virginia.benito@yahoo.es (V. Benito Reyes).

KEYWORDS

Uterine sarcoma;
Malignant mixed
mullerian tumour;
High grade endometrial
carcinoma

Mixed malignant Mullerian tumours: the experience of a single centre with 43 cases from 1990-2006

Abstract

Objective: Malignant mixed Müllerian tumours (MMMT) patients were retrospectively evaluated in terms of epidemiology, diagnosis, treatment, follow-up, recurrent disease and survival.

Methods: Medical and histopathology records were reviewed during the 17-year period 1990-2006. Survival rates were analysed by means of the Kaplan-Meier technique. The Cox proportional hazards regression model was used in uni- and multivariate analysis.

Results: A total of 43 patients were included in this study. First-line treatment was surgery in 79% of cases. Stage I, II, III and IV were identified in 34.9%, 16.3%, 34.9% and 9.3%, respectively. A complete response was achieved in 60.4% of patients. The disease was progressive in 39.6%. Event-free survival at 2, 5 and 10 years was 50% for all, with a median time of 15 months (95% CI, 6-32). There was a 42.3% recurrence-rate with a mean time to recurrence of 8.4 months. The 2, 5 and 10-years overall survival was 26% with a median time of 7 months (95% CI, 1-44). In the univariate analysis tumour size, lymphovascular infiltration, stage and pelvic radiotherapy are prognostic factors. In the multivariate analysis lymphovascular infiltration, stage and radiotherapy were found to have an independent influence on overall survival.

Conclusions: MMT are tumours of aggressive clinical behaviour with a poor prognosis. Stage, lymphovascular infiltration and adjuvant radiotherapy are the dominant prognostic factors.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los sarcomas uterinos son tumores poco frecuentes que representan menos del 1% de los tumores de origen ginecológico y entre 2-5% de los cánceres uterinos¹⁻⁴. Derivan de elementos mesenquimatosos que pueden o no estar presentes en el útero. Los sarcomas puros de tipo homólogo surgen de elementos nativos. Los sarcomas heterólogos contienen elementos de diferenciación no nativa⁵. Además, pueden ser mixtos o puros en función de la presencia o ausencia de tejido epitelial. Estos tumores se han dividido en tres categorías en orden decreciente de frecuencia: tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM), leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial.

Los TMMM son tumores compuestos de elementos epiteliales malignos y mesenquimales de tipo homólogo o heterólogo⁶⁻⁸. Recientemente, técnicas de biología molecular han demostrado que los TMMM son carcinomas meta-plásicos donde el componente sarcomatoso surge tras desdiferenciación del componente epitelial^{9,10}. Se considera que el componente epitelial es dominante en el comportamiento biológico de este tumor, ello explica su diseminación predominantemente linfática, mientras que los sarcomas lo hacen vía hematogéna, y su respuesta frente a citostáticos que se consideran inactivos frente a los sarcomas como el paclitaxel, cisplatino o carboplatino^{11,12}. Por lo tanto, no parece adecuado incluir los TMMM en la clasificación de sarcomas uterinos sino que se deben considerar como un subtipo de carcinoma indiferenciado de endometrio.

El objetivo de este estudio es revisar las características clinicopatológicas, factores pronósticos y supervivencia de las pacientes con diagnóstico de TMMM y con estos datos valorar el comportamiento clínico de este tipo de tumor.

Material y método

Se realiza una revisión retrospectiva de todas las pacientes con diagnóstico de TMMM que han sido tratadas en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias durante el período enero 1.990-diciembre 2.006. Se revisan las historias clínicas y los archivos anatomopatológicos recogiendo las características epidemiológicas, sintomatología, datos de laboratorio, tratamiento, estadio, parámetros anatomopatológicos, recidivas y supervivencia.

Todos los diagnósticos son realizados por anatomopatólogos especializados en ginecología oncológica de nuestro centro. Los TMMM se consideran homólogos o heterólogos en función de la presencia de elementos propios o ajenos al órgano. Las pacientes son estadiadas según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia para carcinoma de endometrio¹³. El manejo clínico de todos los casos se lleva a cabo de forma multidisciplinar.

Se solicita determinación de marcadores tumorales previo al tratamiento. El Ca125 se considera positivo si >35 ng/ml. El seguimiento se realiza mediante examen físico, determinación de Ca125 y tomografía axial computerizada. La periodicidad es cada 4 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses durante los siguientes 3 años y finalmente con carácter anual. Los principales resultados valorados son la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia total (ST). La SLE se define como el tiempo, en meses, desde el diagnóstico hasta la fecha de recurrencia, última revisión médica o fallecimiento por enfermedad. La ST se define como el tiempo, en meses, desde el diagnóstico hasta la última revisión médica o fallecimiento por enfermedad. El punto de corte para el análisis de la supervivencia se establece el 31 de diciembre del 2.006.

El análisis estadístico se realiza mediante el programa estadístico SPSS para PC versión 12.0. Las variables cuantitativas se comparan empleando el test t de Student o el test

de Mann Whitney. Las variables categóricas se comparan utilizando el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Las supervivencias se analizan mediante la técnica de Kaplan-Meier. Las variables significativas en el análisis univariante se examinan con análisis multivariante empleando el modelo de regresión de Cox. Se considera estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

43 pacientes son incluidas en esta revisión. Durante el período de estudio se registran en nuestra unidad 918 pacientes con patología maligna del cuerpo uterino, la incidencia de

TMMM es, por tanto, de un 4,7%. La edad media al diagnóstico es de 69 años (rango 36-90). La duración media de seguimiento es de 29,6 meses (rango 1-168). Las características clínicas de estas pacientes están reflejadas en la [tabla 1](#).

El 39,5% de las pacientes presentan una historia familiar de carcinoma, siendo los tumores más frecuentes de origen digestivo y mamario. En seis casos existe el antecedente de carcinoma, en cinco casos mamario y en un caso laríngeo, todos tumores metacrónicos. Ninguna de las pacientes presenta una historia familiar o personal de sarcoma. Tampoco en ningún caso se ha recibido irradiación pélvica previa.

La mayoría de las pacientes son multiparas, el número medio de hijos es de 4,5 (rango 1-13). Todas las pacientes están sintomáticas al diagnóstico, siendo el síntoma más frecuente el sangrado genital anómalo (95,3%). El Ca125 se encuentra elevado en el 32,6% con una mediana de 80,8 ng/ml (rango 38,8-546,4). El 71,4% de las pacientes con elevación del Ca125 tienen enfermedad avanzada al diagnóstico en comparación con tan sólo el 33,3% de aquellas pacientes con el marcador normal ($p = NS$).

La mayoría de las pacientes con TMMM son diagnosticadas, previo al tratamiento, de enfermedad maligna (90,7%). La cirugía constituye el tratamiento principal, en el 79% de los casos (34/43). El procedimiento realizado en todas las pacientes es histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral. Se practica evaluación ganglionar en el 26,5% (9/34) encontrándose afectación metastásica en el 22,2% (2/9). En el 21% de las pacientes (9/43) sólo se aplican medidas paliativas.

En el 34,9% la enfermedad se encuentra en estadio I (15/43), estadio II en el 16,3% (7/43), estadio III en el 34,9%

Tabla 1 Características clínicas de las pacientes con TMMM

Características	TMMM (n = 43)
<i>Edad media (rango)</i>	69 (36-90)
<i>AF oncológicos</i>	39,5% (17/43)
<i>AP oncológicos</i>	14% (6/43)
<i>Tabaquismo</i>	11,6% (5/43)
<i>Paridad (≥ 1)</i>	81,4% (35/43)
<i>Menopausia</i>	97,7% (42/43)
<i>Sintomatología</i>	
Sangrado genital	95,3% (41/43)
Dolor abdominal	4,7% (2/43)
<i>Índice de masa corporal (rango)</i>	32 (20-57)
<i>Ca 125</i>	
Normal	41,8% (18/43)
Elevado	32,6% (14/43)
No realizado	25,6% (11/43)
<i>Diagnóstico pretratamiento</i>	
Sarcoma	65,1% (28/43)
Adenocarcinoma	25,6% (11/43)
Tumoración anexial	4,7% (2/43)
Leiomioma	2,3% (1/43)
Pólipo	2,3% (1/43)
<i>Tratamiento inicial</i>	
Cirugía	79% (34/43)
Paliativo	21% (9/43)
<i>Evaluación ganglionar</i>	
No realizada	73,5% (25/34)
Realizada	26,5% (9/34)
<i>Omentectomía</i>	
No realizada	55,9% (19/34)
Realizada	44,1% (15/34)
<i>Tratamiento adyuvante</i>	
No	41,8% (18/43)
Radioterapia	55,8% (24/43)
Hormonoterapia	2,4% (1/43)
<i>Respuesta al tratamiento</i>	
Completa	60,4% (26/43)
Progresión	39,6% (17/43)
Recidivas	42,3% (11/26)

AF = antecedentes familiares, AP = antecedentes personales, TMMM = tumor mülleriano mixto maligno.

Tabla 2 Características anatomopatológicas de pacientes con TMMM

Características anatomopatológicas	TMMM (n = 43)
<i>Tamaño medio tumoral (cm) (rango)</i>	8,3 (0,8-21)
<i>Citología peritoneal</i>	
Negativa	50% (17/34)
Positiva	26,5% (9/34)
Desconocida	23,5% (8/34)
<i>Infiltración miometrial</i>	
No	5,9% (2/34)
< 50%	44,1% (15/34)
$\geq 50%$	50% (17/34)
<i>Invasión linfovascular</i>	
Negativa	23,5% (8/34)
Positiva	61,8% (21/34)
Desconocida	14,7% (5/34)
<i>Homólogo</i>	37,2% (16/43)
<i>Heterólogo</i>	37,2% (16/43)
<i>Desconocido</i>	25,6% (11/43)
<i>Metástasis ganglionares</i>	22,2% (2/9)
<i>Estadio</i>	
I	34,9% (15/43)
II	16,3% (7/43)
III	34,9% (15/43)
IV	9,3% (4/43)
Desconocido	4,6% (2/43)

TMMM = tumor mülleriano mixto maligno.

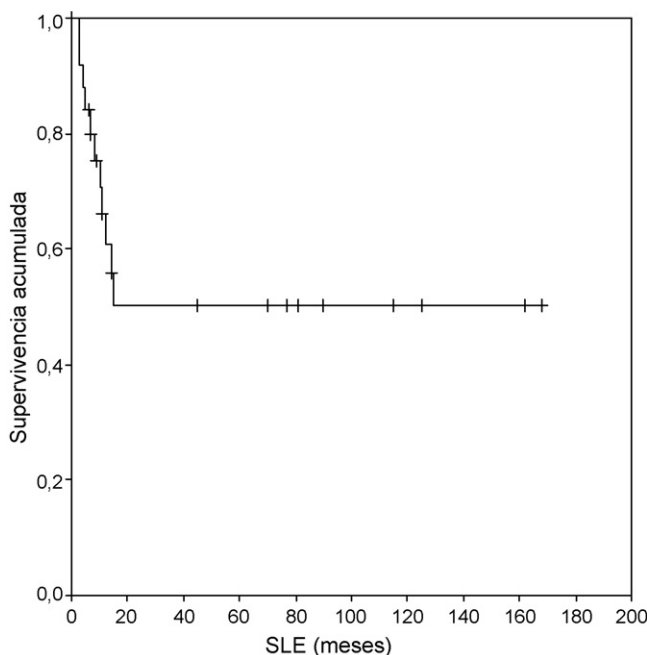


Figura 1 SLE para los TMMM.

(15/43) y estadio IV en el 9,3% (4/43). El estudio anatomopatológico revela un tamaño tumoral medio de 8,3 cm (rango 0,8-22); citología peritoneal positiva en el 26,5% (9/34); invasión linfocelular en el 61,8% (21/34) e infiltración miometrial en el 94,1% (32/34). Las características anatomopatológicas de estas pacientes están reflejadas en la tabla 2.

Se administra tratamiento adyuvante al 58,2% (25/43). En el 96% de los casos (24/25) el tratamiento empleado es radioterapia, que corresponde en todos los casos a radioterapia pélvica externa a dosis de 50 Gy. Se alcanza una respuesta completa en el 60,4% (26/43). La enfermedad es progresiva en el 39,6% (17/43). La SLE a 2, 5 y 10 años es del 50% con una mediana de 15 meses (IC 95% 6-32) (fig. 1). La tasa de recurrencia es del 42,3% con un tiempo medio de recidiva de 8,4 meses (rango 3-15). Los lugares más frecuentes de recidiva son intraabdominal, en el 45% (5/11), y pulmonar en el 36,4% (4/11). El tratamiento de la recidiva

es en el 72,7% (8/11) paliativo dada la rápida evolución de la enfermedad. Se administra tratamiento quimioterápico al 27,3% (3/11) (tabla 3).

La supervivencia total es idéntica a 2, 5 y 10 años, del 26%, con una mediana de 7 meses (IC 95% 1-44) (fig. 2). En el análisis univariante el estadio, la invasión linfocelular, el tamaño tumoral y la radioterapia pélvica adyuvante son factores pronósticos para los TMMM. En el análisis multivariante, el estadio, la invasión linfocelular y la radioterapia adyuvante son factores pronósticos independientes (tablas 4 y 5).

Discusión

Los TMMM uterinos son tumores relativamente raros, durante 17 años de revisión sólo se han identificado 43 casos en nuestra institución. La mayoría de las series publicadas en los últimos años presentan pocos casos, equiparable a nuestra serie (tabla 6)¹⁴⁻²³.

La edad media de estas pacientes es avanzada, similar a la descrita en la literatura, con edades que oscilan entre 64-67,6 años^{14-16,19-22}. Denschlag et al., en una revisión de sarcomas uterinos, describe un porcentaje elevado de pacientes con antecedentes familiares oncológicos (38,3%) pero sin claro dominante de ninguna patología, de forma similar a nuestros datos²⁴. Existen estudios que asocian la radioterapia y la aparición del TMMM, no obstante en nuestra serie no existe ningún caso de tratamiento previo al diagnóstico^{14,20}. Hay autores que incluso describen el período medio para la aparición del tumor tras la radioterapia en 14 años (intervalo 1-43)²⁰.

El sangrado genital anómalo constituye el síntoma de presentación más frecuente^{18,19}. Los TMMM son tumores voluminosos que afectan principalmente la cavidad endometrial, por ello presentan frecuentemente sangrado genital y son accesibles a muestreo endometrial. Además son tumores voluminosos, Carrister et al. en una de las series más extensas, de 300 pacientes, publica un tamaño tumoral medio de 8,9 cm (2,5-20,3) similar a nuestros datos²⁰. En nuestra serie se identifica una importante correlación entre el Ca125 y enfermedad extrauterina. Por lo tanto, la evaluación del Ca125 parece ser una herramienta útil en la valoración inicial de las pacientes con sospecha de TMMM. Huang et al. en un

Tabla 3 Pacientes diagnosticadas de TMMM que recidivan tras tratamiento inicial

Caso	Año	Edad	Estadio	Tratamiento inicial	Diagnóstico recidiva	Localización recidiva	Tratamiento recidiva	Exitus	ST (meses)
1	1.990	74	I	CX	Exploración física	Cúpula vaginal	PL	Sí	7
2	1.990	68	II	CX+RT	Imagen	Pulmón	PL	Sí	6
3	1.992	66	I	CX+RT	Imagen	Ganglionar paraaórtica	PL	Sí	15
4	1.996	62	I	CX+RT	Sintomatología	Ganglionar paraaórtica + masa gástrica	PL	Sí	14
5	1.997	70	III	CX+RT	Imagen	Pulmón	PL	Sí	20
6	1.999	77	I	CX	Imagen	Pulmón	PL	Sí	4
7	2.000	71	III	CX+RT	↑ Ca125	Ganglionar paraaórtica	PL	Sí	17
8	2.001	64	I	CX+RT	↑ Ca125	Pulmón	QT	Sí	24
9	2.002	68	III	CX+RT	Imagen	Cúpula vaginal	QT	No	70
10	2.004	69	I	CX+RT	Sintomatología	Páncreas	PL	Sí	3
11	2.004	70	II	CX+RT	Sintomatología	Ganglionar paraaórtica	QT	No	46

CX = cirugía, PL = paliativo, RT = radioterapia, ST = supervivencia total, QT = quimioterapia.

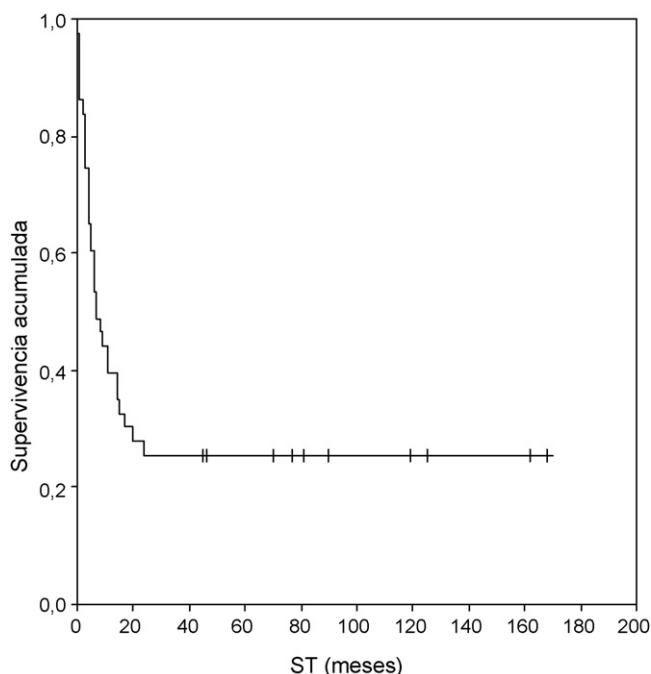


Figura 2 ST para los TMMM.

reciente estudio encuentra que la elevación preoperatoria del Ca125 en pacientes con TMMM se correlaciona significativamente con la invasión miometrial profunda y con la enfermedad extrauterina²⁴.

La cirugía se considera el tratamiento más efectivo en los sarcomas uterinos. La histerectomía total y la salpingo-ooforectomía bilateral representa el tratamiento estándar^{10,12}. En los TMMM se recomienda realizar un estadiaje quirúrgico que incluya lavado peritoneal, omentectomía, biopsias peritoneales y, cuando necesario, debulking tumoral^{10,12}.

Tabla 4 Análisis univariante para ST de los TMMM

	CR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad <60 vs ≥60	1,5	5,2	31,7	0,4
Tabaquismo	1,3	0,46	3,8	0,6
Paridad	0,5	0,2	1,1	0,1
Menopausia	0,15	0,02	1,2	0,07
IMC ≥30 vs <30	1,1	0,5	2,4	0,7
Linfadenectomía	0,5	0,2	1,5	0,2
Infiltración miometrial	1,9	0,2	14,5	0,5
ILV	12	1,5	91,2	0,01
Heterólogo vs homólogo	1,7	0,7	4	0,2
Citología peritoneal	1,6	0,6	4,3	0,3
Tamaño tumoral >5 vs <5 cm	4,8	1,1	20,7	0,03
Estadio II vs I	3,8	1,2	11,6	0,01
Estadio III vs I	3	1,2	7,8	0,01
Estadio IV vs I	7,1	1,9	26,9	0,004
Radioterapia adyuvante	0,08	0,03	0,22	0,0001

CR = coeficiente de regresión, IMC = índice de masa corporal, ILV = invasión linfocelular, ST = supervivencia total, TMMM = tumor mülleriano mixto maligno.

Tabla 5 Análisis multivariante para ST de los TMMM

	CR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad <60 vs ≥60	0,24	0,02	3,27	0,28
ILV	20,01	1,6	252	0,02
Tamaño tumoral >5 vs <5 cm	1,51	0,28	8,18	0,63
Estadio II vs I	7,27	1,48	35,69	0,015
III vs I	1,23	0,39	3,89	0,72
IV vs I	1,54	0,25	9,69	0,64
Radioterapia adyuvante	0,12	0,03	0,52	0,04

CR = coeficiente de regresión, ILV = invasión linfocelular, ST = supervivencia total, TMMM = tumor mülleriano mixto maligno.

La linfadenectomía sin embargo, es controvertida. En pacientes con TMMM localizado la linfadenectomía pélvica y paraaórtica parece estar indicada por la alta incidencia de metástasis ganglionares ocultas que potencialmente permitiría proporcionar a las pacientes un beneficio terapéutico. En nuestra serie se ha identificado el 22,2% de enfermedad ganglionar, otras series han informado incidencias entre 15-28%^{12,20}. No obstante, en nuestro análisis uni y multivariante la linfadenectomía no mejora la supervivencia. Otros estudios tampoco han encontrado diferencias significativas^{24,25}.

Histológicamente, los TMMM son neoplasias que muestran datos anatomopatológicos desfavorables. Son tumores que, según nuestros datos, muestran en su mayoría infiltración miometrial, tienen un alto porcentaje de invasión linfocelular y se encuentran, en casi la mitad de los casos, en estadios avanzados. En el análisis univariante se ha demostrado que el tamaño tumoral, la invasión linfocelular y el estadio son factores pronósticos, aunque el tamaño tumoral y los estadios avanzados no son factores pronósticos independientes. Varios autores han investigado los factores clinicopatológicos que afectan el pronóstico de los TMMM^{14,15,26}. Estos factores incluyen estadio, paridad, edad, componente heterólogo, tipo histológico y grado del componente carcinomatoso, infiltración miometrial e invasión linfocelular. En general, el único factor relacionado de forma independiente con el pronóstico de la enfermedad es el estadio. En cuanto al resto de los parámetros los resultados son contradictorios.

Tabla 6 Series publicadas en los últimos años de TMMM

Autor	Año	País	n	ST 5 años
Iwasa et al ¹⁴	1.998	Japón	25	36,4%
Yamada et al ¹⁵	2.000	E.E.U.U.	116	-
Krivak et al ¹⁶	2.001	E.E.U.U.	33	22%
Bodner-Adler et al ¹⁷	2.001	Austria	19	43%
Le T ¹⁸	2.001		32	38%
Inthasorn et al ¹⁹	2.002	Australia	37	-
Callister et al ²⁰	2.004	E.E.U.U.	300	31%
Villena-Heinsen et al ²¹	2.006	Alemania	21	11,1%
Jonson et al ²²	2.006	E.E.U.U.	87	30%
Wu et al ²³	2.008	Taiwan	45	36,5%

- = no informado, n = número de pacientes, ST = supervivencia total, TMMM = tumor mülleriano mixto maligno.

Durante los últimos años se ha debatido el papel de la radioterapia en el tratamiento adyuvante de los TMMM. Se han publicado varios estudios con resultados discordantes aunque en general muestran un mejor control local de la enfermedad sin que se traslade en una mejora de la supervivencia global^{18,27,28}. En nuestro estudio hemos demostrado, en el análisis uni y multivariante, que la radioterapia pélvica adyuvante mejora significativamente la supervivencia de nuestras pacientes. El papel de la quimioterapia es de valor incierto en los TMMM. En nuestro centro tenemos una experiencia limitada. Sin embargo, teniendo en cuenta la alta tasa de recidivas, que en la mayoría de los casos se localizan fuera de la pelvis, el tratamiento quimioterápico adyuvante es una opción inicialmente atractiva. En el estudio fase III GOG 150 con 206 pacientes con TMMM estadios I-IV, no se encuentran diferencias significativas en la tasa de recurrencia o en la supervivencia total entre aquellas pacientes tratadas con terapia de combinación cisplatino-fosfamida y aquellas tratadas con radioterapia abdominal total. Sin embargo, la tasa de recidiva en los primeros 5 años es el 21% inferior en las pacientes tratadas con quimioterapia (HR 0,789; IC 95% 0,5-1,17; $p = 0,2$) y la tasa de mortalidad es el 29% inferior en el grupo de quimioterapia, rozando esta última diferencia la significación estadística (HR 0,7; IC 95% 0,4-1,04; $p = 0,08$)²⁹. El tratamiento con paclitaxel-carboplatino es empleado frecuentemente en el tratamiento adyuvante del TMMM en estadio precoz, en los estadios avanzados y en las recurrencias a pesar de la falta de ensayos clínicos fase III. Existen pequeños estudios que han demostrado tasas de respuesta importantes en pacientes con estadios avanzados^{30,31}. Recientemente se ha publicado un estudio de 49 pacientes con TMMM que compara un grupo de pacientes tratadas en adyuvancia con quimioterapia de combinación basada en platino +/- radioterapia y un segundo grupo sólo tratado con radioterapia. Los resultados que obtienen son equiparables al estudio GOG 150, la supervivencia total a los 3 años en el primer grupo es del 66% en comparación con el 34% en el grupo tratado exclusivamente con radioterapia (HR 2,02 (0,77-5,33); $p = 0,14$)³². Por lo tanto, según la evidencia científica actual, parece razonable el empleo en el tratamiento adyuvante del TMMM de la quimioterapia de combinación con platino.

Los resultados de este estudio confirman el mal pronóstico de las pacientes con TMMM. Las cifras de supervivencia total en nuestra serie, se mantienen idénticas a los 2, 5 y 10 años, es decir las pacientes que superan los dos años tras el diagnóstico sobreviven a la enfermedad. Este resultado es consistente con las tasas de supervivencia publicadas por otras instituciones, que varían entre el 6-43%, pero la mayoría se encuentran alrededor del 30-35%¹⁴⁻²³. Quizás más desconcertante que el pronóstico pobre de estas pacientes, es la no mejoría de la supervivencia en los últimos años a pesar del cambio en las estrategias terapéuticas. Este hecho sugiere que la resección quirúrgica continua siendo la modalidad de tratamiento principal en las pacientes con TMMM.

Las conclusiones de este estudio muestran que los TMMM son tumores extremadamente agresivos, cuyo pronóstico está determinado principalmente por el estadio clínico y la invasión linfovascular. Los TMMM son tumores de comportamiento clinicopatológico similar a los carcinomas de endometrio de alto grado diferenciándose notoriamente de los otros sarcomas uterinos. Son necesarios estudios prospectivos que ayuden a determinar el tratamiento óptimo de los

TMMM pero hasta que se obtengan estos resultados y dado que hemos demostrado que la radioterapia adyuvante mejora significativamente la supervivencia, parece razonable el tratamiento adyuvante con quimioterapia de combinación basada en platino y radioterapia pélvica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76:399–402.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors, editors In: Pathology and genetic of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press. 2003.
3. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F, Rochefordiere A, et al. Uterine sarcomas: The Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol.* 1999;72:232–7.
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. Livi L, Paiar F, Shah N, Blake P, Villanucci A, Amunni G, et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 1;57:1366–73.
6. Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, et al. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol.* 1997;67:70–5.
7. Iwasa Y, Haga H, Konishi I, Kobashi Y, Higuchi K, Katsuyama E, et al. Prognostic factors in uterine carcinosarcoma: a clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer.* 1998;82:512–9.
8. Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, et al. Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2006;100:561–4.
9. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumors: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol.* 2002;55:321–5.
10. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij. Gynaecological sarcomas. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:492–6.
11. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, Fetter B, Askin FB, Liao SY, et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1990;9:1–19.
12. Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;65:129–42.
13. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Annual report of the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 2006;6.
14. Iwasa Y, Haga H, Konishi I, Kobashi Y, Higuchi K, Katsuyama E, et al. Prognostic Factors in Uterine Carcinosarcoma. A Clinicopathologic Study of 25 Patients. *Cancer.* 1998;82:512–9.
15. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic Variables and Adjuvant Therapy as Predictors of Recurrence and Survival for Patients with Surgically Evaluated Carcinosarcoma of the Uterus. *Cancer.* 2000;88:2782–6.
16. Krivak TC, Seidman JD, McBroom JW, MacKoul PJ, Aye LM, Rose GS. Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecol Oncol.* 2001;83:89–94.
17. Bodner-Adler B, Bodnek K, Obermair A, Czerwenka K, Petru E, Leodolter S, et al. Prognostic parameters in carcinosarcomas of the uterus: a clinic-pathologic study. *Anticancer Res.* 2001;21:3069–74.

18. Le T. Adjuvant pelvic radiotherapy for uterine carcinosarcoma in a high risk population. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:282–5.
19. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Müllerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:348–53.
20. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors and treatment outcome. *Int J Radiation Oncol Biol.* 2004;58:786–96.
21. Villena-Heinsen C, Diesing D, Fischer D, Griesinger G, Maas N, Diedrich K, et al. Carcinosarcomas-a retrospective analysis of 21 patients. *Anticancer Res.* 2006;26:4817–23.
22. Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, et al. Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. *Gynecologic Oncology.* 2006;100:561–4.
23. Wu TI, Hsu KH, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Tsai CS, et al. Prognostic factors and adjuvant therapy in uterine carcinosarcoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:483–8.
24. Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, Gunter MJ, Sukumvanich P, Goldberg GL, et al. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007;107:513–7.
25. Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Goui S, Collin F, Fraise J, et al. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *EJSO.* 2005;31:434–42.
26. Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol.* 2008;111:74–81.
27. Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL. The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 1997;65:493–8.
28. Dusenbery KE, Potish RA, Argenta PA, Judson PL. On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. *Am J Clin Oncol.* 2005 Jun;28:295–300.
29. Wolfson A, Brady M, Rocereto T, Mannel R, Lee YC, Futoran R. A gynecologic oncology group randomized trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as postsurgical therapy in stage I–IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2007;107:177–85.
30. Toyoshima M, Akahira J, Matsunga G, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, et al. Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2004;94:774–8.
31. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Xiros N, Sykiotis C, Papachristodoulou A, et al. Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: clinical experience of a single institution. *Gynecol Oncol.* 2008;110:299–303.
32. Makker V, Abu-Rustum NR, Alektiar KM, Aghajanian CA, Zhou Q, Iasonos A, et al. A retrospective assessment of outcomes of chemotherapy-based versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I-IV uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2008;111:249–54.