

## SARCOMAS UTERINOS

### Uterine Sarcomas

Luis De León Zaragoza, Efraín A. Medina Villaseñor, Rogelio Martínez Macías, Jorge Armando Pérez Castro, Citlali Pasillas Bravo, Alfonso Torres Lobatón, Edgar Román Bassaure.

#### Definición

Los Sarcomas Uterinos son un grupo de neoplasias malignas, que se originan en los tejidos de origen embriológico mesenquimal en el útero, es decir: el estroma del endometrio, el músculo liso y tejido conectivo o de sostén en el miometrio.

Todos estos tumores, comparten además de su localización en el útero, un comportamiento clínico agresivo, con alta tendencia a la recurrencia y mal pronóstico.

#### Epidemiología

Esta clase de tumores son poco frecuentes, se estima que comprenden solo el 1% del cáncer ginecológico; y 4 a 9% de los tumores malignos del útero. Su incidencia tiene una tasa de 0.5 a 3.3 casos/100000 mujeres /año.

#### Etiología

Las mutaciones genéticas en las células de los tejidos mesenquimales del útero, son la causa del desarrollo de estas neoplasias, se tiene caracterizadas deleciones específicas en los brazos largos del cromosoma 10 y 13 (10q21.3 y 13q14.2 – 14.3), que se relacionan con el desarrollo de leiomiomas uterinos, donde se transcriben genes supresores de tumor como PTEN, p53, p16 y RB1.

Así también, la translocación entre los cromosomas 7 y 17 (t7; 17) (p15; q21), que condiciona la fusión de los genes que codifican proteínas para reparación del DNA, llamados “Dedos de Zinc” (JAZF1 y SUZ12), que a su vez están relacionados con el desarrollo de Sarcomas del estroma endometrial.

Sin embargo, muchas otras alteraciones genéticas y los mecanismos que las producen, son poco conocidos en el mecanismo de carcinogénesis de los sarcomas uterinos.

Como factores de riesgo identificados, el antecedente de tratamiento previo con Radioterapia a pelvis, es el factor de riesgo que con mayor frecuencia se documenta en los pacientes con esta clase de tumores, generalmente 10 años después del tratamiento mencionado. Otros factores aparentemente relacionados son la terapia hormonal, principalmente con tamoxifeno, la obesidad y la raza negra, sin embargo, su rol específico no es claro.

## **Histología**

Histológicamente, los Sarcomas uterinos primero fueron clasificados en: Carcinosarcoma o Tumor Mülleriano Mixto Maligno, (40% casos de sarcomas uterinos), Leiomiomasarcoma (40%), Sarcoma del estroma endometrial (10-15%), y Sarcomas indiferenciados (5-10%).(Figura 7.1 , Figura 7.2).

A partir del año 2009, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité de la Unión Americana en Cáncer (AJCC), han reclasificado al carcinosarcoma como una variante poco diferenciada del Cáncer de Endometrio (Figura 7.3, Figura 7.4). Sin embargo, por lo reciente de esta nueva asignación, la información científica relacionada con los tumores mesenquimales malignos de útero, e incluso la Clasificación Histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2003, aún incluyen a esta neoplasia como parte del grupo de Sarcomas Uterinos.

Las características histológicas que definen a estas neoplasias, por morfología microscópica son: Pleomorfismo celular marcado, atipia nuclear severa, necrosis, y alto índice mitótico (generalmente mayor a 15 figuras de mitosis /10 campos de alto poder). (Figura 7.5 a Figura 7.7). Todos estos aspectos condicionan el desarrollo de tumores agresivos, generalmente con extensión macroscópica extrauterina y alto índice de metástasis hematógenas (Figura 7.8).

Es importante mencionar, que los diferentes tipos histológicos de sarcomas uterinos, expresan en superficie celular tumoral, marcadores específicos que se detectan mediante estudios de inmunohistoquímica.

Leiomiomas, generalmente expresan: Desmina, Actina de músculo liso, h – Caldesmina, HDCA8 (Expresados por células de músculo liso), otros son CD10, Ki-67 (Marcadores de proliferación celular), y Receptores de estrógenos y progesterona (estos últimos en 40% de los casos).

Sarcomas del estroma endometrial, expresan un perfil similar de marcadores a los previamente descritos, y adicionalmente  $\beta$ -Catenina.

Los Sarcomas indiferenciados, expresan generalmente receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y no expresan receptores hormonales en su superficie.

A pesar de la gran cantidad de pruebas histológicas mencionadas, en ocasiones es extremadamente difícil emitir un diagnóstico preciso, por lo cual en ciertos casos, es necesario realizar técnicas de biología molecular para identificar las mutaciones genéticas específicas, que caractericen a este grupo de neoplasias malignas.

### Características clínicas

La presentación clínica de esta clase de tumores, se observa generalmente en mujeres mayores de 40 años, principalmente postmenopáusicas. Los signos clínicos más comúnmente registrados son: Sangrado transvaginal (56%), masa pélvica de crecimiento rápido (54%), y dolor pélvico (22%).

Adicionalmente, una tercera parte de las pacientes presentará signos clínicos sugerentes de extensión tumoral extrauterina, como son: tumoración ovárica, hemorragia de tubo digestivo, y metástasis pulmonares o hepáticas.

Es importante mencionar que hasta un 15% de las pacientes se encuentra asintomáticas, identificando la presencia de tumoración uterina como hallazgo incidental en estudios de imagen indicados por otra enfermedad. En forma menos común (5%), el cuadro clínico de presentación debuta como un hemoperitoneo por ruptura tumoral hacia la cavidad abdominal.

## Diagnóstico

Los estudios de laboratorio para el diagnóstico de Sarcomas uterinos son de utilidad limitada, ya que no existen Marcadores tumorales específicos para esta clase de lesiones. La principal aplicación de estos estudios, se encuentra en el estudio de las condiciones generales de la pacientes, es decir alteraciones en Biometría hemática secundarias a anemia (Sangrado transvaginal), elevación de azoados en sangre de relación postrenal (Compresión de uréteres o vejiga urinaria por tumoración uterina), o presencia de alteración en pruebas de funcionamiento hepático (metástasis hepáticas).

Los estudios de gabinete que pueden indicarse a una paciente con sospecha diagnóstica de este grupo de tumores son:

- Ultrasonido pélvico, (Sensibilidad 96%, Especificidad 85%), estudio inicial en la mayoría de los casos, útil para la evaluación del tumor primario e hígado en busca de metástasis (Figura 7.9-7.12). De encontrar una tumoración uterina sospechosa de malignidad (Lesión de bordes irregulares, con extensión fuera del útero, de ecogenicidad heterogénea y reforzamiento vascular con aplicación de Doppler), se solicita en siguiente instancia:
- Tomografía Axial Computada Abdomen y Pelvis, (Sensibilidad 98%, Especificidad 90%), estudio útil para evaluar extensión local y regional de la lesión, que permite tomar decisiones de tratamiento en función de la relación de tumoración con órganos adyacentes, metástasis ganglionares y hepáticas.(Fig. 7.13, Figura 7.14).
- Resonancia Magnética Nuclear (Sensibilidad 99%, Especificidad 92%), indicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hipersensibilidad a medio de contraste yodado que se utiliza en la Tomografía. Es superior para evaluar los tejidos blandos / vasculares, y la relación de la tumoración con los órganos adyacentes (Criterios dudosos de resecabilidad), sobre todo en las secuencias T2 (Figura 7.15).
- Tomografía con emisión de positrones o PET-CT, (Sensibilidad 98%, especificidad 77%), estudio con beneficio en el estudio de pacientes con sospecha de recurrencia tumoral en pelvis o a distancia, en que los otros estudios de imagen o biopsias, no son concluyentes.

El medio de contraste utilizado es el 5-FDG, y los valores de  $SUV_{max}$  superiores a 2.5 se consideran secundarios a actividad tumoral (Figura 7.16).

- Debido a que un porcentaje significativo de pacientes se presenta con sangrado transvaginal (56%), siempre que sea posible, debe realizar un biopsia de endometrio por curetaje, procedimiento que su vez proporcionará un diagnóstico histopatológico específico.

### Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial a considerar es el de Leiomiomatosis uterina (Figura 7.17-Figura 7.18), estimando que aproximadamente 0.5% de las histerectomías indicadas por este último diagnóstico, darán un reporte histopatológico definitivo de Sarcoma uterino.

Asimismo, es relativamente común la invasión ovárica por esta clase de tumores malignos, principalmente en los sarcomas del estroma endometrial. Por ello, si se identifican elementos neoplásicos malignos del estroma endometrial en un tumor ovárico, es muy importante para el área de Patología, la revisión exhaustiva del útero para descartar que la lesión tenga su origen de un sarcoma uterino.

Las pacientes que debutan clínicamente con metástasis pulmonares o hepáticas, deben ser sometidas a estudios que consideren tumores malignos en otros órganos que se comportan de manera similar (Cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer ovárico y melanoma, entre otros).

### Estadificación

En los Sarcomas uterinos, la Estadificación y por ende el establecimiento del pronóstico de la paciente, se establece al momento de realizar la Cirugía inicial, o bien, si el caso no es llevado a tratamiento quirúrgico, se basa en los estudios de imagen y se asigna antes de iniciar tratamiento con radioterapia o quimioterapia.

Se utiliza la Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para asignar la etapa clínica, vigente a partir del año 2009 (Tabla 7.1).

**Tabla 7.1.**

**Estadificación Leiomiomas y Sarcomas del estroma endometrial, FIGO 2009.**

ETAPA	DEFINICION
I	Tumor limitado al útero
IA	Tumor de 5cm o menor en su diámetro mayor
IB	Tumor de 5cm o más en su diámetro mayor
II	Tumor que se extiende más allá del útero, sin salir de la pelvis
IIA	Tumor que involucra anexos (Ovarios y/o tubas uterinas)
IIB	Tumor que involucra otros órganos pélvicos
III	Tumor que infiltra tejidos u órganos intra abdominales
IIIA	Un solo sitio / órgano afectado
IIIB	Más de 1 sitio / órgano afectado
IIIC	Metástasis a Ganglios linfáticos
IV	Enfermedad metastásica
IVA	Infiltración de recto o vejiga urinaria
IVB	Metástasis a distancia (pulmonar, óseo, etc.)

**Observaciones:**

No se ha desarrollado una clasificación para estadificar el Sarcoma poco diferenciado del útero. El Carcinosarcoma uterino, ya no forma parte del grupo de los Sarcomas uterinos, y se debe estadificar de acuerdo a la Clasificación de Cáncer de Endometrio.

**Tratamiento**

Siempre que las condiciones clínicas de la paciente (estado funcional ó comorbilidades asociadas), y la extensión local-regional de la tumoración lo permitan, (Ausencia de criterios de irreseabilidad: Invasión de raíz de mesenterio, columna vertebral o múltiples metástasis hepáticas), el tratamiento inicial debe ser quirúrgico. El procedimiento consiste en realizar una Laparotomía exploradora y seguido a esto realizar una Histerectomía Extrafascial, si la paciente es premenopáusica y no existe afectación macroscópica de los ovarios (EC I), se pueden conservar los mismos, ya que en series recientes, se ha establecido que conservar los ovarios, no afecta la sobrevida global de las pacientes, es importante recalcar que este subgrupo de pacientes representa la minoría de los casos. Respecto a la indicación de la Linfadenectomia regional de rutina (pélvica

o para aórtica), en general no se considera indicada, pues se considera que los sarcomas uterinos tienen bajo potencial metastásico ganglionar (6 al 10%), por lo cual, sólo se reserva en casos de afección ganglionar evidente durante la cirugía. Otros focos de enfermedad metastásica intra abdominal, deben ser resecaos siempre que la relación riesgo –beneficio del caso lo permita.

Posterior a la Cirugía, las estrategias de tratamiento adyuvante son poco claras, debido a la rareza de esta clase de tumores, y su alta tendencia a la recurrencia. En general, es recomendable utilizar Hormonoterapia (Tamoxifeno, inhibidores de aromatasa o medroxiprogesterona), siempre que el tumor exprese receptores de estrógenos y progesterona. La Radioterapia se indica en Sarcomas del Estroma Endometrial a partir de la Etapa clínica II y en los Leiomiomas en cualquier etapa clínica. La Quimioterapia se considera como Adyuvancia únicamente en los leiomiomas de cualquier etapa clínica, y el esquema de tratamiento debe contener el fármaco Doxorubicina, que es el más activo en esta clase de tumores. La combinación de Gemcitabina y Docetaxel también ha mostrado efectividad. El tratamiento en la Etapa clínica IVB es en base a Quimioterapia + radioterapia paliativos. La terapia blanco en base a antiangiogénicos o inhibidores de m-TOR, aún se encuentran en fase de estudio, y no son tratamiento estándar en esta clase de neoplasias malignas.

### Complicaciones

Las complicaciones descritas en Sarcomas uterinos, son por efectos del tumor (Insuficiencia renal o intestinal por compresión o infiltración, insuficiencia cardíaca por anemia severa, o bien, insuficiencia hepática o respiratoria por metástasis hematógenas), ante lo cual es necesaria recalcar la importancia del tratamiento quirúrgico, cuyo objetivo es la remoción de toda enfermedad visible, como pilar de tratamiento en los tumores malignos de ésta índole. Las complicaciones descritas por el tratamiento son las mismas que se describen en los rubros de toxicidad por Radioterapia o Quimioterapia.

### Pronóstico

El pronóstico de las pacientes con Sarcomas uterinos es malo en general, con un alto índice de recurrencia (50 al 70%), generalmente a distancia

(pulmonar) o en cúpula vaginal. El leiomiomasarcoma y el sarcoma indiferenciado son las variantes más agresivas, con sobrevida a 5 años posterior al tratamiento de apenas 50% en EC I, 25% en EC II y 0% en EC III y IV. Los Sarcomas del Estroma endometrial muestran un curso clínico más indolente con sobrevida a 5 años de 95% en ECI, 50% en ECII y menor al 10% en ECIII y IV.

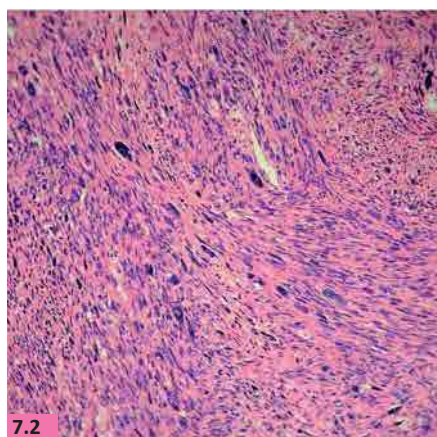
### **Escrutinio**

La detección temprana no está descrita en esta clase de tumores, debido a su baja incidencia.



## Lecturas recomendadas

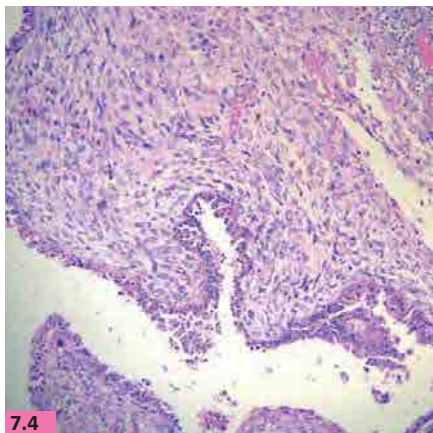
1. D'Angelo EM, Prat JM. Uterine sarcomas: A review. *Gynecologic Oncology* 2010; 116: 131 – 139.
2. Nam JH, Park JY. Update on treatment of uterine sarcomas. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22: 36-42.
3. Amant FR, Coosemans AN, Debiec-Richter MA, Timmerman RI, Vergote IG. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncology* 2009; 10: 1188-98
4. Tavassoli FA, Devilee P Eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of breast and female genital organs. IARC Press. Lyon 2003
5. Greer BE, et al. Uterine neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2011
6. Edge ST, et al. Corpus uteri Chapter 36. En: *AJCC Cancer Staging Manual* 7<sup>th</sup> Ed. Springer 2010 p. 403-18.
7. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO Staging of uterine sarcomas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 104: 179.
8. Zagouri FL, et al. Treatment of early uterine sarcomas: Disentangling adjuvant modalities. *World Journal of Surgical Oncology* 2009; 7: 38-48
9. Inhem M, Mahner S, Jänicke F, Schwarz J. Current treatment options in uterine endometrial stromal sarcoma: Case report and review of literature. *International Journal in Gynecologic Cancer* 2007; 17: 957-63.



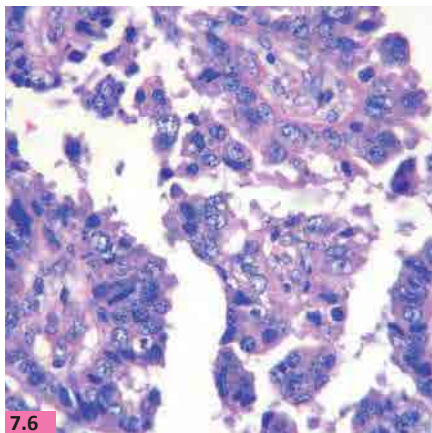
**Figura 7.1. Leiomiomasarcoma.** Tumor que afecta gran parte del cuerpo uterino, de contorno mal definido, con extensas zonas de necrosis y hemorragia.

**Figura 7.2. Leiomiomasarcoma.** Neoplasia muy celular, conserva el patrón fascicular y está constituida por células con gran pleomorfismo. (H-E).

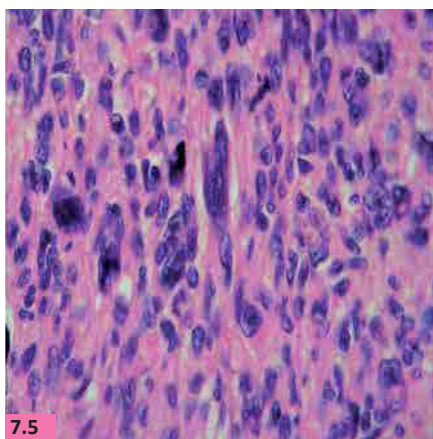
**Figura 7.3. Carcinosarcoma (tumor mixto maligno).** Masa polipoide que afecta hasta el canal endocervical, muestra aspecto cerebroide y áreas de necrosis. A nivel del fondo se observa infiltración total del miometrio.



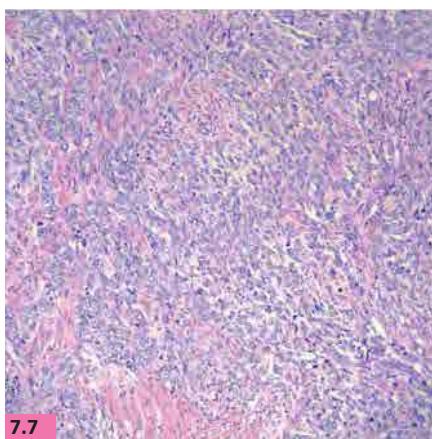
7.4



7.6



7.5



7.7

**Figura 7.4. Carcinosarcoma.**

La neoplasia está constituida por un componente epitelial maligno (adenocarcinoma) y un componente mesenquimatoso maligno (sarcoma). (H-E).

**Figura 7.5. Leiomyosarcoma.**

Las células muestran gran atipia, se observan núcleos pleomórficos, fusiformes y epitelioides. (H-E).

**Figura 7.6. Carcinosarcoma.**

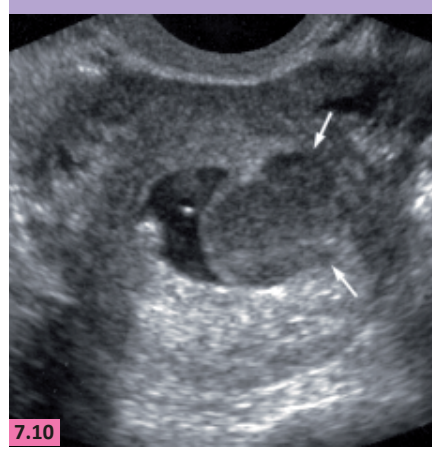
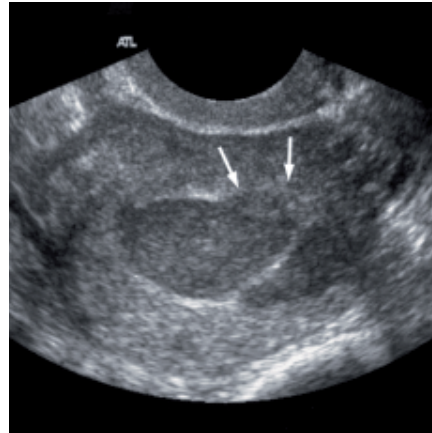
El componente epitelial lo constituyen papilas bordeadas por células columnares que muestran núcleos con atipia intensa. (H-E).

**Figura 7.7. Carcinosarcoma.**

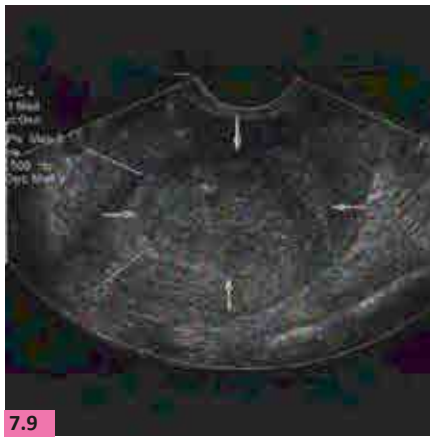
Células mesenquimatosas con atipia intensa y figuras de mitosis. (H-E).



7.8



7.10

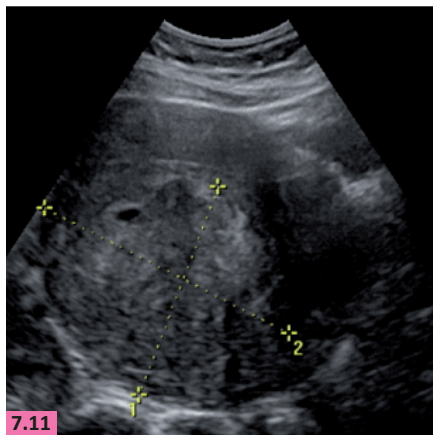


7.9

**Figura 7.8. Metástasis pulmonares,** por Sarcoma del estroma endometrial, Tele de tórax.

**Figura 7.9. Sarcoma del estroma endometrial.** Ultrasonido pélvico que muestra una masa intramural.

**Figura 7.10. Ultrasonido que muestra una masa polipoide** que protruye del miometrio hacia la cavidad endometrial. Sarcoma del estroma endometrial.



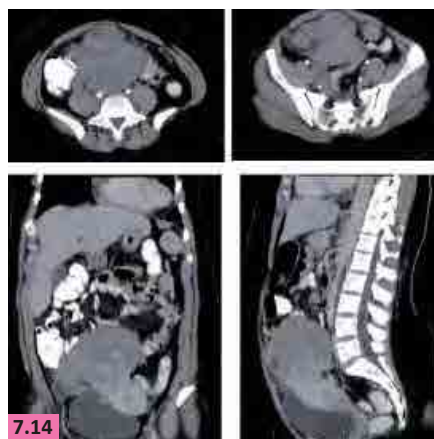
7.11



7.12



7.13



7.14

**Figura 7.11. Ultrasonido Leiomiosarcoma uterino**, asociado a múltiples miomas.

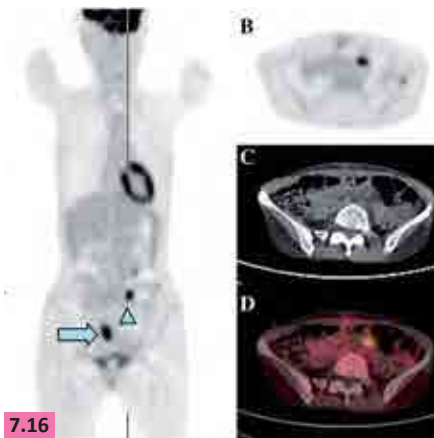
**Figura 7.12. Ultrasonido leiomiosarcoma uterino.**

**Figura 7.13. Tomografía computada,** masa predominantemente sólida, diámetro mayor 18cm, sin calcificaciones, homogénea, leiomiosarcoma uterino.

**Figura 7.14. Tomografía computada abdomen pelvis,** leiomiosarcoma uterino.

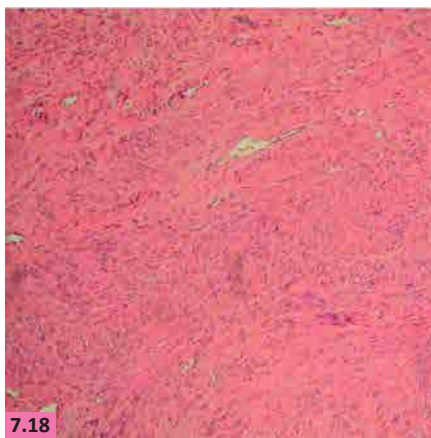


7.15



**Figura 7. 15. Resonancia magnética,** corte sagital. Sarcoma uterino de alto grado.

**Figura 7.16. PET/CT Scan,** muestra recurrencia de sarcoma uterino en pelvis y mesenterio.



**Figura 7.17. Leiomiomas.** Múltiples tumores en el espesor del miometrio y en la serosa del cuerpo uterino.

**Figura 7.18. Leiomioma.** Tumor constituido por células fusiformes dispuestas en un patrón fascicular. (H-E).