

TESIS DOCTORAL

**"FACTORES DE PRONÓSTICO EN LOS
TUMORES UTERINOS
CON PATRÓN SARCOMATOSO"**

ÁNGELES ROVIROSA CASINO

**Departamento de Medicina
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona
2003**

A José María
A mis padres

AGRADECIMIENTOS.

La elaboración de un manuscrito tipo tesis doctoral es el resultado de un sostenido trabajo a lo largo de muchos años, en los cuales se tiene que tener el convencimiento y el deseo de querer llevar a término lo que desde un inicio se empezó. Para mí, la presente tesis además de ser un trabajo de investigación científica, supone el resultado del trabajo continuo y sistemático unido a los azares y vivencias durante su realización. Confluyen esfuerzos propios y ajenos, amistades y sentimientos. Y además, su resultado final ha dependido desde mucho antes de su inicio, de lo que hemos sido y tenido a lo largo de nuestra vida. Intentaré resumir lo que difícilmente lo es, como son los lazos creados a lo largo de los años con aquellas personas cuya ayuda directa o indirecta a dado el fruto de la presente tesis.

Al **Profesor Albert Biete, director de la presente tesis**, y mi jefe de servicio. Por su ayuda, guía continuada y corrección sistemática del presente texto. Por todo el tiempo que ha dedicado al presente estudio y por el esfuerzo que ha efectuado revisando con prontitud todo lo que yo le daba. Por su comprensión, paciencia y estímulo continuado durante diez años de trabajo conjunto. Por conocer y creer en lo que yo podía dar de mí profesionalmente. Por desarrollar cariño a la presente tesis.

Al **Profesor Carlos Ascaso**, amigo y **co-director de la presente tesis**, por su ayuda desinteresada, nobleza de espíritu y amistad. De él he aprendido conceptos de estadística y he admirado su perfil profesional y humano. Trabajador infatigable en el más puro espíritu de "la ciencia por la ciencia", nunca ha tenido un "no", y su lema ha sido "como podemos hacerlo, solucionarlo y mejorarlo". Gracias por tu apoyo sistemático, tu esfuerzo y por los cinco años de trabajo estadístico continuado en la presente tesis y en otros muchos trabajos.

A **Rosa Abellana**, por ser como es, ese dulce espíritu que con su dedicación paciente, profesional y continuada ha permitido obtener los presentes resultados estadísticos y otros muchos estudios.

A **Jaume Ordi**, mi querido anatomopatólogo, sin el que este trabajo no hubiera llegado a buen término. Su participación en el presente estudio ha consistido en efectuar la revisión anatomopatológica de todos los casos para que los resultados fueran fiables. Por ayudarme en todo lo que le he pedido a pesar de abusar de su tiempo.

A todos aquellos que de un modo u otro han sido elementos básicos para que pudiera realizarse el presente manuscrito, como los ginecólogos que participan en el **Comité de Oncología Ginecológica del Hospital Clínic**, como el Profesor Xavier Iglesias, el Profesor José

Antonio Lejarcegui, el Profesor Lluís Puig-Tintoré, el Doctor Jaume Pahisa, el Doctor Aureli Torné, el Doctor Jaume Ordí, el Doctor Manuel Márquez, la Doctora Begoña Mellado y el Doctor Rafael Molina. Todos ellos han contribuido con su trabajo del día a día en el tratamiento de estas pacientes, y sin ellos no habría podido efectuarse el presente estudio.

A **mis maestros**, por haberme dado lo que había en ellos y por haberme ayudado y formado profesionalmente. Aquí tengo que detenerme brevemente para darles mi más profundo agradecimiento. Cada uno de ellos sembró en mí diferentes aspectos que recordaré toda mi vida. Especialmente gracias, en mi época de estudiante, al Profesor Jesús González-Merlo, y en mi época de residente y especialista joven, a: Gemma Acebedo, Manuel Fernández Calero, Ramón Bodi, Alain Gerbaulet, Hugo Marsiglia y Albert Biete.

Agradezco a **José María, mi esposo**, mi amigo y compañero de aventuras, su ayuda paciente, su apoyo, su comprensión y su infinito amor. Por compartir la mitad de mi vida del maravilloso modo en que lo ha hecho. Por su delicadeza, inteligencia, carácter y espíritu. Por permanecer conmigo en la tierra y seguirme al horizonte, donde confluyen el sol, el aire y el agua.

A **mis padres**, que han estado junto a mí de modo incondicional, por haberme dado la vida, por amarme como me han amado, por haberme dado todo lo que me ha permitido llegar donde he llegado. Por tantos años de esfuerzos, preocupaciones y entrega. Por luchar, vibrar y reír conmigo.

A **mi hermano Jaume**, compañero de juegos y disquisiciones de toda mi vida; a **Bea Armenteros**, mi querida hermana adoptiva, que apareció en una nebulosa; a **Rosario** mi abuelita de algodón.

A **Gemma Acebedo**, mi segunda madre, quien creó, moldeó y agrandó mi espíritu profesional con su estímulo, ayuda y afecto continuo. Por su profesionalidad e ilusión mantenida a lo largo de los años, que me ha servido de ejemplo. Por tantas y tantas cosas vividas en la encrucijada de espacio y tiempo que nos ha tocado vivir conjuntamente. Por su humanidad, filosofía de la vida y altruismo.

A **mis amigos**, a quienes no voy a mencionar, pero que saben quiénes son, y por todo lo que hemos pasado juntos.

A **mis compañeros de trabajo en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínic** por compartir diez años de mi vida y por todo lo que he aprendido de cada uno de ellos.

Al **Hospital Clínic i Universitari de Barcelona**, lugar en el que trabajo desde hace diez años, que me ha permitido desarrollar el presente estudio.

A **las secretarias de la UAB** por su dedicación y prontitud en la gestión de la presentación de esta tesis.

Finalmente, considero que la participación de todas estas personas y profesionales ha sido esencial en el desarrollo del presente trabajo de investigación, del que guardo la esperanza que contribuya a un mejor conocimiento y tratamiento de las pacientes con tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

ÍNDICE DE MATERIAS.

1- INTRODUCCIÓN	1
1.1- CONSIDERACIONES GENERALES	2
1.1.1- CLASIFICACION Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES UTERINOS CON PATRON SARCOMATOSO	6
1.1.2- CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS	8
1.1.2.1- Sarcomas del estroma endometrial	8
1.1.2.2- Leiomiomas	10
1.1.2.3- Adenosarcomas	12
1.1.2.4- Carcinosarcomas	14
1.2- TRATAMIENTO	17
1.2.1- Radioterapia	20
1.2.2- Quimioterapia	26
1.2.3- Tratamiento hormonal	30
1.3- FACTORES DE PRONÓSTICO	31
1.3.1- Consideraciones generales	32
1.3.2- Influencia de los factores de pronóstico	35
1.3.2.1- Estadío	35
1.3.2.2- Edad	35
1.3.2.3- Tipo histológico	36
1.3.2.4- Afectación peritoneal, citología peritoneal positiva, metástasis ováricas y metástasis ganglionares	37
1.3.2.5- Enfermedad residual o márgenes de resección afectos después de la cirugía	39
1.3.2.6- Índice mitótico e invasión miometrial	41
1.3.2.7- Necrosis y uni/multicentricidad	41
1.3.2.8- Tamaño tumoral	41
1.3.2.9- Invasión del espacio vascular y linfático	42
1.3.2.10- Factores de pronóstico moleculares	44
1.4- RESUMEN	47
2- HIPÓTESIS	49
2.1- OBJETIVO GENERAL	50
2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51

3- MATERIAL Y MÉTODOS	52
3.1- PACIENTES Y TRATAMIENTO	53
3.2- ESTADIFICACIÓN Y ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO	59
3.3- ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICOS ENTRE LOS TUMORES UTERINOS CON PATRON SARCOMATOSO Y LOS CÁNCERES DE CÉRVIX Y CUERPO UTERINO	66
3.4- MÉTODO ESTADÍSTICO	68
 4- RESULTADOS	 70
4.1- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO	72
4.2- RESULTADOS DE LAS SUPERVIVENCIAS	75
4.2.1- Supervivencia global total y supervivencia global específica	76
4.2.2- Supervivencia libre de enfermedad	79
4.2.3- Supervivencia libre de recidiva local	81
4.2.4- Supervivencia libre de metástasis	83
4.2.5- Patrón de comportamiento de los tipos histológicos adenosarcoma y sarcoma del estroma endometrial	87
4.3- IMPACTO DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO	88
4.3.1- Análisis bivalente	89
4.3.2- Análisis multivariado	95
4.3.2.1- Estadios I y II	95
4.3.2.2- Estadios III-IV.....	103
4.4- ESTUDIO DEL IMPACTO DE LA RADIOTERAPIA	107
4.5- ESTUDIO COMPARATIVO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO ENTRE LOS TUMORES UTERINOS CON PATRÓN SARCOMATOSO Y LOS CÁNCERES DE CÉRVIX Y CUERPO UTERINO	122
4.5.1- Cáncer de cérvix	123
4.5.2- Cáncer de cuerpo uterino	126
4.5.3- Tumores uterinos con patrón sarcomatoso	129
4.5.4- Aproximación a la evaluación de consenso de la literatura en los factores pronósticos en el cáncer	

de cérvix, cáncer de cuerpo uterino y sarcomas uterinos	132
4.5.4.1- Estudio de la tasa de citación	133
4.5.4.2- Estudio de la ratio de impacto	139
5- DISCUSIÓN	147
6- CONCLUSIONES	167
7- BIBLIOGRAFÍA	171

INDICE DE FIGURAS

FIGURA	TÍTULO	PÁGINA
1.	Supervivencia global total.	77
2.	Supervivencia global específica.	77
3.	Supervivencia global específica en función del estadio.	78
4.	Supervivencia libre de enfermedad.	80
5.	Supervivencia libre de enfermedad en función del estadio.	80
6.	Supervivencia libre de recidiva local.	82
7.	Supervivencia libre de recidiva local en función del estadio.	82
8.	Supervivencia libre de metástasis.	85
9.	Supervivencia libre de metástasis en función del estadio.	85
10.	Curvas de supervivencia global específica en función de la presencia de invasión vasculolinfática (estadios I-II).	99
11.	Curvas de supervivencia global para los estadios I y II en función del factor pronóstico tamaño tumoral.	99
12.	Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función de la presencia de invasión miometrial mayor al 50% (estadios I-II).	100
13.	Curvas de supervivencia libre de recidiva local en función del grado de invasión miometrial (estadios I y II).	102
14.	Curvas de supervivencia libre metástasis en función del factor pronóstico invasión vasculolinfática (estadios I y II).	102
15.	Gráficas de supervivencia global en los estadios avanzados en función del tipo histológico.	105
16.	Factores de pronóstico en el cáncer de cérvix.	125
17.	Factores de pronóstico en el cáncer de endometrio	128
18.	Factores de pronóstico en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.	131
19.	Tasa de citación de cada factor de pronóstico en la literatura.	136

INDICE DE TABLAS

TABLA	TÍTULO	PÁGINA
1.	Clasificación histológica de la OMS de las neoplasias uterinas con patrón sarcomatoso.	7
2.	Impacto de la radioterapia en los sarcomas uterinos.	24-25
3.	Impacto de la quimioterapia en los sarcomas uterinos.	29
4.	Influencia de los factores de pronóstico en los diferentes estudios.	34
5.	Tratamiento de las 60 pacientes.	55
6.	Radioterapia postoperatoria.	56
7.	Braquiterapia postoperatoria.	57
8.	Esquema de la radioterapia	58
9.	Clasificación de la FIGO para el cáncer de cuerpo uterino	61
10.	Estadificación de las pacientes en el presente estudio.	62
11.	Tipos histológicos.	63
12.	Componente carcinomatoso del carcinosarcoma.	64
13.	Factores de pronóstico anatomopatológicos revisados en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.	65
14.	Características anatomopatológicas de las pacientes en función del estadio.	74
15.	Localizaciones metastáticas.	84
16.	Supervivencias de la serie a los 2, 5 y 10 años.	86
16.1.	Evolución de las supervivencias.	86
16.2.	Supervivencias desglosadas por estadios	86
17.	Resultados de la estadística bivariante de los diferentes factores de pronóstico con influencia en la supervivencia global.	90
18.	Resultados de la estadística bivariante de los diferentes factores de pronóstico con influencia en la supervivencia libre de enfermedad.	91

TABLA	TÍTULO	PÁGINA
19.	Resultados de la estadística bivariante de los diferentes factores de pronóstico con influencia en la supervivencia libre de recidiva local.	92
20.	Resultados de la estadística bivariante de los diferentes factores de pronóstico con influencia en la supervivencia libre de metástasis.	93
21.	Factores de pronóstico significativos en el análisis bivariante.	94
22.	Resultados del análisis multivariado de la evaluación de la influencia de los factores de pronóstico en las diferentes supervivencias, estratificando a las pacientes por estadios.	96
22.1.	Supervivencia global específica.	96
22.2.	Supervivencia libre de enfermedad.	97
22.3.	Supervivencia libre de recidiva local.	97
22.4.	Supervivencia libre de metástasis.	98
23.	Tabla de contingencia estadio/invasión vasculolinfática.	106
24.	Distribución de los factores de pronóstico en función de haber recibido o no radioterapia.	113
25.	Análisis descriptivo detallado de los diferentes factores de los diferentes factores de pronóstico en función de que las pacientes hayan recibido o no irradiación	114
25.1.	Estadio.	114
25.2.	Histología.	114
25.3.	Índice mitótico.	115
25.4.	Necrosis.	115
25.5.	Unicéntrico/multicéntrico.	116
25.6.	Invasión miometrial.	116
25.7.	Invasión vasculolinfática.	117
25.8.	Tamaño tumoral.	117
26.	Tabla descriptiva del estado vivo/muerto en función del tamaño tumoral y de haber recibido radioterapia.	118
27.	Tabla descriptiva del número de pacientes que recibieron o no radioterapia en función del tamaño tumoral, estatus de la paciente y estadio.	119
28.	Tabla descriptiva del número de pacientes con tamaño tumoral inferior o igual a 8 centímetros, que recibieron o no radioterapia en función del estatus de la paciente y el tipo histológico.	120

TABLA	TÍTULO	PÁGINA
29.	Tabla descriptiva del número de pacientes con tamaño tumoral superior a 8 centímetros, que recibieron o no radioterapia, en función del estatus de la paciente y el tipo histológico.	121
30.	Tasa de citación de los factores de pronóstico en la literatura.	134
30.1.	Cáncer de cérvix.	134
30.2.	Cáncer de cuerpo uterino (endometrio).	134
30.3.	Sarcomas uterinos.	135
31.	Agrupación de los factores de pronóstico en función de su tasa de citación.	137
32.	Ratio de impacto por factores de pronóstico (sí versus no).	141
32.1.	Histología.	141
32.2.	Tamaño del tumor.	141
32.3.	Grado histológico.	141
32.4.	Invasión vasculolinfática.	142
32.5.	Invasión miometrial.	142
33.	Clasificación de los factores de pronóstico en función del valor de la ratio de impacto en el cáncer de cérvix, cáncer de endometrio y los sarcomas uterinos.	143
34.	Perfiles de los factores de pronóstico en los tres tipos de tumor.	146

A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing a dense population of cells with prominent nuclei. The nuclei are stained dark purple, while the cytoplasm and extracellular matrix are stained pink. The cells are arranged in a somewhat disorganized pattern, suggesting a neoplastic process. A white rectangular box with a black border is centered on the image, containing the text "1. INTRODUCCIÓN".

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Los tumores uterinos con patrón histológico sarcomatoso son un grupo heterogéneo de neoplasias constituidas por diferentes tipos histológicos, que en conjunto representan entre el 1 y el 3% de las neoplasias ginecológicas y del 3 al 7% de las neoplasias de útero (1). Según un estudio realizado en Estados Unidos por el National Cancer Institute entre los años 1973 y 1981, su incidencia anual fue del 1.71/100.000 (2). Sin embargo, esta incidencia es variable: en países como Israel, se convierte en la cuarta neoplasia ginecológica en frecuencia y se ha descrito una mayor incidencia en mujeres de raza negra (3,4).

Los principales subtipos histológicos, por orden decreciente de frecuencia, son los carcinosarcomas (50%), leiomiomas (30%), los sarcomas del estroma endometrial (10%), los adenosarcomas (8%) y otros subtipos mucho más raros (2%)(5).

Posiblemente, son los cánceres de útero con peor pronóstico, siendo su comportamiento muy agresivo, con una alta incidencia de fallos locales y a distancia a pesar de los tratamientos. Incluso cuando el diagnóstico y la terapéutica se realizan en estadios tempranos, el pronóstico es mucho peor al del adenocarcinoma de endometrio. La supervivencia global de estos tumores varía en función de las series, oscilando entre el 15%-50% a los 5 años; en estadios tempranos están descritas entre un 40%-70% de supervivientes a los 5 años, mientras que para los estadios avanzados estos valores descienden al 0-20% (1-7).

Su rareza, la diversidad histológica con comportamientos diferentes, las pocas series amplias descritas y la falta de homogeneidad de los

tratamientos hacen difícil conocer la mejor opción terapéutica; la mayoría de las observaciones y conclusiones se basan en un número relativamente pequeño de pacientes, lo cual ha contribuido a crear una atmósfera de confusión en lo referente a su pronóstico y tratamiento.

Aunque la cirugía es el tratamiento de elección, su asociación con la radioterapia parece ser el mejor abordaje terapéutico, ya que parece incrementar el control local e incluso la supervivencia en un número no despreciable de series. El papel de la quimioterapia es más controvertido, y aunque algunos estudios indican un aumento en el control local y en la supervivencia, los únicos dos estudios aleatorizados existentes reflejan una disminución de la incidencia de las metástasis a distancia sin un claro impacto en la supervivencia. (3,8-34).

La falta de conclusiones claras en lo que hace referencia a la evolución y mejor opción terapéutica ha hecho que los tumores uterinos con componente sarcomatoso continúen siendo un reto para los oncólogos. Ello ha condicionado que a lo largo de los años se llevaran a cabo diferentes estudios en lo que hace referencia a los factores de pronóstico que puedan condicionar una peor evolución. La detección de aquellas pacientes que van a tener un peor pronóstico podría permitir obtener en ellas un mayor beneficio utilizando opciones terapéuticas más intensas. Sin embargo, la baja incidencia de los sarcomas uterinos ha condicionado que el número de series en la literatura con un número de pacientes amplio sean escasas. La mayoría de ellas tienen una casuística inferior a 100 y el número de estudios con un número de pacientes superior a 150 no supera los 15. En estas series, la evaluación de los resultados en cuanto a supervivencia, control local y factores de pronóstico es difícil, teniendo en cuenta el hecho

de que las pacientes han tenido diferentes tratamientos y los criterios de selección para las diferentes opciones terapéuticas no quedan claros. Además, los factores de pronóstico estudiados no son los mismos. De todos los anteriores, el único aceptado por todos los autores es el estadio; el resto de los factores de pronóstico son valorados de modo heterogéneo, lo cual ha llevado a la ausencia de consenso a lo largo de los años entre los diferentes grupos de investigación (5,7,10,11,17,34-37).

El objetivo general del presente estudio ha sido evaluar de un modo crítico, los factores de pronóstico en el heterogéneo grupo de las neoplasias uterinas con patrón sarcomatoso, su repercusión en la supervivencia, así como intentar definir la mejor opción terapéutica en estos tumores.

1.1.1. CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES UTERINOS CON PATRÓN SARCOMATOSO.

Los tumores mesenquimatosos uterinos constituyen un grupo variado y heterogéneo, dentro del cual se incluyen tumores mesenquimales puros, como el leiomioma y el sarcoma del estroma endometrial y el grupo de tumores denominados müllerianos mixtos, los cuales presentan además de un componente mesenquimal sarcomatoso un componente epitelial. En ocasiones, algunos tumores predominantemente, pero no exclusivamente de éste último grupo, pueden contener tejidos no propios del útero, como músculo estriado, hueso o cartílago. Estos componentes no propios se denominan "heterólogos", para distinguirlos de los componentes "homólogos", constituyentes normales del útero, como el tejido muscular liso o el estroma endometrial. Aunque clásicamente se ha considerado que los tumores müllerianos mixtos se originan en células que conservan la capacidad normal de las células embrionarias müllerianas de dar lugar tanto a células epiteliales como a células mesenquimatosas de forma sincrónica, recientemente algunos autores han propuesto que deben considerarse más bien adenocarcinomas con diferenciación sarcomatosa aberrante. La última clasificación de la OMS tiene en cuenta el diferente origen de los diferentes tipos histológicos (Tabla 1). (38-40).

TABLA 1. CLASIFICACION HISTOLÓGICA DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS UTERINAS CON PATRÓN SARCOMATOSO.

- 1- Leiomiosarcoma
- 2- Sarcoma del estroma endometrial
 - 2.1- Con componente que semeja los tumores ováricos de los cordones sexuales.
 - 2.2- Con glándulas endometrioides.
- 3- Sarcoma uterino indiferenciado.
- 4- Tumores mixtos de la estroma endometrial y del músculo liso.
- 5- Tumores müllerianos mixtos
 - 5.1- Adenosarcoma
 - 5.1.1- Homólogo
 - 5.1.2- Heterólogo
 - 5.2- Carcinofibroma
 - 5.3- Carcinosarcoma
 - 5.1.1- Homólogo
 - 5.1.2- Heterólogo

1.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS

1.1.2.1. SARCOMAS DEL ESTROMA ENDOMETRIAL

Son poco frecuentes, representando el 10-20% de los tumores uterinos malignos. Aparecen en mujeres más jóvenes que el resto de los tipos histológicos, estando la media de edad entre los 40 y 50 años. Se ha descrito un incremento de su frecuencia en mujeres con estímulo estrogénico aumentado y continuo, y también en mujeres con historia previa de irradiación pélvica.

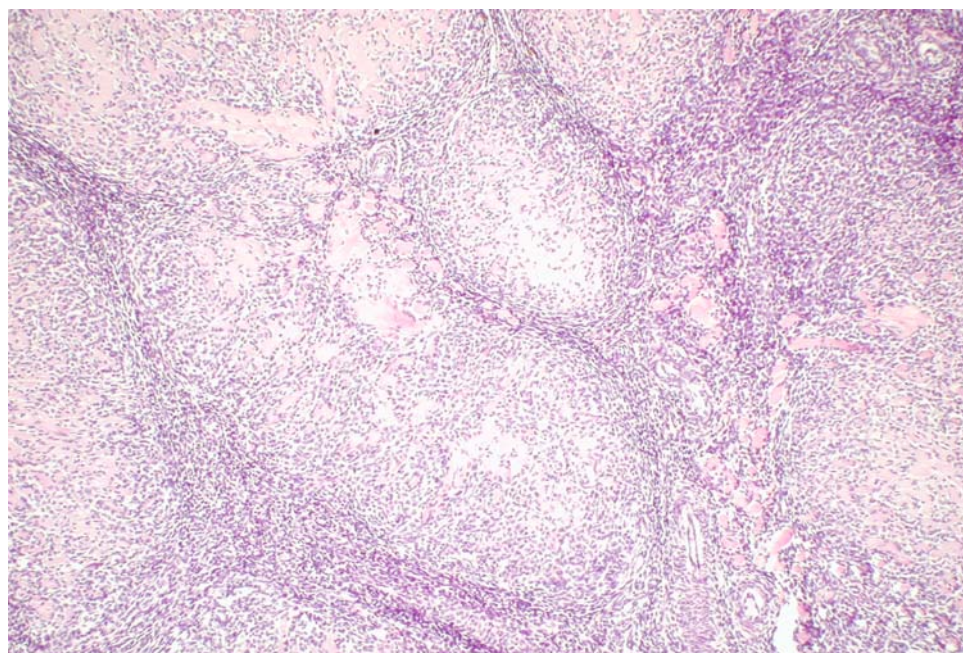
Al igual que en el adenocarcinoma de endometrio, el signo más frecuente en su presentación es la metrorragia. (39-41).

En la imagen 1 se muestra macroscópicamente un sarcoma del estroma endometrial en forma de tumor uterino nodular. La anatomía patológica microscópica (imagen 2) muestra una proliferación densamente celular de elementos fusiformes con abundante colágeno y pequeñas arteriolas

Imagen 1.



Imagen 2.



1.1.2.2. LEIOMIOSARCOMAS.

Conjuntamente con los carcinosarcomas, son los tumores más frecuentes. Algunos autores refieren que constituyen el tipo histológico más frecuente seguido del carcinosarcoma, mientras que otros refieren que este último es el más frecuente. Su incidencia oscila entre el 30% y el 50% en función de las series.

Se ha descrito su origen a partir de la degeneración neoplásica de un leiomioma uterino; sin embargo, este hecho es raro ya que se ha descrito que sólo el 1% de los leiomiomas malignizan.

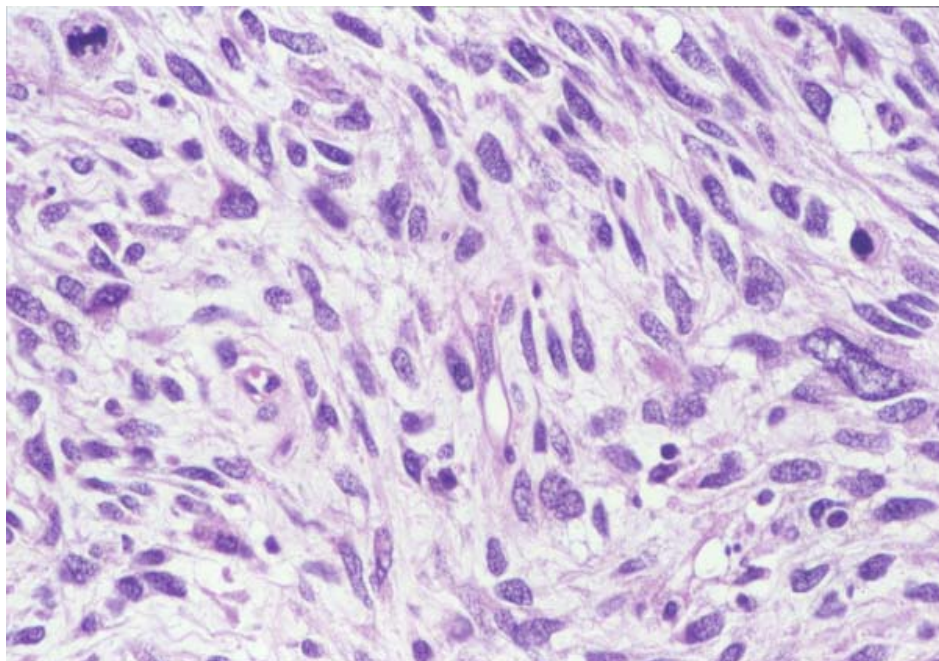
Al igual que en la mayoría de los tumores con componente sarcomatoso, su clínica en el momento del diagnóstico es la misma que en el adenocarcinoma de endometrio, siendo el signo más frecuente la metrorragia, seguido de la presencia de una masa abdominopélvica habitualmente palpable. (39-41).

La imagen 3 muestra un leiomiosarcoma como un nódulo uterino con extensos fenómenos de necrosis. Microscópicamente se aprecia una proliferación fusocelular con signos claros de atipia citológica (imagen 4).

Imagen 3.



Imagen 4.



1.1.2.3. ADENOSARCOMAS

Los adenosarcomas constan de un componente epitelial benigno y de un componente estromal maligno. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, su media se sitúa alrededor de los 57 años. La manifestación clínica más frecuente es la metrorragia y, debido a que suelen ser masas polipoideas y sésiles, con mucha menor frecuencia pueden manifestarse con la aparición de una tumoración a través de la vagina.

Debido a que la mayoría suelen tener un escaso número de mitosis por campo, se han considerado tumores de bajo grado de malignidad. En los casos con un elevado número de mitosis, el pronóstico cambia y presentan con frecuencia recidivas locales y metástasis a distancia. (39-41)

La imagen 5 muestra un adenosarcoma como una lesión polipoide y hemorrágica que ocupa la cavidad endometrial. Asimismo, se aprecia la existencia de un nódulo intramural tipo leiomioma. Microscópicamente esta lesión se manifestó como estructuras glandulares benignas con estroma periglandular hiper celular y atípico (imagen 6).

Imagen 5.

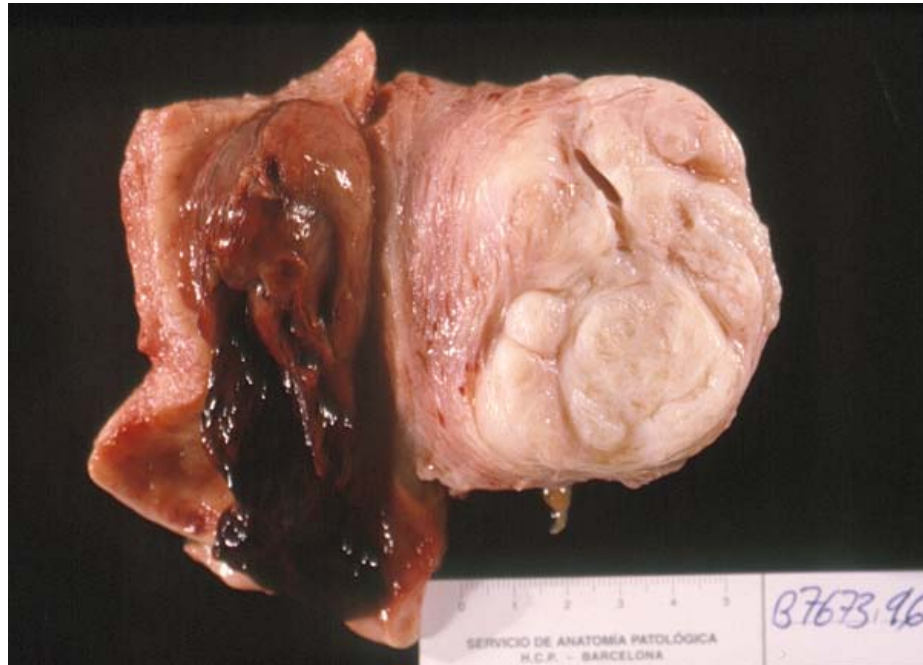
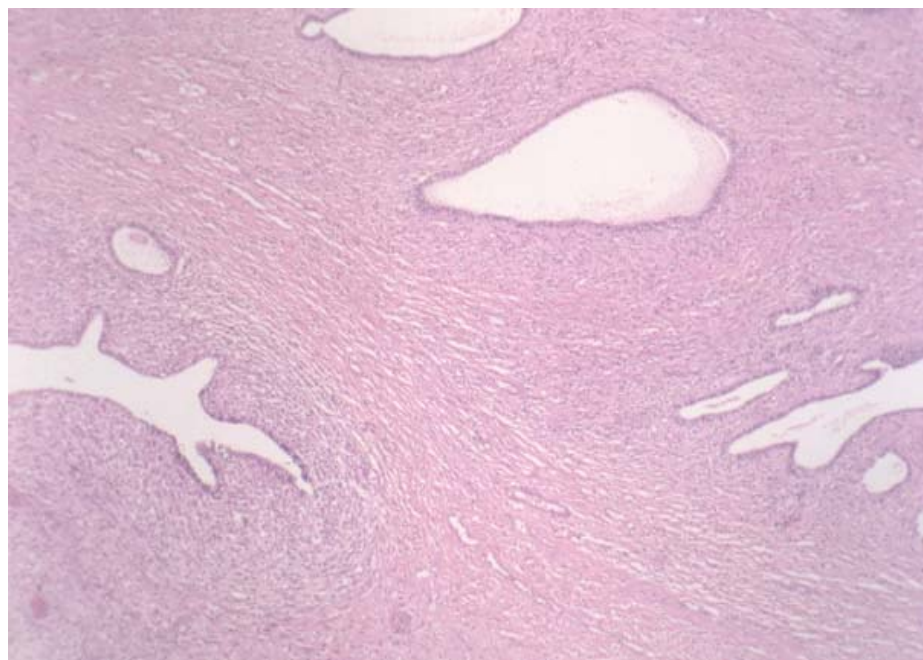


Imagen 6.



1.1.2.4. CARCINOSARCOMAS

Los carcinosarcomas son neoplasias compuestas por elementos epiteliales y estromales en las que los dos componentes son malignos. Se dividen en heterólogos u homólogos en función de que su componente estromal sea propio del útero, como el leiomioma o sarcoma del estroma endometrial (homólogo), o contenga elementos extrauterinos como cartílago, hueso o fibras musculares estriadas entre otras posibilidades (heterólogo).

La mayoría de las mujeres son posmenopáusicas, con una edad media de 65 años, y el signo más frecuente en su presentación, al igual que en el cáncer de endometrio, es la metrorragia.

Se ha descrito la asociación de estos tumores con el antecedente de irradiación pélvica previa, variable en función de los autores (hasta en el 30% de los casos). El riesgo relativo de desarrollar esta neoplasia en pacientes irradiadas se ha evaluado como del 5.38 en comparación con el de las pacientes sin el antecedente de radioterapia. Los carcinosarcomas asociados a irradiación suelen aparecer después de un período de latencia de 10-20 años.

La mayoría de los carcinosarcomas invaden el miometrio y es frecuente la invasión de estructuras vasculares y linfáticas, lo que condiciona una incidencia no despreciable de metástasis ganglionares pélvicas y paraaórticas. La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico para los estadios iniciales se ha descrito del 30%. (39-41).

En la imagen 7 aparece un carcinosarcoma como lesión sobreelevada de superficie granular que ocupa toda la cavidad endometrial. La anatomía patológica microscópica de esta lesión muestra un carcinosarcoma con focos heterólogos de diferenciación condrosarcomatosa (imagen 8).

Imagen 7.

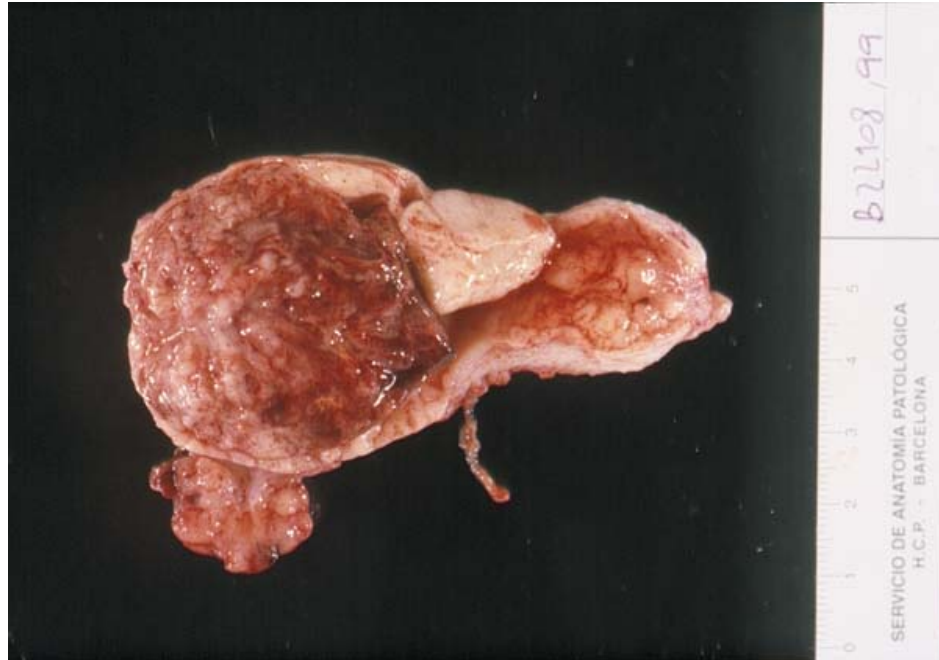
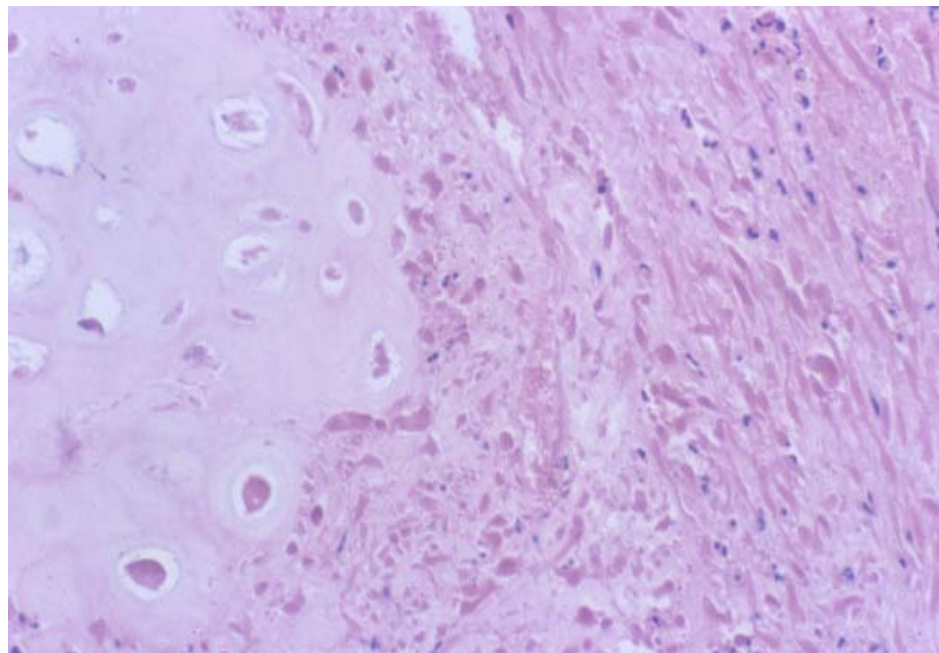


Imagen 8.



1.2. TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso es la cirugía. Ésta debe comprender la histerectomía total con doble anexectomía y la linfadenectomía pélvica. En estos tumores, el estudio ganglionar es importante por el hecho de que permite una estadificación correcta; un 30% de los carcinosarcomas y un 15% de los leiomiomas presentan afectación ganglionar en el momento del diagnóstico. Asimismo, algunos autores recomiendan la práctica de una omentectomía porque se han descrito hasta un 20% de metástasis peritoneales en el diagnóstico. Si no se efectúa una cirugía que permita una estadificación correcta, en el momento de analizar los resultados de una serie, éstos pueden verse distorsionados al incluirse pacientes con estadios avanzados en el grupo de los estadios iniciales (1,3,8,9,11,42-45).

Si bien todos los autores coinciden en que la cirugía es el tratamiento de elección, el papel de otras opciones terapéuticas como la radioterapia y la quimioterapia ha sido controvertido a lo largo de los años. Mientras que unos autores han defendido su eficacia, otros la han desestimado (7,40). Los defensores de la radioterapia consideran que consigue un incremento en el control local, e incluso algunos de ellos, indican que consigue mejorar la supervivencia de las pacientes. En el caso de la quimioterapia, la mayoría de autores refieren solamente una disminución en la incidencia de metástasis a distancia.(7,40)

El análisis de los resultados de los diferentes tratamientos se ve dificultado por el hecho de que las series de la literatura son retrospectivas a lo largo de 20-40 años, y las estrategias terapéuticas que se han efectuado presentan importantes variaciones a lo largo de esos años; se pueden encontrar series en las que las pacientes han recibido solamente tratamiento

con cirugía, cirugía y radioterapia, cirugía y quimioterapia, y también las tres opciones terapéuticas, con diferentes tipos de cirugía, de esquemas de radioterapia y de quimioterapia. Habitualmente, los criterios de inclusión de las pacientes en una u otra actitud terapéutica no quedan reflejados.

El desconocimiento existente se ve incrementado todavía más por el hecho de que las series que analizan los sarcomas uterinos no son amplias.

1.2.1. RADIOTERAPIA

La radioterapia, al igual que en el adenocarcinoma de endometrio, se lleva a cabo mediante la combinación de radioterapia externa y braquiterapia. La radioterapia externa se realiza habitualmente mediante técnica de 4 campos pélvicos conformados dirigidos a tratar el lecho quirúrgico y las áreas de drenaje linfático. Se deben utilizar fotones de alta energía de acelerador lineal. Energías inferiores a 10 MV pueden incrementar la incidencia de complicaciones asociadas al tratamiento. Se administran dosis de 44Gy a 50 Gy con fraccionamientos de 1.8-2 Gy/día, durante 5 semanas. La braquiterapia consiste en la colocación de aplicadores específicos en la cavidad vaginal y uterina para fuentes radioactivas. Ésta va dirigida a proporcionar un complemento de dosis de radiación en un volumen reducido como es la cúpula vaginal. Se administran dosis de 15-25 Gy a 5 mm. de la superficie mucosa vaginal. Mediante la asociación de la braquiterapia se ha descrito una reducción de las recidivas vaginales del 15% al 2%. (46).

Hay autores que realizan el tratamiento con braquiterapia de modo preoperatorio y asocian la radioterapia externa en función de los resultados anatomopatológicos; sin embargo, la mayoría de los autores la indican después de la irradiación externa.(11-18,23-26,46).

En pacientes en que, por presentar enfermedad avanzada o contraindicaciones médico-quirúrgicas, no pueden ser intervenidas quirúrgicamente, el tratamiento se realiza exclusivamente con irradiación. En esta situación, se asocian siempre que sea posible la radioterapia externa y la braquiterapia. Esta última se efectúa mediante aplicadores vaginales y uterinos para tratar los fondos de saco vaginales y el tumor uterino. (46).

Si bien la importancia de asociar la radioterapia a la cirugía está bien establecido en el cáncer de endometrio, no sucede lo mismo en el caso de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso. En estos tumores, la dificultad en llegar a conclusiones claras en las diferentes series de la literatura es debida a varios motivos. La mayoría de las series son retrospectivas, con un número de pacientes insuficiente para llegar a conclusiones claras. Los criterios de inclusión de las pacientes para recibir irradiación no quedan bien definidos en muchos de los estudios, aunque probablemente aquellas pacientes con factores de peor pronóstico son las que han recibido irradiación. Además, se tiene que tener en cuenta que el 30% de las pacientes desarrollarán metástasis a distancia, la mayoría de las cuales suceden en el primer año del diagnóstico, lo cual justifica el que las supervivencias no se vean incrementadas, aunque sí que se refiera un incremento en el control local.(7,44,46)

También se han atribuido diferentes respuestas a la irradiación en función de los diferentes tipos histológicos; así pues, algunos autores consideran que los leiomiomas son tumores radioresistentes (1,16,20,44). Quizás, esa posible ausencia de eficacia con irradiación sea debida al peor pronóstico que se le ha atribuido siempre a este tipo histológico.

En la actualidad, no puede desestimarse el papel de la radioterapia en los sarcomas uterinos debido a que se han descrito desapariciones tumorales solamente con irradiación preoperatoria; como consecuencia, si existe desaparición de tumor, puede deducirse que la radioterapia puede contribuir a incrementar el control local, y esto último tendría que reflejarse en un incremento en la supervivencia. Los incrementos de la anterior son debidos a un mejor control local de la enfermedad al igual que como se ha descrito

en otras localizaciones tumorales como en el cáncer de mama (47). De hecho, hay estudios en la literatura que reflejan en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, además del incremento en el control local, el incremento en las supervivencias al añadir la radioterapia a la cirugía (8,12,13,15,16,48-50). Además, hay una ausencia total de estudios prospectivos publicados que evalúen el papel de la irradiación. En la actualidad, la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ha finalizado la inclusión de pacientes en el estudio 55874, que pretende evaluar el papel de la radioterapia después de la cirugía en sarcomas uterinos en estadios tempranos con alto grado. Probablemente, este estudio podrá contribuir a establecer el papel de la radioterapia de modo parcial en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso; ello es debido a que solamente evalúa como factor pronóstico el tener o no alto grado, y no tiene en cuenta el resto de factores de mal pronóstico, como son la invasión miometrial, el tamaño del tumor y la invasión vasculolinfática. Mientras tanto, tenemos que analizar detenidamente los resultados referidos en la literatura.

La tabla II muestra una selección de aquellos estudios en sarcomas uterinos en los que se evalúa el papel de la radioterapia. Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de los mismos, el criterio de selección de los estudios (Medline desde 1996) ha sido que el número de pacientes que tuvieran las series fuera como mínimo de 50. El número total de series que cumplían este criterio fue de 29.(1,3,6, 8,12-16,18-20,21,23-27,44,48-56).

De la lectura de los resultados de estas series se constata que, de un total de 2906 pacientes entre todos los trabajos, el 41% recibió radioterapia (1198 pacientes). En el 72.4% de las series se refiere un impacto positivo en el control local y en un 27.6% de ellas en la supervivencia (21 series

indican impacto en el control local y 8 en la supervivencia). El incremento en la supervivencia oscila entre un 13% y un 56% en función del estudio. En los que no se constata un aumento en la supervivencia, el 62% (13/21) muestran que la radioterapia incrementa el control local. Por lo tanto, aunque la radioterapia tiene sus defensores y sus detractores, basándonos en los resultados de la literatura no puede negarse en este momento su utilidad no sólo en el control local sino también en la supervivencia.

TABLA 2. IMPACTO DE LA RADIOTERAPIA EN LOS SARCOMAS UTERINOS

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	RDT	IMPACTO EN SUPERV.	IMPACTO EN C.L.	SUPERV. GLOBAL
Disaia y cols. (1973)	101 (CS)	35	+	+	NA
Vontagma y cols. (1976)	104 (E I-II)	34	+	+	53% vs 40%
Salazar y cols. (1978)	73	31	(no en LMS) -	+	48%
Carlos Perez y cols. (1979)	54	17	+	+	52% vs 27%
Mantravadi y cols. (1981)	69	23	-	-	38%
Sorbe y cols. (1983)	87	18	-	+	37%
Schwartz y cols. (1984)	104	36	-	(69% vs 27%) -	38%
George y cols. (1986)	209	102	-	+	E I-II:58%
Wheelock y cols.(1985)	94	15	-	-	E III-IV:35%
Omura y cols. (1985) GOG	156 (E I-II)	28	-	+	22.5%
Kohorn y cols. (1986)	54 (CS)	36	-	+	45%
Kahanpää y cols. (1986)	119	96	-	+	NA
Spanos y cols. (1986)	120	106	-	+	42%
Covens y cols. (1987)	99	15	-	+	38%
Nielsen y cols. (1989)	60	35	-	-	17%
Echt et y cols. (1990)	66	36	-	+	39%
Olah y cols. (1992)	367	113	-	(33% vs 0%) -	25%
Moskovic y cols. (1993)	76	17	+	+	31%
Gadducci y cols. (1996)	126 (LMS)	15	-	-	60% vs 25%
Hoffman y cols. (1996)	54	32	+	+	45%
Sartori y cols. (1996)	118 (CS)	28	-	+	90% vs 34%
Petereit y cols. (1998)	82 (E-I)	45	-	(66% vs 55%) +	34%
Gerszten y cols. (1998)	60 (CS)	29	+	(82% vs 61%) +	NA

**TABLA 2. IMPACTO DE LA RADIOTERAPIA EN LOS SARCOMAS UTERINOS.
(CONTINUACIÓN).**

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	RDT	IMPACTO EN SUPERV.	IMPACTO EN C.L.	SUPERV. GLOBAL
Chauvenic y cols. (1999)	73	37	-	+	45%
Knoke y cols. (1999)	72	61	+	+	58%
Ferre y cols. (1999) GOCO	103	54	+	+	73% vs 37%
Mayerhoffer y cols. (1999)	71 (LMS)	47	-	-	65%
Yamada y cols. (2000)	62 (CS)	20	-	-	E I: 74%
Deniaud y cols. (2001)	73	37	-	+	36%

E: Estadio. CS: Carcinosarcoma. LMS: Leiomiosarcoma. E: Estadio. NA: No analizado. (+): con impacto.
(-): No impacto. Superv.: Supervivencia. RDT: Radioterapia. C.L: Control local.

1.2.2. QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos, habitualmente por vía endovenosa, que tienen acción citotóxica de las células tumorales. Su efecto lo ejercen destruyendo la masa tumoral y también posibles células tumorales circulantes responsables de metástasis a distancia. Su mecanismo de acción consiste principalmente en interferir la síntesis y/o reduplicación de los ácidos nucleicos de las células en división; actúan sobre las células tumorales en fase de síntesis o de mitosis del ciclo celular (57).

Los agentes más activos y utilizados en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso han sido la ciclofosfamida, el cis-platino, la ifosfamida, el DTIC y la doxorrubicina. Se han administrado en forma de monoterapia y asociados entre sí como poliquimioterapia. Con estos fármacos se han descrito entre un 15 y un 30% de respuestas, entre parciales y completas.(11,18,20,21,23,24,40,43,51,52,58-65).

La mayor incidencia de remisiones a la quimioterapia se han referido en los leiomiomas, y con orden decreciente de respuestas clínicas les siguen los carcinosarcomas, los sarcomas del estroma endometrial y los adenosarcomas (40,43,58).

La doxorrubicina es un agente activo en los leiomiomas, mientras que en los carcinosarcomas la combinación de ifosfamida y cis-platino ha sido considerada la asociación más activa. En un estudio llevado a cabo por el GOG (Gynecological Oncology Group) en pacientes con enfermedad avanzada o recidivante, se constató que aunque la ifosfamida

ofrece una mayor supervivencia libre de enfermedad y una tasa de respuestas mas alta, su asociación con cisplatino no aportó beneficios y resultó más tóxica (23). En los sarcomas del estroma endometrial y los adenosarcomas la utilización de quimioterapia ha sido anecdótica, lo cual no permite ninguna conclusión clara en cuanto a su eficacia. (40,58)

La alta incidencia de metástasis y su aparición precoz a lo largo de los primeros meses después del tratamiento ha llevado a algunos autores a considerar los tumores uterinos con patrón sarcomatoso como una enfermedad diseminada desde el momento del diagnóstico. La utilización de la quimioterapia se ve justificada principalmente por esta alta incidencia de metástasis y por el hecho de que algunos autores indican beneficios en el control local y en la supervivencia a pesar de que ningún estudio aleatorizado lo ha demostrado. (23,29,43,66,67)

Los mismos problemas que se encuentran al intentar evaluar la eficacia de la radioterapia, también se encuentran con la quimioterapia. Pero además, se ven todavía más agravados por el hecho de que las series en las que se ha utilizado quimioterapia complementaria tienen todavía un número inferior de pacientes y en la mayoría de los casos se han utilizado diferentes esquemas de quimioterapia. La tabla 3 muestra los estudios con un número de pacientes superior a 50 que han recibido quimioterapia de modo complementario a la cirugía. Solamente hay un estudio aleatorizado que evalúe el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes intervenidas quirúrgicamente e irradiadas; fue llevado a cabo por el GOG (Gynecology Oncology Group) y publicado por Omura y cols en 1985 (23). Ciento cincuenta y seis pacientes con sarcomas uterinos en estadios I-II fueron aleatorizadas a recibir doxorrubicina 60 mg/m^2 por 6 ciclos después de

la cirugía. En este estudio, se constató una disminución de la incidencia de metástasis pulmonares en las pacientes que recibieron quimioterapia, pero que no tuvo impacto en la supervivencia. Doce de 75 (16%) de las pacientes que recibieron adriamicina presentaron metástasis en comparación con 21/71 (29.5%) de las que no la recibieron. Las pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una menor incidencia de recidivas, aunque no fue estadísticamente significativa. Este estudio presenta como crítica el hecho de que las pacientes incluidas fueron muy heterogéneas, algunas recibieron radioterapia y no permitieron evaluar diferencias entre los tipos histológicos.

El "Chocrane review" realizó un metaanálisis de 14 ensayos con 1568 pacientes que recibieron adriamicina. Se constató un incremento en el intervalo libre de recidiva local, intervalo libre de metástasis y de la supervivencia libre de recidiva; sin embargo, no se constató un impacto significativo en la supervivencia global (68).

Aunque el papel de la quimioterapia no está claramente establecido, las evidencias en la literatura sugieren que podría existir cierto beneficio en cuanto a incrementar la supervivencia, mediante un incremento en el control local y disminución de la incidencia de metástasis. Se necesitan estudios prospectivos que tengan en cuenta los factores pronósticos para poder evaluar el papel de la quimioterapia de un modo claro.

TABLA 3. IMPACTO DE LA QUIMIOTERAPIA EN LOS SARCOMAS UTERINOS.

AUTOR	Nº PACIENTES ESTUDIADAS	PQT COMPLEM.	TIPO PQT	IMPACTO SUPERVIV.	SUPERVIV. GLOBAL
Sorbe et al. (1983)	87	17	-	-	30%
George et al. (1985)	209	76	DTIC	↓ Metástasis	E I-II 58% E III-IV 35%
Wheelok et al. (1985)	94	25	-	-	22%
Covens et al. (1985)	74	24	-	-	17%
Omura et al. (1985)	156 (E I-II)	Aleatorizado	ADRX8	-	50%
Spanos et al. (1986)	96 (CS)	GOG	(60mg/m ²)	↓ Metástasis	30%
Nielsen et al. (1989)	60	11	-	-	39%
Chauvenic et al. (1999)	73	24	-	-	30%

Superviv. : Supervivencia. Complem.: Complementaria. CS: Carcinosarcoma.. E: estadio.
GOG: Gynecology Oncology Group.

1.2.3. TRATAMIENTO HORMONAL

La utilización de hormonas en el tratamiento del cáncer de endometrio se basa en la dependencia hormonal de las células tumorales debido a la existencia en ellas de receptores hormonales. En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso también se ha constatado la presencia de receptores hormonales; asimismo, se han descrito la inhibición del crecimiento tumoral y respuestas clínicas al tratamiento con progestágenos en algunos casos con receptores hormonales positivos. Asimismo, hay autores que indican la desaparición de metástasis a distancia en los carcinosarcomas y sarcomas del estroma endometrial. (40,69-75).

El progestágeno más utilizado es el acetato de medroxiprogesterona. Actúa como antiestrogénico, con reducción del número de receptores de estradiol e incrementando la actividad del sistema enzimático que convierte el estradiol en estrona (estrógeno mucho más débil que el estradiol). Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis de DNA, con disminución del número de mitosis celulares y frenando la proliferación celular. Además, la progesterona induce la diferenciación de las células tumorales y favorece su apoptosis o muerte celular.(40,58).

Aunque las series no son lo suficientemente amplias como para instaurar este tratamiento de modo sistemático en estas pacientes, el tratamiento hormonal puede considerarse en aquellos casos con receptores hormonales positivos. Sin embargo, tiene que tenerse en cuenta, que incluso en el cáncer de endometrio el papel del tratamiento hormonal adyuvante a la cirugía todavía no está confirmado y que las respuestas clínicas suceden en menos del 20% de los casos. (58).

1.3. FACTORES DE PRONÓSTICO

1.3.1. CONSIDERACIONES GENERALES.

Aunque la radioterapia y la quimioterapia asociadas a la cirugía se utilizan cada vez con más frecuencia en el tratamiento de los sarcomas uterinos, continúa siendo difícil extraer conclusiones claras sobre cual es el mejor tratamiento. Se puede constatar que a medida que pasan los años varias preguntas permanecen sin respuesta: ¿qué hace a estos tumores tan diferentes al adenocarcinoma de endometrio?, ¿tienen las diferentes variantes histológicas diferente pronóstico?, ¿tiene la radioterapia alguna utilidad en el tratamiento de estos tumores?, ¿cual es el mejor esquema terapéutico en cada caso?. Con la intención de dar respuesta a estas preguntas se han llevado a cabo diferentes estudios destinados a evaluar los factores de pronóstico que pueden influir en la evolución de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

Al igual que al intentar evaluar el papel de los diferentes esquemas terapéuticos, en el momento de analizar el papel de los factores de pronóstico nos encontramos con que hay diferencias entre los diferentes autores en lo que hace referencia a la incidencia y a la relevancia de cada uno de ellos. Los problemas que dificultan una valoración adecuada de los resultados y que explican las discordancias entre los diferentes autores son los siguientes:

- 1) Las series de la literatura que analizan los factores de pronóstico no son muy abundantes y el número de pacientes incluidas suele ser inferior a 100.
- 2) Las series son retrospectivas a lo largo de 20-30 años, lo cual puede causar heterogeneidad en el momento de la evaluación de los resultados.

3) Los estudios histopatológicos pueden haberse realizado por diferentes patólogos con diferentes criterios y utilizando las diferentes clasificaciones que han existido a lo largo de los años. Es por ello que se tiene que dar más valor a aquellas series en las cuales los casos hayan sido revisados por el mismo patólogo, o en su defecto, por diferentes patólogos, pero utilizando los mismos criterios diagnósticos.

4) La mayoría de los autores no estudian todos los factores de pronóstico y suelen encontrarse estudiados sólo dos o tres de ellos (Tabla 4).

En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso se han considerado factores de pronóstico los siguientes: el estadio, el índice mitótico, la invasión miometrial, el tamaño tumoral, la necrosis, la invasión vascular y linfática, la uni/multicentricidad, el estado de los márgenes después de la cirugía, la presencia de metástasis peritoneales o ganglionares, la edad y el tipo histológico.

Si bien todos los autores coinciden en el hecho de que el estadio es el factor pronóstico más importante, no hay consenso en lo que hace referencia a los demás, si bien los más citados después del estadio son la presencia de invasión miometrial y el índice mitótico elevado.(1,9,12-16,18-20-22,42,44,45,50,55,56,76-79)

TABLA 4. INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS

SERIE	NÚMERO PACIENTES	TAMAÑO TUMORAL	G/IM	IVL	INVASIÓN MIOMETRIAL	TIPO HISTOLÓGICO
Vontagma y cols (1976)	104	NA	NA	NA	+	ESS mejor CS=LMS
George y cols. (1986)	209	+	NA	NA	NA	-
Kahanpää y cols. (1986)	96	NA	+	NA	+	SEE mejor CS=LMS
Nielsen y cols. (1989)	60	NA	-	-	+	-
Chiara y cols. (1988)	48	-	-	+	+	CS-Het peor
Olah y cols. (1992)	367	NA	+	NA	NA	CS mejor LMS peor
Major y cols. (1993)	453	+	+	+	+	CS mejor LMS peor
Moskovic y cols. (1993)	76	NA	+	NA	NA	-
Wolfson y cols (1994)	62	NA	+	NA	-	NA
Gadducci y cols. (1996)	126 (LMS)	NA	-	NA	NA	-
Sartori y cols. (1997)	118	NA	-	+	+	-
Arrastia y cols. (1997)	97 (CS)	NA	NA	-	+	Hetero. peor
Gerszten y cols. (1998)	60 (CS)	-	+	-	+	Hetero=Homo
Knocke y cols. (1998)	61	NA	-	NA	NA	-
Chauvenic y cols. (1999)	73	NA	-	NA	-	SEE mejor LMS peor
Ferre y cols. (1999) GOCO	103	-	-	-	-	SEE mejor CS=LMS
Mayerhofer y cols. (1999)	71 (LMS)	NA	+	+	NA	
Pautier y cols. (2000)	147	+	+	NA	NA	SEE mejor LMS peor
Yamada y cols. (2000)	62 (CS)	NA	-	+	+	NA
Deniaud y cols. (2001)	73	NA	+	NA	NA	-

G/IM: grado y/o índice mitótico. IVL: invasión vasculolinfática. SEE: sarcoma del estroma endometrial. CS: carcinosarcoma. CS-Het.: carcinosarcoma Heterólogo. LMS: leiomiomasarcoma. (+): influencia positiva en evolución. (-): no influencia en evolución. NA: no analizado. ®: Relación de la IVL con metástasis.

1.3.2. INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO.

1.3.2.1. ESTADIO.

Es el factor pronóstico por excelencia. Los estadios tempranos presentan supervivencias del 40-70% a los 5 años, mientras que los avanzados presentan supervivencias del 0-15% según de los autores. En las diferentes series de la literatura se constata que la mayoría de las recidivas suceden en los 2 primeros años tras el diagnóstico, y las pacientes fallecen en los 3 primeros años. En el caso de los estadios avanzados, prácticamente todas las pacientes recidivan localmente y desarrollan metástasis a distancia, las más frecuentes en pulmón y hueso. La influencia del estadio, que también existe en el cáncer de endometrio, en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso es más marcada. (1-5,7,9,10-15-22,34,37,42,44,45,50,55,56,74-90)

En un estudio publicado por Rovirosa y cols. en 1998 (91), en 39 pacientes afectas de sarcomas uterinos, se constató que el estadio fue el factor pronóstico más importante. Todas las pacientes con estadios avanzados fallecieron por recidiva local y/o metástasis a distancia. El estadio avanzado influyó en la supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis al efectuar el análisis multivariado.

1.3.2.2. EDAD.

La edad avanzada se ha considerado como un factor de mal pronóstico. Los sarcomas del estroma endometrial, que tienen mejor pronóstico, aparecen en mujeres más jóvenes; sin embargo, este tipo

histológico es demasiado poco frecuente como para concluir una peor evolución en las pacientes de edad más avanzada. Por otra parte, los leiomiomas, que también aparecen en edades más tempranas, parecen tener un peor pronóstico como tipo histológico. Cuando en diferentes estudios se ha tenido en cuenta la influencia de la edad conjuntamente con el tipo histológico y el estadio, no se ha visto que la edad avanzada contribuyese a condicionar una disminución en la supervivencia (13,32,88).

1.3.2.3. TIPO HISTOLÓGICO.

Los adenocarcinomas y sarcomas del estroma endometrial tienen un mejor pronóstico que los carcinosarcomas, y éstos a su vez tienen mejor pronóstico que los leiomiomas (1,17,21,40,42,74). Sin embargo, cuando los adenocarcinomas y sarcomas del estroma endometrial tienen un alto grado histológico también se ha descrito una alta incidencia de recidivas locales y metástasis a distancia (40). En el caso de los carcinosarcomas se ha atribuido al subtipo heterólogo una peor evolución; sin embargo, Silverberg y cols. constataron que lo más importante en cuanto al pronóstico es el componente de carcinoma más que el sarcomatoso. (87)

Las dos series más amplias de la literatura en el estudio de factores de pronóstico son la de Olah y cols.(1) con 367 pacientes y la de Major y cols.(42) con 453 pacientes. En la serie de Olah y cols. hubo 215 leiomiomas y 153 carcinosarcomas. Al efectuar el análisis multivariado, ajustando por la edad, estadio (estadio I) y tipo histológico, se constató que los leiomiomas tenían peor pronóstico que los carcinosarcomas, con una $p=0.013$ y una HR de 1.45 (IC 95% 1.25-1.68). La probabilidad de supervivencia a los 5 años en los leiomiomas fue

del 61% mientras que para los carcinosarcomas fue del 72%. En el estudio de Major y cols., 59 pacientes estaban afectas de un leiomiomasarcoma y 301 de un carcinosarcoma, y tenían estadios I y II; el 71% de los leiomiomasarcomas recidivaron en comparación con el 53% de los carcinosarcomas.

1.3.2.4. AFECTACIÓN PERITONEAL, CITOLÓGÍA PERITONEAL POSITIVA, METÁSTASIS OVÁRICAS Y METÁSTASIS GANGLIONARES.

La afectación ganglionar se ha considerado el segundo factor pronóstico en importancia después del estadio. La afectación ganglionar es frecuente en los sarcomas uterinos. El 45% de los carcinosarcomas presentarán adenopatías positivas en el momento del diagnóstico, mientras que en el caso de los leiomiomasarcomas esta incidencia es del 15%. Asimismo, las metástasis peritoneales se han descrito hasta en un 20% de los casos en el momento del diagnóstico. La práctica de una linfadenectomía permite la estadificación correcta de estas pacientes; además, se convierte en una maniobra terapéutica en aquellos casos sin factores de mal pronóstico y con estudio ganglionar negativo para metástasis al evitar la asociación de otros tratamientos como la radioterapia. Es por ello, que en la actualidad se recomienda el estudio ganglionar quirúrgico e incluso hay autores que han llegado a recomendar la omentectomía.(1,42-45,87,88,92).

Aunque las metástasis ganglionares se consideran un factor de pronóstico importante, la mayoría de los estudios no analizan la influencia de la afectación ganglionar. Como consecuencia es un dato que con

frecuencia no se encuentra registrado en la literatura. Incluso los autores que realizan estudio ganglionar, a menudo este no se lleva a cabo en todas las pacientes de una misma serie, lo cual dificulta la evaluación de los resultados.

El estudio limitado de la afectación ganglionar en la literatura se explica por diferentes motivos:

- 1) Al ser las series de muchos años, las actitudes quirúrgicas han sido diferentes;
- 2) En ocasiones, el diagnóstico de sarcoma solo se ha obtenido después de realizar una histerectomía;
- 3) El mal estado general de las pacientes y/o el riesgo quirúrgico asociado ha sido el responsable de que en ocasiones no se efectuase el estudio ganglionar.

En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso el tipo de cirugía tampoco ha sido homogéneo. Mientras que hay series en las que se ha efectuado una histerectomía total con doble anexectomía, en otras se ha efectuado una histerectomía radical tipo Wertheim-Meigs.

La presencia de células malignas en los lavados peritoneales se ha relacionado con un peor pronóstico. Con frecuencia se asocia a enfermedad extrauterina y hay autores que refieren ausencia de supervivientes a largo plazo si se constata citología peritoneal positiva (42,92). Major y cols. (42) demostraron en 1993, en una serie con 301 carcinosarcomas en estadios I y II, que la incidencia de afectación ganglionar se relaciona con la presencia

de metástasis anexiales, citología peritoneal positiva, afectación ístmica y cervical y con la presencia de infiltración miometrial mayor al 50%. En el tipo histológico leiomioma no pudo confirmarse este dato por la baja incidencia de metástasis ganglionares, metástasis anexiales y citología peritoneal positiva (3.5%, 3.5% y 5.3% respectivamente). Kanbour y cols. indican la presencia de un 20 % de citologías peritoneales positivas en los estadios I, y en estas pacientes el pronóstico fue fatal (93). Yamada y cols. refieren en un grupo de 62 pacientes que la afectación peritoneal fue un factor pronóstico independiente para una mala evolución (44).

Las recidivas de la enfermedad son superiores en aquellas pacientes con afectación anexial. En la serie de Major y cols.(42) incluso la afectación anexial microscópica tiene peor pronóstico. El riesgo relativo ajustado de recidiva en estas pacientes fue 2.56 veces superior.

1.3.2.5. ENFERMEDAD RESIDUAL O MÁRGENES DE RESECCIÓN AFECTOS DESPUES DE LA CIRUGÍA.

Como en los adenocarcinomas de endometrio, las supervivencias se ven disminuidas cuando hay enfermedad residual macroscópica o microscópica después de la cirugía (1,3,5,6,20,81).

1.3.2.6. ÍNDICE MITÓTICO e INVASIÓN MIOMETRIAL.

El índice mitótico elevado junto con la presencia de invasión del miometrio son los factores de pronóstico que con más frecuencia se encuentran reflejados por su importancia después del estadio. Ambos, al igual que en el adenocarcinoma de endometrio, se han relacionado con un

peor pronóstico. Sin embargo, hay autores que no coinciden en este hecho, no encontrándolos como condicionantes de mala evolución en sus estudios, y hay otros que no los incluyen en sus análisis (Tabla 4).

Nielsen y cols.(20), en un estudio de 60 pacientes afectas de carcinosarcoma, encuentran como únicos factores pronósticos el estadio y la invasión miometrial. Cuando se estratificó a las pacientes por estadios, la invasión miometrial fue factor pronóstico solamente en los estadios I y II, siendo la evaluación en los estadios III y IV imposible debido a la distribución de la invasión miometrial en este grupo (la mayoría de las pacientes la tenían). Vontagma y cols.(15), en una serie de 104 casos, constataron un 29% de supervivientes a los 5 años cuando la invasión miometrial era profunda, mientras que en caso de ser una invasión superficial sobrevivieron el 58%. Arrastia y cols.(9), en 97 carcinosarcomas, refieren una supervivencia a los 2 años del 9% cuando la invasión miometrial afectaba al tercio externo, mientras que fue del 47% cuando afectaba a los 2/3 más superficiales. En este estudio, la invasión miometrial junto con el estadio fueron factores pronósticos independientes. La invasión miometrial se ha asociado con la presencia de metástasis a distancia, al igual que sucede en el estudio del Gynecology Oncology Group publicado por Major y cols.(42).

En la serie de Major y cols. (42), el índice mitótico tuvo importancia como factor pronóstico en las pacientes con leiomiomas. Mientras que las pacientes con menos de 10 mitosis no recidivaron, las pacientes con 10-20 y más de 20 mitosis por campo de 10 HPF recidivaron en un 61% y 79% respectivamente a los 3 años. En los carcinosarcomas, solamente el grado fue factor pronóstico; las pacientes con tumores de bajo grado tuvieron un

intervalo libre de progresión mayor en comparación con las que tenían tumores moderadamente o mal diferenciados. Pautier y cols. (76), encuentran únicamente influencia negativa del índice mitótico en los leiomiomas. A. Gadducci (19), en un estudio con 126 pacientes afectas de leiomiomas en estadios I y II, encuentran como únicos factores de pronóstico, el estadio, el índice mitótico y la edad. En este estudio, las pacientes con índice mitótico elevado presentaron una Hazard Ratio de 2.57. K. Moskovic y cols. (16), en una serie de 76 pacientes, constataron que las que presentaban un alto grado tenían una mayor incidencia de recidivas locales y una peor supervivencia.

1.3.2.7. NECROSIS Y UNI/MULTICENTRICIDAD.

Aunque también se la ha considerado a la presencia de necrosis como condicionante de peor evolución, la mayoría de los estudios no lo analizan, y su presencia en el estudio histológico está poco claro que dé lugar a un peor pronóstico (13,41,91)

La uni/multicentricidad no se ha estudiado en la mayoría de los estudios, y no queda claro que sea realmente un factor pronóstico.(41)

1.3.2.8. TAMAÑO TUMORAL.

En diferentes estudios se ha considerado que la presencia de una masa tumoral importante condiciona una peor evolución. De hecho, masas tumorales de gran tamaño se asocian a estadios avanzados o a tumores no resecables quirúrgicamente. No hay consenso en lo que hace referencia a cual es el tamaño tumoral a partir del cual el pronóstico empeora, aunque cuando este dato se ha estudiado, los tamaños tumorales superiores a 5-8

centímetros se asocian a peor evolución (18,42,76). Major y cols. (42) refieren una mayor incidencia de recidivas locales en 301 pacientes con carcinosarcoma cuando el tamaño del tumor era superior a 5 cm. En aquellos tumores de tamaño inferior a 5 cm. las recidivas fueron del 45% a los 3 años, mientras que si el tamaño estaba entre 6 y 10 cm o era superior a 10 centímetros las recidivas locales fueron de 57% y 69% respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

1.3.2.9. INVASIÓN DEL ESPACIO VASCULAR Y LINFÁTICO.

A la influencia de la invasión vascular y linfática en la mala evolución de la enfermedad en las diferentes localizaciones tumorales se le ha dado valor sobre todo en la última década. La aparición de células tumorales en el interior de estructuras vasculares se asocia a un potencial elevado de diseminación del cáncer con metástasis a distancia; refleja una mayor agresividad de la neoplasia con tendencia a recidivar localmente y a distancia. La importancia de la invasión vasculolinfática se ha descrito en el cáncer de cérvix y en el cáncer de útero (94-106). En el caso concreto del cáncer de endometrio, la invasión vasculolinfática es un factor de mal pronóstico importante junto con la afectación ganglionar metastásica para-aórtica. Se asocia a recidiva local, enfermedad extraperitoneal y metástasis a distancia. Además, el 50% de las pacientes con invasión vasculolinfática presentan afectación ganglionar.(107).

En dos estudio del GOG (Gynecology Oncology Group) en sarcomas uterinos, la presencia de invasión vascular y linfática se asoció con metástasis a distancia y como consecuencia con una disminución de la supervivencia (42,87). Pero, a pesar de que parece un factor relevante, sólo

se ha referido su influencia en la supervivencia en el caso de los sarcomas uterinos en otros 6 estudios de la literatura; además, al revisar la literatura médica se puede constatar que no ha sido suficientemente estudiado (Tabla 4).

En la serie de Major y cols.(42), que corresponde a uno de los estudios del Gynecology Oncology Group, publicado en 1993, se constató que la presencia de invasión vasculolinfática estaba relacionada con una peor supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariado, pero no se mantuvo la importancia de esta variable cuando se llevó a cabo el análisis multivariado.

Chiara y cols.(22), en una serie de 48 sarcomas uterinos, encuentran que la invasión vasculolinfática es un factor de mal pronóstico en las pacientes afectas de carcinosarcoma; sin embargo, el número de pacientes en esta serie con carcinosarcomas es sólo de 12, lo cual no permite obtener conclusiones definitivas.

En un estudio efectuado en 1998 por Roviroso y cols.(91) la invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico muy importante. Las pacientes que presentaron invasión vasculolinfática fallecieron todas. El hallazgo de invasión vascular y linfática fue mucho más frecuente en estadios avanzados (89% en los estadios avanzados versus el 23% en los estadios iniciales).

También Arrastia y cols. (9), en una serie de 97 carcinosarcomas uterinos, constataron una mayor incidencia de invasión vasculolinfática en estadios avanzados (77%) en comparación con los estadios I y II (22%). En este estudio, la presencia de infiltración vascular se asoció de modo

importante con la aparición de metástasis a distancia. Además, en las pacientes con invasión miometrial profunda, este hallazgo apareció en el 76%, mientras que sólo estuvo presente en el 22% de los casos con invasión superficial.

Sartori y cols. en una serie de 118 pacientes afectas de carcinosarcoma, encuentran que la invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico importante en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad en los estadios I y II (45).

Mayerhofer y cols. en 71 casos de leiomioma constatan que las pacientes con estadios avanzados presentan una mayor incidencia de invasión vascular y linfática; además, en esta serie la invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico independiente conjuntamente con el estadio (55).

Yamada y cols. encontraron en un estudio de 62 pacientes que la invasión de espacios vasculares conjuntamente con la invasión miometrial se asoció a enfermedad extrauterina (44).

1.3.2.10. FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES.

Se han analizado con intención de determinar aquellos que serían condicionantes de peor evolución. Son muy pocos los estudios que evalúan estos factores pronósticos.

Wolfson y cols estudiaron en 62 pacientes el **contenido de ADN**. En los tumores diploides, la supervivencia a los 5 años fue del 72%, mientras que en los casos con hiperploidía e hipoploidía fue de 18 y 12 meses

respectivamente (108). Sin embargo, otros autores no han encontrado mejores resultados en cuanto a supervivencia en aquellas pacientes con tumores que presentaban diploidía (109,110).

Estudios de la **p53** han mostrado su sobreexpresión en un 45-63% de los casos analizados en función de las series. Esta incidencia es una de las más altas referida en el cáncer ginecológico. Su acúmulo es más frecuente en los carcinosarcomas que en los leiomiomas. Aunque esta alta incidencia podría corroborar el comportamiento agresivo de estos tumores, todavía se requieren estudios que confirmen el impacto de este marcador en el pronóstico (36,111-114).

En los leiomiomas y en los sarcomas del estroma endometrial, se ha descrito una correlación positiva entre la sobre-expresión de la p53 y su mutación. Asimismo, se ha constatado en estos tumores que la recidiva local y la supervivencia se correlaciona con la mutación de la p53 y el estadio clínico. La sobre-expresión de bcl-2, como marcador de crecimiento tumoral, se ha asociado a una buena evolución y se correlaciona negativamente con la presencia de mutaciones de la p53 en los leiomiomas. Sin embargo, no todos los autores coinciden en estos hechos y se necesitan estudios más amplios para clarificar el papel de los marcadores moleculares. (115-122)

En la actualidad, se requieren estudios más amplios en estos factores moleculares para poder llegar a conclusiones claras en cuanto a su valor en la determinación del pronóstico de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, y cual es su utilidad en determinar las diferentes opciones terapéuticas. Sin embargo, la baja incidencia de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso condiciona que un estudio de factores pronósticos para

poder llegar a conclusiones en factores moleculares, requiera de un número muy importante de años de estudio o realizarlo con carácter multicéntrico.

1.4. RESUMEN

Los tumores uterinos con patrón sarcomatoso son un grupo heterogéneo de neoplasias con mal pronóstico a pesar del tratamiento. El papel de otras opciones terapéuticas asociadas a la cirugía no ha estado bien establecido. Revisando la literatura, parece que la radioterapia incrementa el control local y probablemente la supervivencia, mientras que la quimioterapia puede permitir disminuir la incidencia de metástasis a distancia.

Diferentes factores de pronóstico han sido referidos en diferentes estudios. Sin embargo, hay discrepancias por parte de los autores al respecto de la relevancia de cada uno de ellos, con la excepción del estadio. Asimismo, no está definida la influencia de cada factor de pronóstico en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis.

A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing a dense population of cells with prominent nuclei. The nuclei are stained dark purple, while the cytoplasm and extracellular matrix are stained pink. The cells are arranged in a somewhat disorganized pattern, suggesting a pathological process. A white rectangular box with a black border is centered on the image, containing the text "2. HIPÓTESIS".

2. HIPÓTESIS

En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso hay discrepancias entre los diferentes autores en lo que hace referencia a los factores de pronóstico diferentes al estadio. Las series son retrospectivas a lo largo de muchos años y en la mayoría de ellas no se ha efectuado una reevaluación de la anatomía patológica por un mismo anatomopatólogo. Además, la mayoría de los autores no han estudiado todos los factores de pronóstico que pueden influir en la supervivencia; entre ellos, la presencia de invasión vasculolinfática no ha sido un tema de interés. El resultado de lo anterior es que no se conoce con la precisión deseable, el impacto de cada uno de los factores de pronóstico en la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis.

En el presente estudio se han establecido un objetivo general y unos objetivos específicos con intención de dar respuesta a la problemática que plantean los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

OBJETIVO GENERAL

Establecer cuales son los factores de pronóstico en las neoplasias uterinas con patrón sarcomatoso que influyen en, la supervivencia global específica, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de recidiva local y la supervivencia libre de metástasis en pacientes tratadas en el Hospital Clínic de Barcelona desde 1975.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Establecer el impacto y la relevancia de los diferentes factores pronósticos en la supervivencia global específica, la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis estratificando las pacientes por estadios.

- 2- Estudiar el impacto de la radioterapia en la evolución de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

- 3- Discutir comparativamente con el cáncer de cérvix y con el cáncer de endometrio la incidencia y relevancia de los factores de pronóstico en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing numerous cells with dark purple nuclei and pinkish cytoplasm/extracellular matrix. The cells are arranged in a somewhat disorganized pattern, suggesting a pathological process. A white rectangular box with a thin black border is centered on the image, containing the text '3. MATERIAL Y MÉTODOS'.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Entre Enero de 1975 y Junio de 1999 se estudiaron retrospectivamente 60 pacientes correlativas diagnosticadas de neoplasias uterinas con patrón sarcomatoso y tratadas en nuestro centro. El objeto fue establecer los factores de pronóstico que influyeron en la supervivencia global específica, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis, estratificando las pacientes por estadios.

3.1. PACIENTES Y TRATAMIENTO.

La edad media de las pacientes fue 63 años, la mediana de 61 años y el rango osciló entre 33 y 87 años.

Cincuenta y ocho pacientes efectuaron tratamiento quirúrgico (11 Wertheim-Meigs y 47 histerectomía total con doble anexectomía) y 2 pacientes fueron tratadas exclusivamente con quimioterapia. En la tabla 5 queda reflejado de modo esquemático los tratamientos que recibieron las pacientes.

La radioterapia se administró de modo postoperatorio en 35 pacientes. Treinta y cuatro fueron tratadas mediante radioterapia externa; 17 de las 34 pacientes fueron irradiadas utilizando fotones de cobalto 60 y el resto de ellas con fotones originados en acelerador lineal de 6 o 18 MV. Mediante 2 o 4 campos pélvicos se administró una dosis de irradiación media y mediana de 43 Gy y 45.5 Gy respectivamente (rango entre 38 y 50 Gy). El fraccionamiento fue de 1.8-2 Gy/día, 5 días/semana. Al finalizar la primera parte del tratamiento, 8 pacientes recibieron una sobreimpresión

con técnica de 4 campos pélvicos reducidos, siendo la dosis media y mediana de 15 Gy y 10 Gy respectivamente, y el rango entre 4 y 25 Gy. A veinte pacientes se les administró braquiterapia complementaria a la radioterapia externa sobre cúpula vaginal, mediante colpostatos tipo Fletcher; a una paciente se le efectuó braquiterapia exclusiva después de la cirugía. De las 21 pacientes tratadas con braquiterapia, 19 recibieron de 1 a 3 aplicaciones de 8-12 Gy en la superficie vaginal, utilizando fuentes de Cs-137 de media tasa de dosis y proyector Curietrón®; en las otra 2 pacientes se administraron 15 Gy a 0.5 cm. de la mucosa vaginal con fuentes de Cs-137 de baja tasa de dosis, siendo el proyector de fuentes un Selectrón®. En 3 pacientes se asoció quimioterapia complementaria con diferente esquema en cada una. En las tablas 6,7 y 8 se expone de modo esquemático la radioterapia efectuada en estas pacientes.

TABLA 5. TRATAMIENTO DE LAS 60 PACIENTES

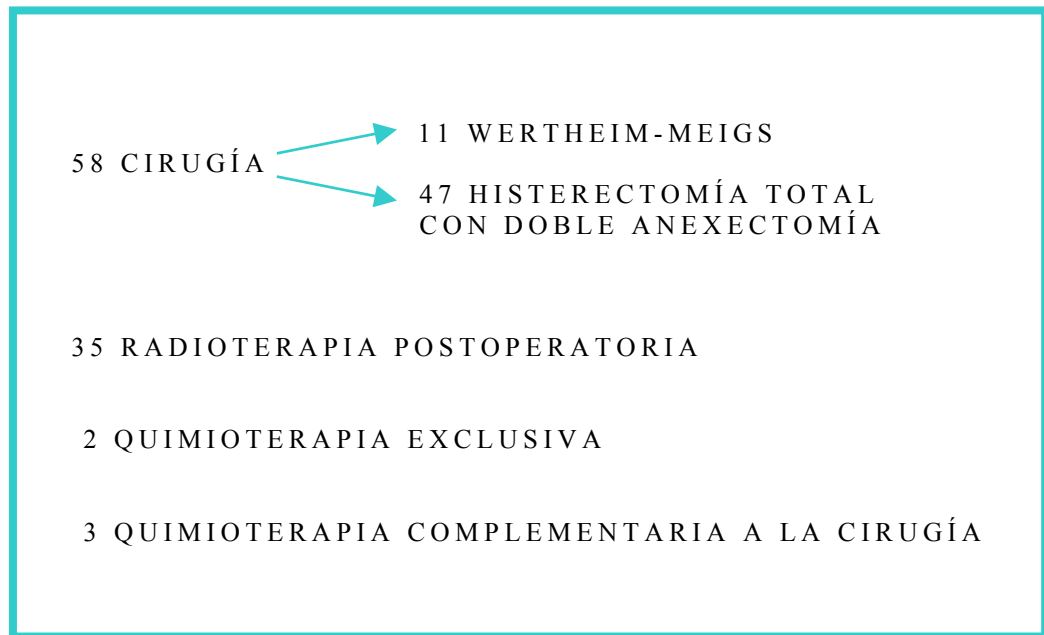


TABLA 6. RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Número de pacientes: 35 (34/35 radioterapia externa y 1/35 braquiterapia exclusiva)

RADIOTERAPIA EXTERNA:

1- PELVIS MAYOR

Número de pacientes 34/35

Dosis media: 43 Gy

Dosis mediana: 45.5 Gy

Rango de dosis: 38-50 Gy

Fraccionamiento 1.8-2 Gy/día.

2- PELVIS MENOR (SOBREIMPRESIÓN)

Número de pacientes: 8/34

Dosis media: 15 Gy

Dosis mediana: 10 Gy

Rango de dosis: 4-25 Gy

Fraccionamiento: 1.8-2 Gy.

Procedencia de los fotones:

Cobalto 60

Acelerador Lineal

TABLA 7. BRAQUITERAPIA POSTOPERATORIA

INDICACIÓN

Exclusiva: 1

Como sobreimpresión o complementaria a la radioterapia
externa: 20

APLICADORES: Colpostatos tipo Fletcher

TIPO DE FUENTE CESIO¹³⁷:

Baja tasa de dosis y proyector Selectrón®:

Número de pacientes: 2

Número de aplicaciones: 1

Dosis/aplicación: 15 Gy

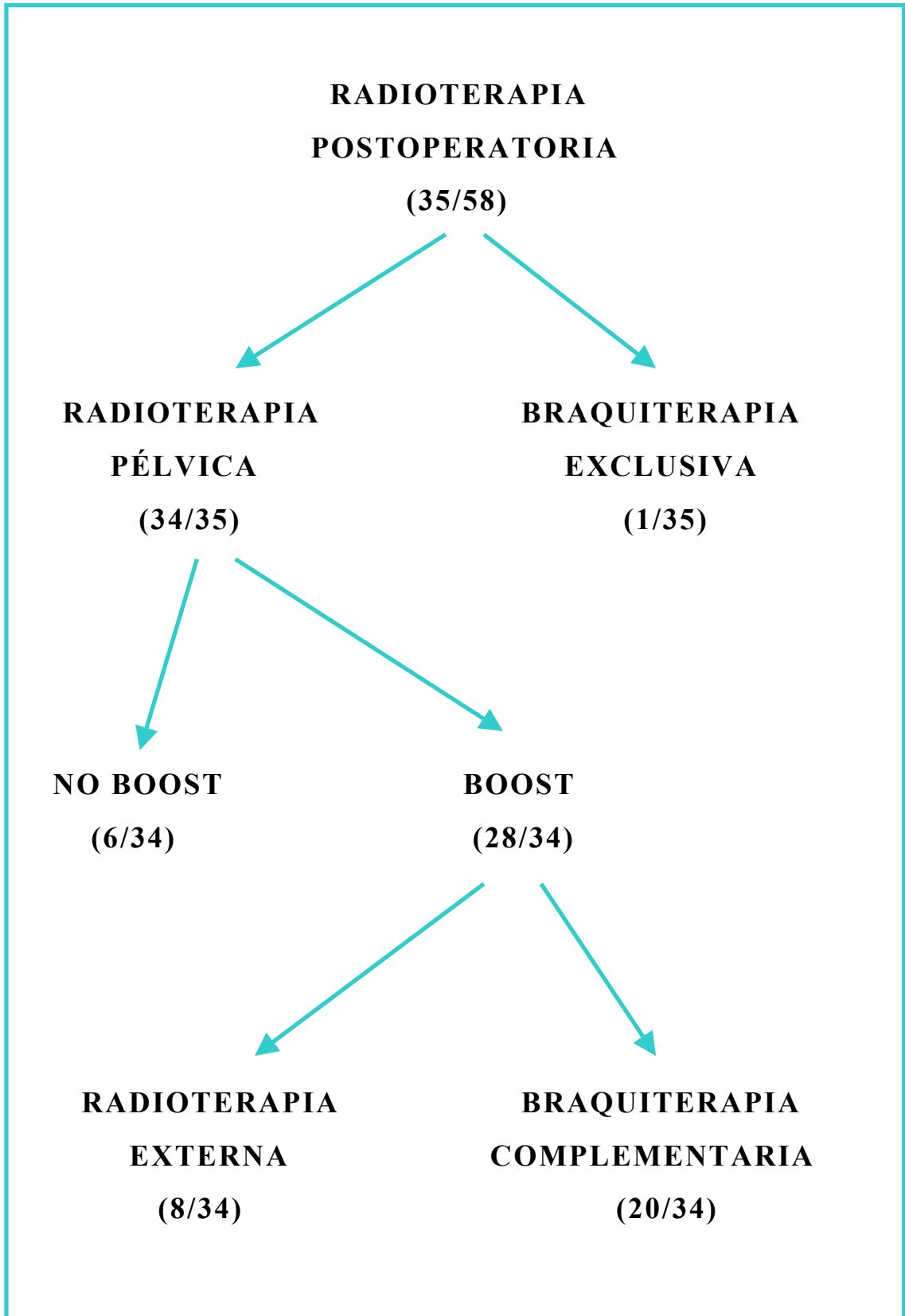
Media tasa de dosis y proyector Curietron®:

Número de pacientes: 19

Número de aplicaciones: 1-3

Dosis/aplicación: 8-12 Gy

TABLA 8. ESQUEMA DE LA RADIOTERAPIA



3.2. ESTADIFICACIÓN Y ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.

Cincuenta y ocho de las pacientes fueron estadificadas después del tratamiento quirúrgico utilizando la clasificación de la FIGO para neoplasias del cuerpo uterino (123) (Tabla 9). En 2 pacientes con tumores localmente avanzados en los que la cirugía no fue posible la estadificación se llevó a cabo utilizando datos clínicos y radiológicos (Tomografía Axial Computarizada). Cuarenta y tres pacientes fueron consideradas estadio I, 4 estadio II, 11 estadio III y 2 como estadio IVA (Tabla 10).

Treinta y dos pacientes (53%) tuvieron un carcinosarcoma (14 homólogo y 18 heterólogo); el componente carcinomatoso fue carcinoma endometrioide en 8 pacientes, carcinoma de células claras en 2 pacientes, carcinoma papilar seroso en 7 pacientes, 9 fueron carcinomas indiferenciados, 2 carcinoma de células escamosas y en 4 pacientes este dato no pudo obtenerse. Catorce de las pacientes estuvieron afectas de un leiomioma (23%), 9/60 de un adenosarcoma (13%) y 5/60 tenían un sarcoma del estroma endometrial (8%) (Tablas 11 y 12).

Todas las laminillas fueron revisadas por el mismo anatomopatólogo, utilizando la clasificación de la OMS. Se revisaron de 3 a 10 laminillas por paciente con una media 5. En las diferentes laminillas se revisaron: índice mitótico (número de mitosis por 10 campos de 400 aumentos: bajo de 1 a 5, intermedio de 6 a 10 y alto si más de 10), invasión miometrial, tamaño tumoral, tipo histológico, necrosis tumoral, invasión vasculolinfática y uni/multicentricidad. El tamaño mayor o menor/igual de 8 cm. se eligió para el análisis multivariado porque en la presente serie fue el valor del tamaño tumoral medio (Tabla 13).

Debido a que la presente serie corresponde a un periodo de 24 años y algunos de los casos procedían de otros centros, todos los datos anatomopatológicos no estuvieron disponibles en todas las pacientes. En estos casos, los datos fueron clasificados como no disponibles y no fueron considerados en el análisis estadístico para el estudio de factores pronósticos.

Este estudio ha sido llevado a cabo para evaluar el impacto de los factores pronósticos en la supervivencia global específica, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de metástasis. Como factores con posible impacto en las supervivencias se han considerado la edad, los factores anatomopatológicos y la radioterapia. Teniendo en cuenta que el factor pronóstico más importante en los tumores uterinos con componente sarcomatoso es el estadio, el estudio del impacto de los factores pronósticos se realizó con la estratificación de las pacientes por estadios (estadios tempranos: I y II; estadios avanzados: III y IV). En este estudio, también se ha prestado especial atención a la presencia de invasión vasculolinfática.

TABLA 9. CLASIFICACIÓN DE LA FIGO PARA EL CÁNCER DE CUERPO UTERINO.

ESTADIO 0: Carcinoma in situ o pre-invasivo

ESTADIO I: Tumor limitado al cuerpo uterino

IA- Tumor limitado al endometrio

IB- El tumor invade menos de la mitad del miometrio

IC- El tumor invade más de la mitad del miometrio

ESTADIO II: Extensión al cérvix

IIA- Afectación glandular endocervical sola

IIB- Invasión del estroma cervical

ESTADIO III: Extensión local y regional

IIIA- Serosa/anejos/citología peritoneal positiva

IIIB- Afectación de vagina

IIIC- Metástasis en ganglios regionales

ESTADIO IV: Infiltración de la mucosa de vejiga o intestino y/o metástasis a distancia

IVA- Infiltración de mucosa vesical y/o intestinal

IVB- Metástasis a distancia

TABLA 10. ESTADIFICACIÓN DE LAS PACIENTES DEL PRESENTE ESTUDIO

ESTADIO I:	43/60	(72%)
ESTADIO II:	4/60	(7%)
ESTADIO III:	11/60	(18%)
ESTADIO IVA:	2/60	(3%)

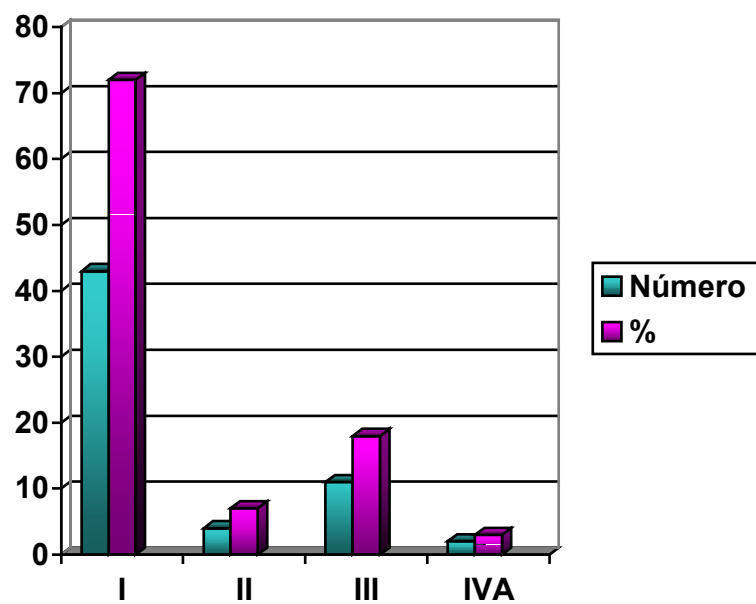


TABLA 11. TIPOS HISTOLÓGICOS

CARCINOSARCOMA:	32/60	(53%)
HOMÓLOGO 14/32		(44%)
HETERÓLOGO 18/32		(56%)
LEIOMIOSARCOMA:	14/60	(23%)
ADENOSARCOMA:	9/60	(13%)
SARCOMA DEL		
ESTROMA ENDOMETRIAL:	5/60	(8%)

TABLA 12. COMPONENTE CARCINOMATOSO DEL CARCINOSARCOMA

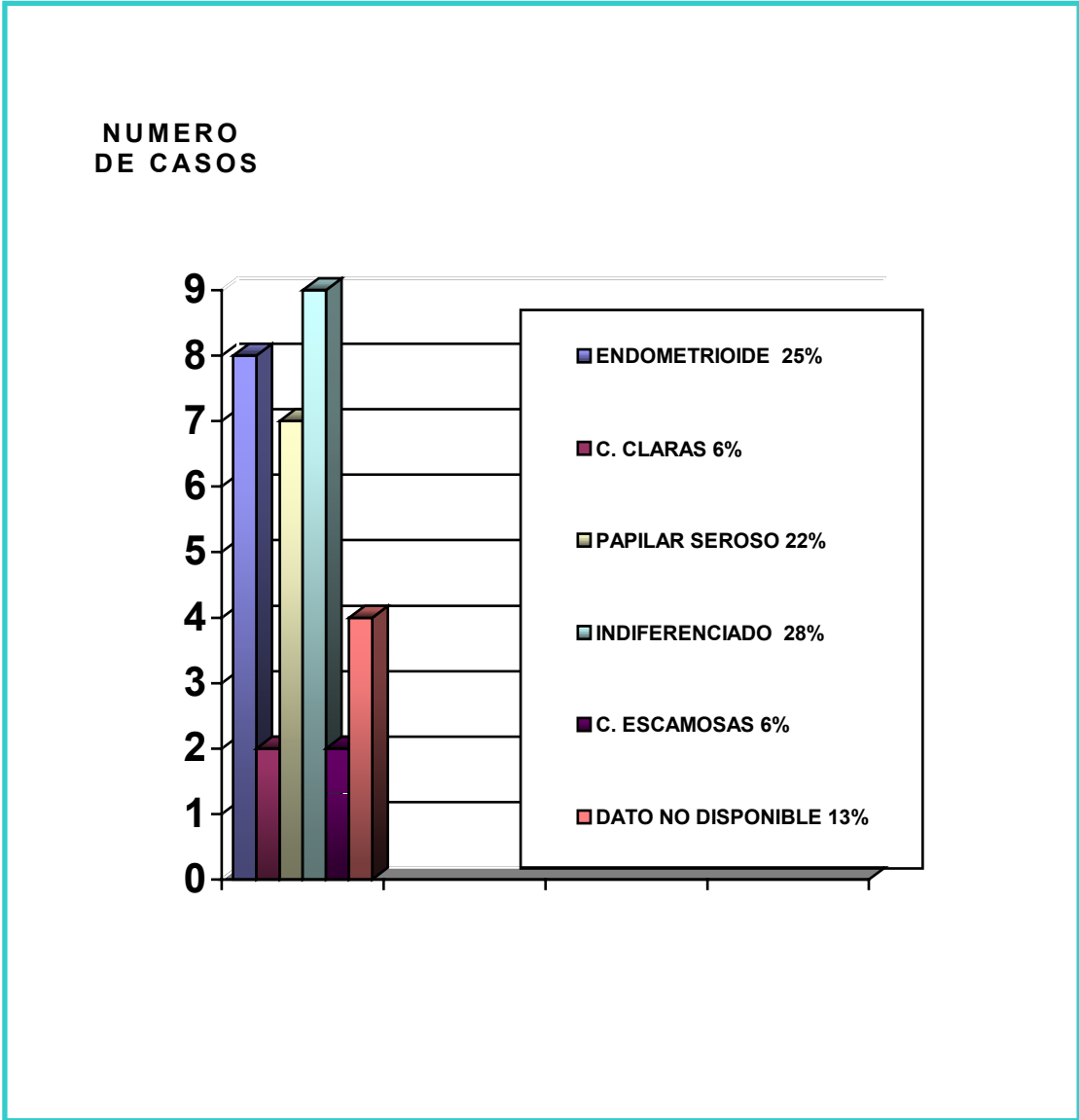


TABLA 13. FACTORES DE PRONÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICOS REVISADOS EN LOS TUMORES UTERINOS CON PATRÓN SARCOMATOSO.

NÚMERO DE MITOSIS POR 10 CAMPOS DE GRAN AUMENTO
INVASIÓN MIOMETRIAL
TAMAÑO TUMORAL
TIPO HISTOLÓGICO
NECROSIS TUMORAL
INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA
UNICENTRICIDAD/MULTICENTRICIDAD

3.3. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICOS ENTRE LOS TUMORES UTERINOS CON PATRON SARCOMATOSO Y LOS CÁNCERES DE CÉRVIX Y CUERPO UTERINO.

Para realizar un estudio comparativo de los factores de pronóstico anatomopatológicos descritos en la literatura entre los tumores uterinos con patrón sarcomatoso y los cánceres de cérvix y endometrio, se han utilizado todos los trabajos publicados en los últimos 10 años (1993-2002). En este periodo de tiempo, se han estudiado los factores de pronóstico en 17 publicaciones en el caso del cáncer de cérvix (124-140), mientras que en el cáncer de cuerpo uterino se han valorado los factores pronósticos en 29 publicaciones (141-170). En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso se han seleccionado 21 trabajos entre todos los publicados entre 1966 y 2002 (Med-Line / Pubmed). El criterio de selección de estas publicaciones fue que tuvieran un número de pacientes superior a 45.

Se han considerado como factores de pronóstico en el cáncer de cérvix: el tipo histológico, la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, el estadio, la afectación parametrial, la presencia de márgenes afectos después de la cirugía, el grado de diferenciación, la presencia de invasión vasculolinfática y la invasión del estroma cervical.

En el caso del cáncer de cuerpo uterino, se han considerado como factores de pronóstico anatomopatológicos: el estadio, la infiltración miometrial, el grado de diferenciación, la presencia de adenopatías, la invasión vasculolinfática, los márgenes afectos después de la cirugía, el

tipo histológico, el tamaño tumoral, la presencia de citología peritoneal positiva, el estadio, la afectación cervical, la afectación parametrial y los márgenes vaginales afectos después de la cirugía.

Los factores de pronóstico estudiados en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso han sido el estadio, el tipo histológico, el tamaño del tumor, el índice mitótico, la invasión miometrial y la invasión vasculolinfática. La distribución de los factores de pronóstico en función del estudio queda reflejada en la tabla 4 (Introducción). (1,9,12-16,18,22,42,44,45,50,55,56, 76,77).

3.4. MÉTODO ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se han descrito utilizando la media y la desviación típica (DS). Las variables cualitativas se han descrito utilizando tablas de frecuencias.

Para evaluar las diferencias entre dos grupos se han usado la prueba de t de student si las variables estudiadas era normal y la prueba de la Chi cuadrado o pruebas exacta de Fisher si las variables eran cualitativas.

Se utilizó el método actuarial de Kaplan y Maier para el cálculo de la supervivencia global específica, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis (171).

Para evaluar la asociación de cada factor de pronóstico con la supervivencia se ha aplicado el test de Log-rank.

El impacto de los diferentes factores pronósticos en las diferentes supervivencias se analizó mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox. La estimación del efecto parcial de cada factor de riesgo se llevó a cabo teniendo en cuenta la Hazard Ratio y un intervalo de confianza (IC) del 95%. (172)

En todas las pruebas se ha considerado un nivel de significación del 5%.

El estudio estadístico fue realizado con el programa SPSS/win, software versión 9.0.

A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing a dense population of cells with prominent nuclei. The nuclei are stained dark purple, while the cytoplasm and extracellular matrix are stained pink. The cells are arranged in a somewhat disorganized pattern, suggesting a neoplastic process. A white rectangular box with a black border is centered on the image, containing the text "4. RESULTADOS".

4. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente estudio se van a presentar en el siguiente orden:

- 1- Análisis descriptivo de las características de las pacientes y factores pronósticos.
- 2- Estimación de los diferentes tipos de supervivencias (Supervivencia Global, Supervivencia libre de enfermedad, Supervivencia libre de recidiva local y Supervivencia libre de metástasis).
- 3- Cuantificación de la influencia de los diferentes factores de pronóstico en las diferentes supervivencias.
- 4- Evaluación de efecto de la radioterapia en el control local y supervivencia.
- 5- Estudio comparativo descriptivo de la literatura en cuanto a los diferentes factores de pronóstico anatomopatológicos en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso y los cánceres de cérvix y cuerpo uterino (endometrio).

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO.

Las características anatomopatológicas de las 60 pacientes por estadios se reflejan en la tabla 14.

El seguimiento medio de la serie fue de 109 meses (DS 20) para los estadios I y II, mientras que para los estadios III y IV fue de 23 meses (DS 6).

TABLA 14: CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE LAS PACIENTES EN FUNCIÓN DEL ESTADIO

	<u>ESTADIO I-II</u>	<u>ESTADIO III-IV</u>
NUMERO DE CASOS	47 (78.02%)	13 (21.98%)
TIPO HISTOLÓGICO		
Carcinosarcoma	23 (48.76%)	9 (69.23%)
Homólogo	9 (39.13%)*	5 (55.55%)*
Heterólogo	14 (60.86%)*	4 (44.44%)*
Adenosarcoma	9 (19.08%)	0 (0%)
Leiomiomasarcoma	11 (23.32%)	3 (23.07%)
SEE	4 (8.48%)	1 (7.69%)
INDICE MITÓTICO (10 HPF)		
0-5	5 (10.60%)	2 (15.38%)
<10	3 (6.36%)	1 (7.69%)
>10	31 (65.72%)	10 (76.92%)
NA	8 (16.96%)	0 (0%)
NECROSIS		
No	6 (8.1)	3 (23.07%)
Si	32 (68.08%)	8 (61.53%)
NA	9 (19.1%)	2 (15.38%)
UNI/MULTICENTRICO		
Unicéntrico	31 (65.72%)	6 (46.14%)
Multicéntrico	4 (8.48%)	4 (30.76%)
NA	12 (25.44%)	3 (23.07%)
INVASIÓN MIOMETRIAL		
<50%	21 (44,6%)	2 (15.0%)
>50%	10 (21,2%)	5 (38,4%)
NA	16 (34,0%)	6 (46.0%)
IVL		
No	27 (57.44%)	1 (7.69%)
Si	8 (17.02%)	8 (61.52%)
NA	12 (25.53%)	4 (30.76%)
TAMAÑO TUMORAL		
<8 cm.	25 (53.00%)	1 (7.69%)
>8 cm.	12 (25.44%)	5 (38.45%)
NA	10 (21.27%)	7 (53.83%)

NA: No analizado por ausencia de esta información. HPF: Campo de gran aumento. IVL: Invasión vasculolinfática. (%): Porcentaje de individuos para las subcategorías de cada factor pronóstico. (%)*: Porcentaje de individuos por estratos.

4.2. RESULTADOS DE LAS SUPERVIVENCIAS

4.2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL TOTAL Y ESPECÍFICA.

La supervivencia global de la serie a los 2 y 5 años fue del 72% y 41% respectivamente, mientras que la supervivencia global específica fue del 77% y 42% respectivamente. En las figuras 1 y 2 se reflejan las curvas de supervivencia global y supervivencia global específica. En ellas se constata que, los valores a los 5 y 10 años de la supervivencia global específica son muy poco superiores los de la supervivencia global total de la serie. En ambos estudios se observa que, a partir de los 5 años prácticamente todas las pacientes se convierten en largas supervivientes, y que la mayoría de las pacientes fallecen en el curso de los dos primeros años.

Cuando las pacientes fueron consideradas en función del estadio (log-rank=3.15 y p=0.05), la supervivencia global específica en los estadios I y II fue del 60% y 46% a los 2 y 5 años; en los estadios III y IV, la supervivencia global específica fue del 32% a los 2 años y no hubo supervivientes con más de 4 años de seguimiento. Esto último es debido a que, a los 4 años solamente hay una paciente superviviente. (fig.3).

FIGURA 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL TOTAL

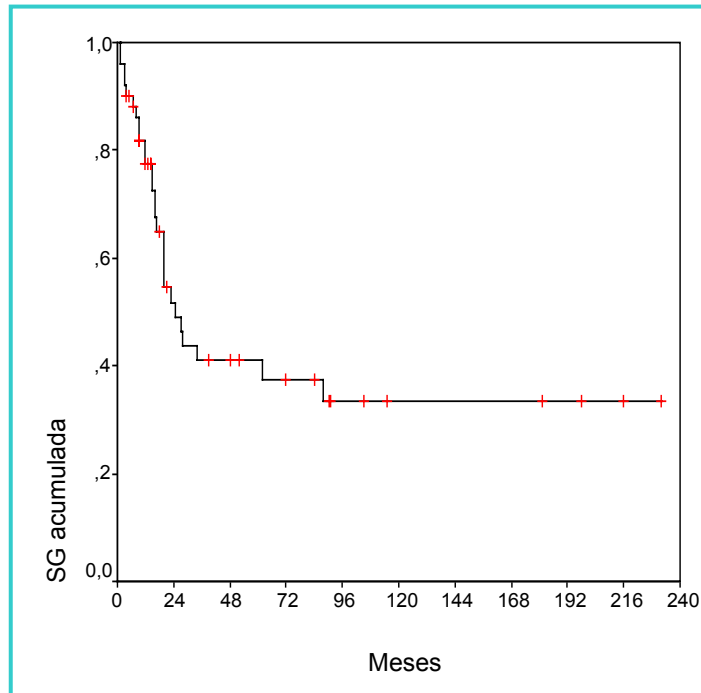


FIGURA 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA

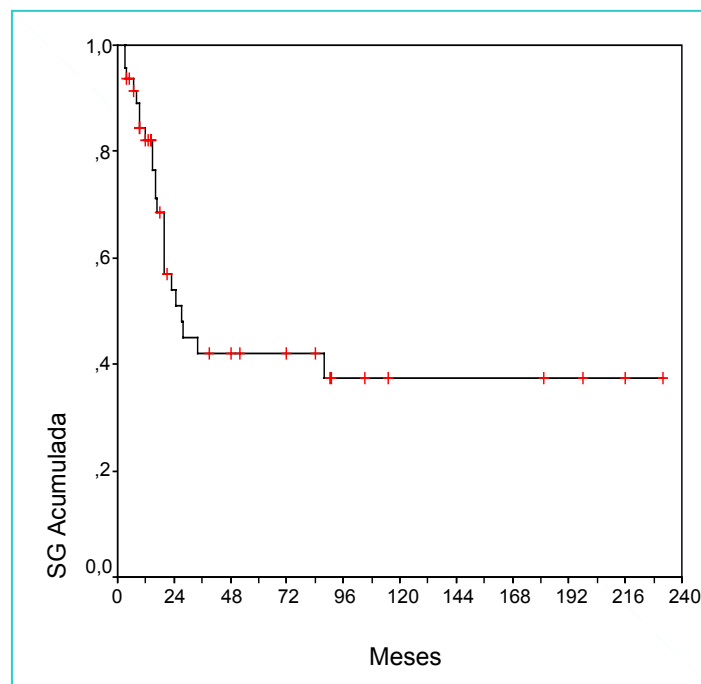
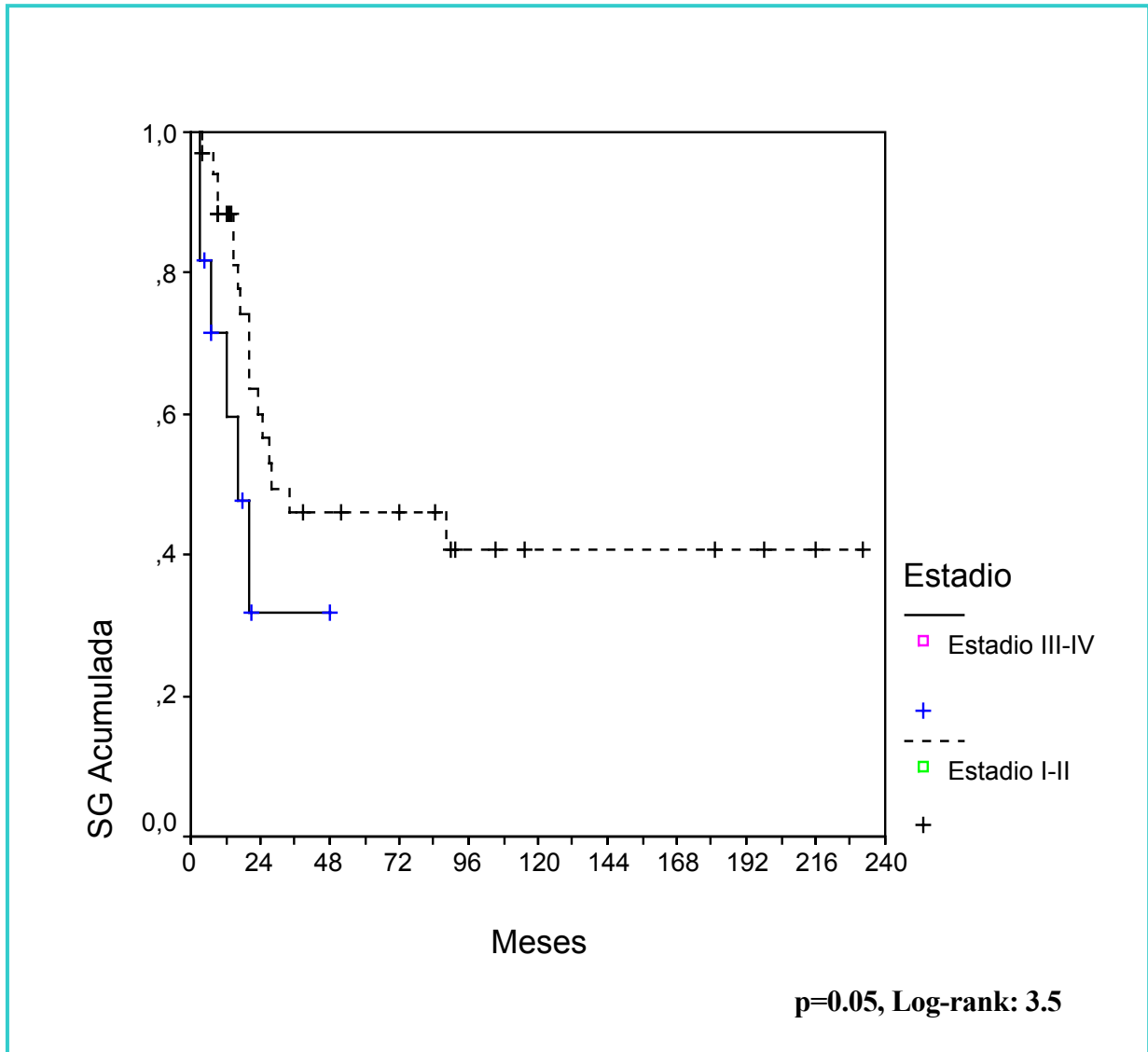


FIGURA 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA EN FUNCIÓN DEL ESTADIO.



4.2.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

El estudio actuarial de la supervivencia libre de enfermedad a los 2 y 5 años ofreció resultados de supervivencias del 38% y 31% respectivamente (Fig.4). La supervivencia libre de enfermedad media y mediana fue de 57 meses (IC 35-80) y 15 meses (IC 10-20) respectivamente, siendo el rango entre 1 y 228 meses.

En los estadios I y II la supervivencia libre de enfermedad fue del 47% y 37% respectivamente, mientras que en los estadios III y IV el 8% sobrevivió los 2 años y no hubo ninguna paciente sin enfermedad a los 4 años. (Log-rank=14.78 y p=0.0001) (Fig.5).

FIGURA 4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (10 años).

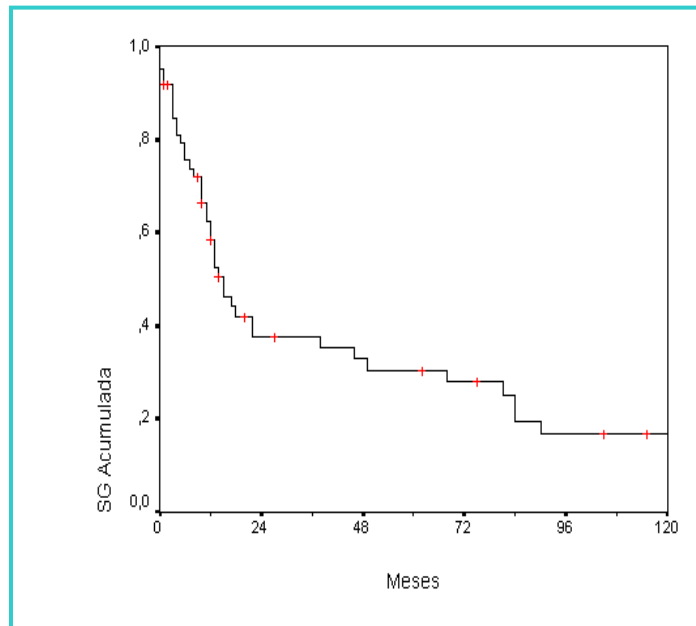
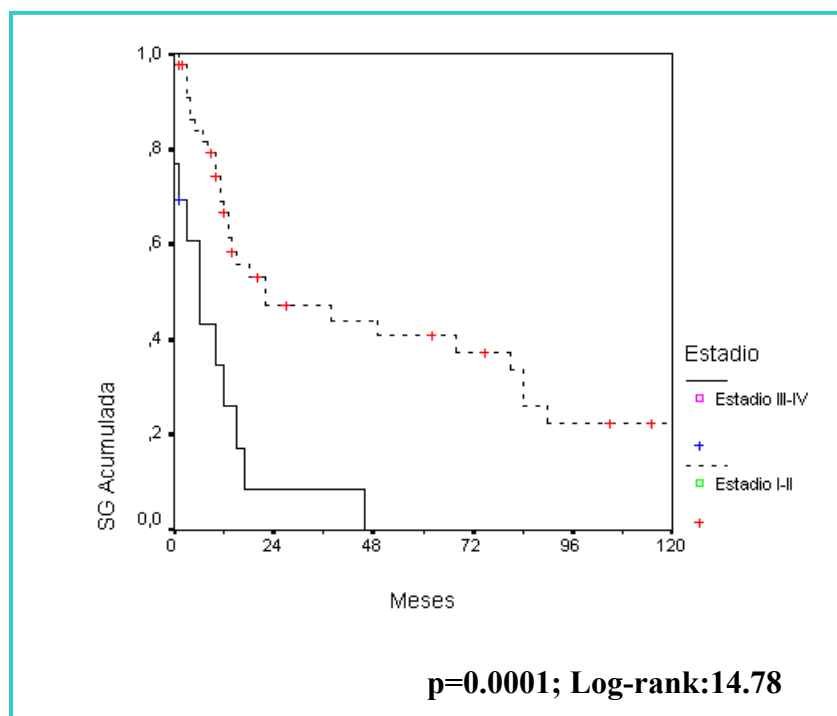


FIGURA 5. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN FUNCIÓN DEL ESTADIO (10 años).



4.2.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL.

El 30% de los casos de toda la serie desarrollaron recidiva local. La media y mediana de tiempo en el que las pacientes desarrollaron recidiva local fue de 67 meses (IC 41-92) y 22 meses (IC 0-48), oscilando el rango entre 1 y 228. La supervivencia libre de recidiva local ofreció valores de 46% y 37% a los 2 y 5 años (Fig. 6). En los estadios I y II solamente el 56% y 48% estuvieron sin recaer a los 2 y 5 años respectivamente; en los estadios III y IV estos valores disminuyeron al 12% a los 2 y 4 años (log-rank=12.49 y p=0.0004). Las diferencias en la supervivencia libre de recidiva local en función de los estadios se pueden ver de modo gráfico en la figura 7.

FIGURA 6: SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL (10 años).

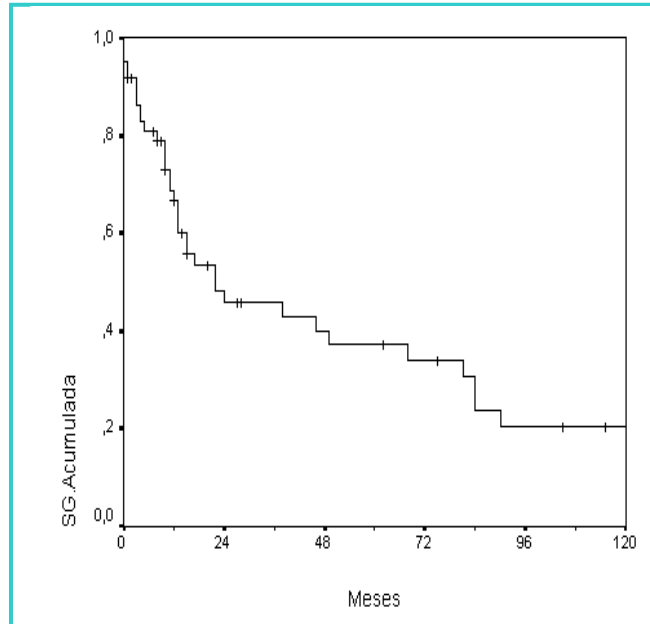
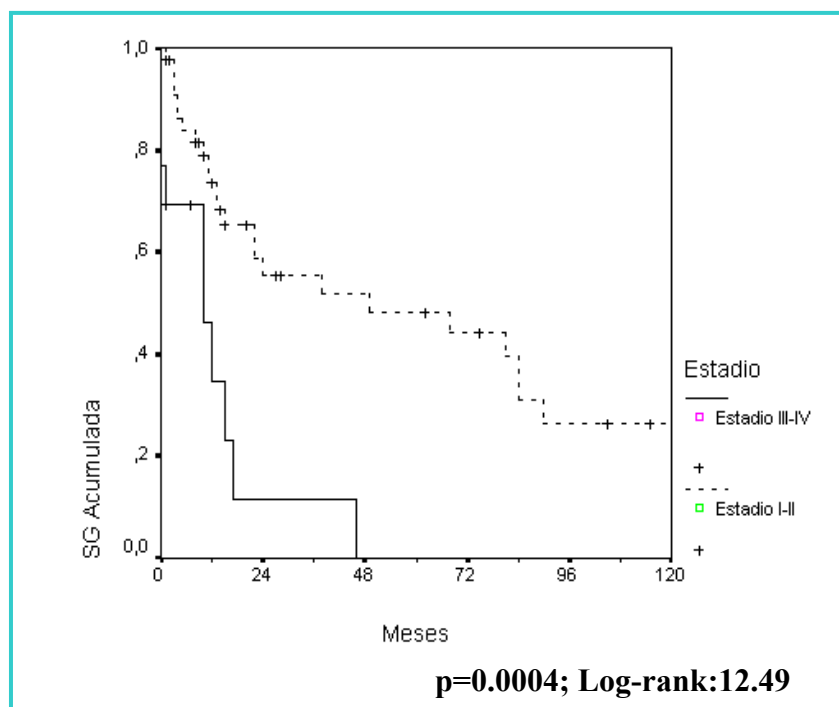


FIGURA 7: SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL EN FUNCIÓN DEL ESTADIO (10 años).



4.2.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS.

El 30% (18/60) de las pacientes desarrollaron metástasis a distancia, siendo la localización más frecuente el pulmón y seguida del hueso y pleura. (Tabla 15).

Todas las metástasis se diagnosticaron en los primeros 17 meses; fueron la única manifestación de recidiva en el 13% de los casos (8/60) y en un 16% de las pacientes se encontraron asociadas a recidiva local (10/60). El tiempo medio libre de metástasis fue de 70 meses (IC 45-96), la mediana de 17 meses (IC 0-50) y el rango osciló entre 3 y 228 meses.

La supervivencia libre de metástasis a los 2 y 5 años fue del 48% y 39% respectivamente (Fig.8). En los estadios I y II, al los 2 y 5 años el 57% y 50% estaban sin metástasis respectivamente; sin embargo, en los estadios III y IV solamente el 14% de las pacientes estuvo sin metástasis a los 2 años (log-rank= 10.55 y p= 0.0012) (Fig.9). Todas las pacientes que desarrollaron metástasis fallecieron al poco tiempo.

En la tabla 16 se resumen los resultados en las diferentes supervivencias a los 2,5 y 10 años en la serie global y por estadios.

TABLA 15: LOCALIZACIONES METASTÁTICAS

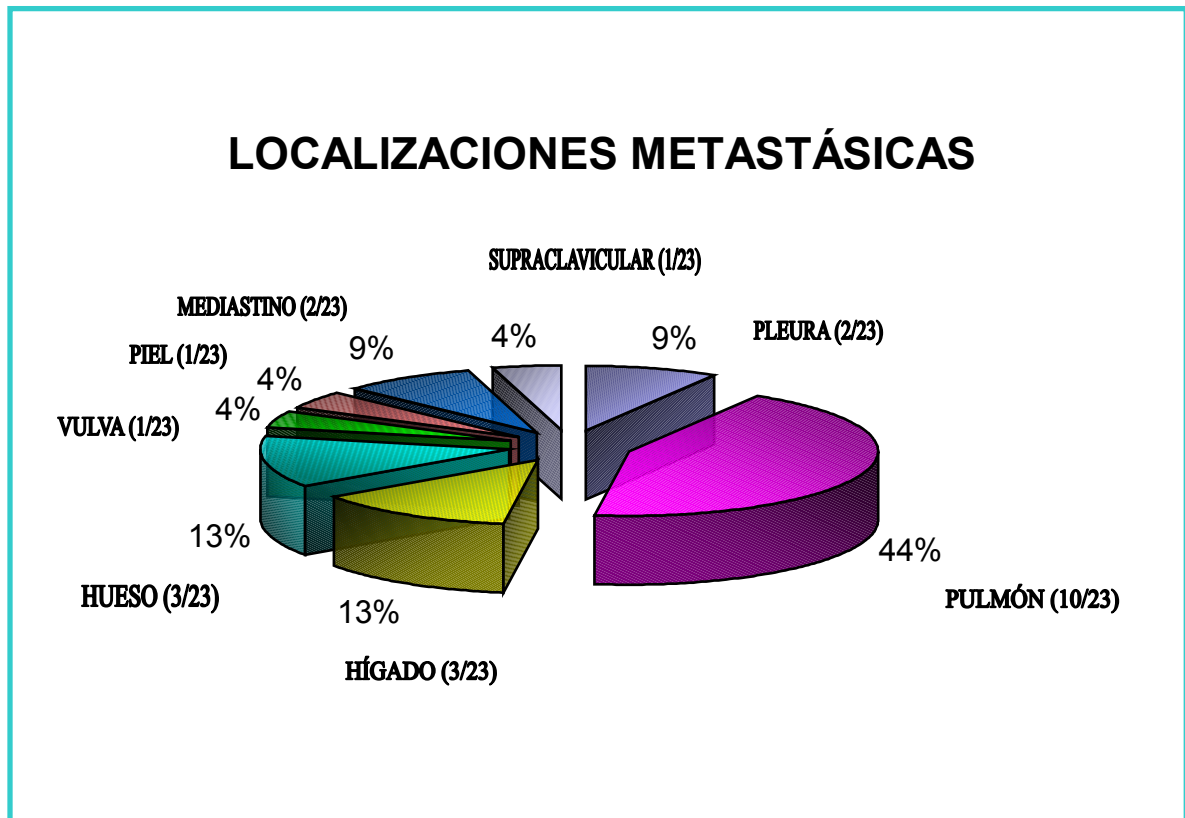


FIGURA 8: SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS (10 años).

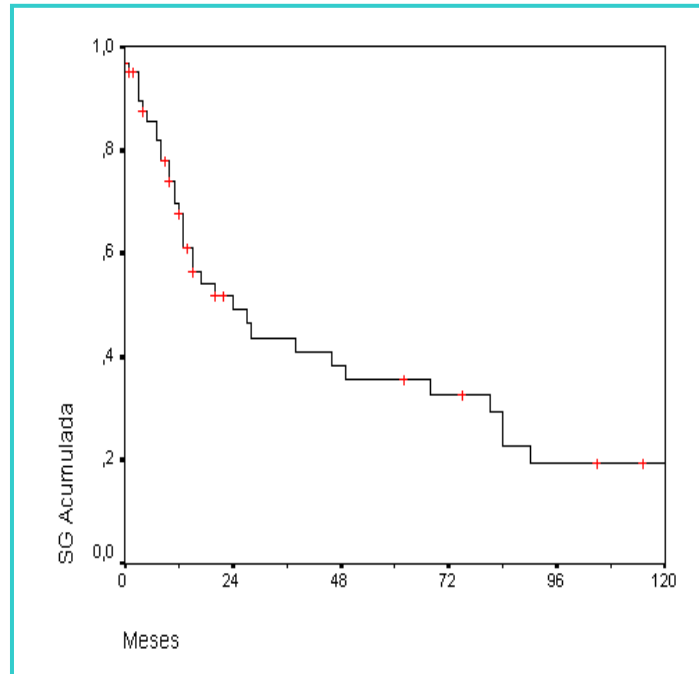


FIGURA 9: SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS EN FUNCIÓN DEL ESTADIO (10 años).

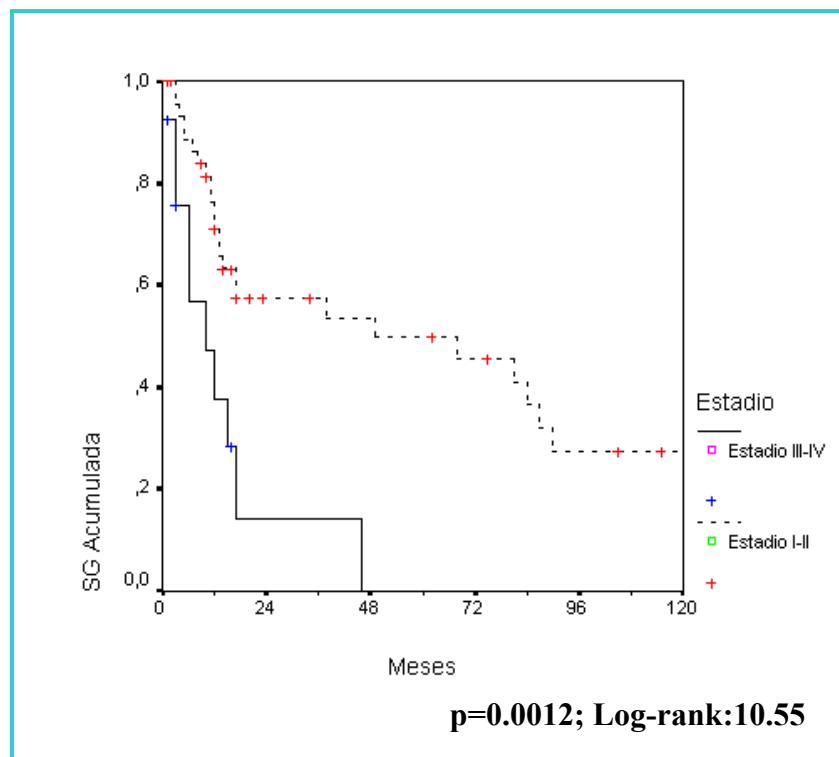


TABLA 16. SUPERVIVENCIAS DE LA SERIE A LOS 2, 5 Y 10 AÑOS.

16.1- EVOLUCIÓN DE LAS SUPERVIVENCIAS.

Supervivencia	24 meses	60 meses	120 meses
SG	0.7743	0.4091	0.333
SLE	0.3756	0.3051	0.1678
SLRL	0.4580	0.3722	0.2047
SLM	0.4776	0.3880	0.2134

SG: Supervivencia global específica. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SLRL: Supervivencia libre de recidiva local. SLM: Supervivencia libre de metástasis.

16.2- SUPERVIVENCIAS DESGLOSADAS POR ESTADIOS.

	Supervivencia	24 meses	60 meses	120 meses	Log-rank	p
SG	Estadio I y II	0.60	0.4592	0.4082	3.15	0.05
	Estadio III y IV	0.3182	---	---		
SLE	Estadio I y II	0.4711	0.3742	0.2245	14.78	0.0001
	Estadio III y IV	0.0865	0	0		
SLRL	Estadio I y II	0.5559	0.4818	0.2650	12.49	0.0004
	Estadio III y IV	0.1154	0	0		
SLM	Estadio I y II	0.5746	0.4979	0.2739	10.55	0.0012
	Estadio III y IV	0.1416	0	0		

SG: Supervivencia global específica. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SLRL: Supervivencia libre de recidiva local. SLM: Supervivencia libre de metástasis.

4.2.5. PATRON DE COMPORTAMIENTO DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS ADENOSARCOMA Y SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL.

Las supervivencias globales a los 5 años de la serie se estudiaron en función del tipo histológico. Se constató que fueron del 49% en los carcinosarcomas, 53% en los adenosarcomas, 33% en los leiomiomas y 53% en los sarcomas del estroma endometrial.

Cinco pacientes estaban afectas de un sarcoma del estroma endometrial. Cuatro de ellas fueron estadificadas como estadio temprano (3 estadios I y 1 estadio II) y una un estadio III. Tres pacientes tenían un alto índice mitótico y 2 un bajo índice mitótico. La invasión miometrial fue menor al 50% en 4 casos y la invasión vasculolinfática se constató en 3 pacientes. A los 5 años 3/5 (60%) estaban vivas sin recidiva, siendo las 3 un estadio I; las otras 2 pacientes (40%) recidivaron localmente y murieron a los 4 y 16 meses después del tratamiento.

Nueve pacientes tenían el tipo histológico adenosarcoma y todas ellas tenían un estadio I después de la cirugía. Dos pacientes (2/9) tenían un alto índice mitótico, una un índice mitótico moderado (1/9) y en cuatro fue bajo (4/9). La invasión miometrial se constató en 5/9 pacientes y crecimiento estromal en 4/9. El tamaño del tumor fue mayor a 8 cm en 4/9 casos. Hubo invasión vasculolinfática en 6/9 casos y este dato no se pudo analizar en 3/9 pacientes. Cuatro pacientes desarrollaron recidiva local, de las que el 50% tenían invasión miometrial, el 50% un alto índice mitótico y el 75% sobrecrecimiento estromal. Una de las pacientes que tuvo recidiva local, desarrolló metástasis a distancia.