

4.3. IMPACTO DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO

El estudio de los factores de pronóstico se efectuó mediante análisis bivariante y multivariante. Los resultados obtenidos se reflejan a continuación. Se han estudiado como factores de pronóstico con posible impacto en las diferentes supervivencias: el índice mitótico, la infiltración miometrial, la presencia de necrosis, el estadio, la presencia de invasión vasculolinfática, la unicentricidad / multicentricidad, el tipo histológico, el tamaño tumoral y la radioterapia.

4.3.1. ANÁLISIS BIVARIANTE.

En las tablas 17, 18, 19, 20 y 21 se muestran los resultados del análisis bivariante para cada una de las supervivencias estudiadas. En todas ellas, se constata que el estadio es una de las variables más significativas. Este hallazgo coincide con los datos de los diferentes autores al estudiar los factores pronósticos en los sarcomas uterinos. Además, es de destacar la importancia de este factor pronóstico por el hecho de que evidencia el comportamiento del tumor: los estadios tempranos tienen mucha mejor evolución que los estadios avanzados.

Teniendo en cuenta la gran influencia del estadio en la evolución de la enfermedad se decidió efectuar el estudio de los factores de pronóstico estratificando a las pacientes en estadios tempranos (I y II) y estadios avanzados (III y IV).

TABLA 17: RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA BIVARIANTE DE LOS DIFERENTES FACTORES DE PRONÓSTICO CON INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

Eliminados los casos MUERTE NO NEOPLÁSICA

Estadísticos del grupo						
	Status	N	Media	Desviación típ.	t	p-value
Tamaño	Vivo	18	6,1111	3,2745	3.33	0.002
	Muerto	18	10,1944	4,0407		
Edad	Vivo	24	60,33	8,90	1.42	0.161
	Muerto	27	64,74	12,64		

Variables	Log Rank	p
Estadio ¹	3.15	0.075
Histología	0.95	0.813
Subtipos ²	2	0.736
Índice miótico	2.49	0.288
Necrosis	0.06	0.801
Unicéntrico/multicéntrico	0.14	0.705
Invasión miometrial	0.23	0.631
Grado de invasión miometrial ³	2.46	0.293
Invasión vasculolifática	4.92	0.026
Radioterapia	1.85	0.174
Tamaño Tumoral ⁴	5.26	0.022

1.Estadio (Categorías: I – II y III-IV)

2.Histología (Categorías: Carcinosarcoma. Homólogo, Carcinosarcoma Heterólogo, Adenosarcoma, Leiomiomasarcoma, Sarcoma del Estroma Endometrial)

3.Grado de invasión miometrial: Invasión. Miometrial<50%, Invasión. Miometrial>50%, No invasión Miometrial

4.Tamaño Tumoral: <=8 cm., >8 cm.

TABLA 18: RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA BIVARIANTE DE LOS DIFERENTES FACTORES DE PRONÓSTICO CON INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

Estadísticos del grupo

		N	Media	Desviación típ.	t	p-value
Tamaño	Libre de enfermedad	14	8,2500	5,0182	0.47	0.642
	No libre de enfermedad	29	7,6207	3,6368		
Edad	Libre de enfermedad	16	62,69	13,66	0.09	0.927
	No libre de enfermedad	44	63,00	10,89		

Variables	Log Rank	P
Estadio ¹	14.78	0.0001
Histología	1.56	0.667
Subtipos ²	2.13	0.712
Índice miótico	7.21	0.027
Necrosis	3.99	0.046
Unicéntrico/multicéntrico	0.07	0.786
Invasión miometrial	0.42	0.518
Grado de invasión miometrial ³	10.10	0.006
Invasión vasculolinfática	6.78	0.009
Radioterapia	0.49	0.482
Tamaño Tumoral ⁴	3.75	0.052

1.Estadio (Categorías: I – II y III-IV)

2.Histología (Categorías: Carcinosarcoma Homólogo, Carcinosarcoma Heterólogo, Adenosarcoma, Leiomiomasarcoma, Sarcoma del Estroma Endometrial)

3.Grado de Invasión Miometrial: Invasión Miometrial<50%, Invasión Miometrial>50%, No invasión Miometrial.

4.Tamaño Tumoral: <=8 cm., >8 cm.

TABLA 19: RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA BIVARIANTE DE LOS DIFERENTES FACTORES DE PRONÓSTICO CON INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL.

		Estadísticos del grupo				
		N	Media	Desviación típ.	t	p-value
Tamaño	Libre de recidiva local	18	8,5556	4,5886	0.99	0.326
	No libre de recidiva local	25	7,3000	3,6912		
Edad	Libre de recidiva local	22	64,73	12,66	0.92	0.361
	No libre de recidiva local	38	61,87	10,93		

Variables	Log Rank	p
Estadio ¹	12.49	0.0004
Histología	1.97	0.579
Subtipos ²	2.11	0.716
Índice miótico	10.67	0.004
Necrosis	3.76	0.053
Unicéntrico/multicéntrico	0.10	0.746
Invasión miometrial	0.04	0.839
Grado de invasión miometrial ³	6.27	0.047
Invasión vasculolifática	4.61	0.031
Radioterapia	1.64	0.200
Tamaño Tumoral	1.55	0.212

1.Estadio (Categorías: I – II y III-IV).

2.Histología (Categorías: Carcinosarcoma Homólogo, Carcinosarcoma Heterólogo, Adenosarcoma, Leiomiomasarcoma, Sarcoma del Estroma Endometrial).

3.Grado de invasión miometrial: Invasión Miometrial<50%, Invasión Miometrial>50%, No Invasión Miometrial.

4.Tamaño Tumoral: <=8, >8.

TABLA 20: RESULTADOS DE LA ESTADÍSTICA BIVARIANTE DE LOS DIFERENTES FACTORES DE PRONÓSTICO CON INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE METASTASIS.

Estadísticos del grupo

		N	Media	Desviación típ.	t	p-value
Tamaño	Libre de metástasis	17	8,4706	4,3246	0.83	0.409
	No libre de metástasis	26	7,4038	3,9523		
Edad	Libre de metástasis	22	66,86	12,33	2.06	0.043
	No libre de metástasis	38	60,63	10,61		

Variables	Log Rank	P
Estadio ¹	10.55	0.0012
Histología	0.27	0.965
Subtipos ²	0.69	0.953
Índice miótico	0.62	0.735
Necrosis	3.23	0.072
Unicéntrico/multicéntrico	0.37	0.545
Invasión miometrial	0.52	0.471
Grado de invasión miometrial ³	6.92	0.031
Invasión vasculolifática	7.89	0.005
Radioterapia	0.01	0.935
Tamaño Tumoral	2.59	0.1072

1.Estadio (Categorías: I – II y III-IV).

2.Histología (Categorías: Carcinosarcoma Homólogo, Carcinosarcoma Heterólogo, Adenosarcoma, Leiomiomasarcoma, Sarcoma del Estroma Endometrial).

3.Grado de invasión miometrial: Invasión Miometrial<50%, Invasión Miometrial>50%, No Invasión Miometrial.

4.Tamaño Tumoral: <=8 cm., >8 cm.

TABLA 21: FACTORES DE PRONÓSTICO SIGNIFICATIVOS EN EL ANÁLISIS BIVARIANTE

SGE	ESTADIO INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA TAMAÑO TUMORAL > 8 CM
SLE	ESTADIO ÍNDICE MITÓTICO NECROSIS INVASIÓN MIOMETRIAL INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA
SLRL	ESTADIO ÍNDICE MITÓTICO NECROSIS INVASIÓN MIOMETRIAL INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA
SLM	ESTADIO INVASIÓN MIOMETRIAL INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA

4.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tras estratificar a las pacientes por estadios I-II vs III-IV se constataron diferentes factores de pronóstico. Se describen en los diferentes estadios estos factores con impacto en las diferentes supervivencias (tabla 22).

4.3.2.1. ESTADIOS I-II.

4.3.2.1.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA.

En el análisis multivariado de la supervivencia global específica solamente se constataron dos factores con impacto significativo. Estos fueron el tamaño tumoral superior a 8 cm. (HR= 4.01; 95% IC 1.01-16.64) y la presencia de invasión vasculolinfática (HR= 24.45; IC 1.70-351.50). En los estadios tempranos no hubieron largas supervivientes si la invasión vasculolinfática estaba presente (Fig.10). En la figura 11 se pueden ver las gráficas de supervivencia en los estadios I y II en función del tamaño tumoral mayor o menor a 8 cm.

3.2.1.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

En el análisis multivariado, el único factor pronóstico fue la presencia de invasión miometrial superior al 50% (HR= 9.71; IC 1.03-13.34). En la figura 12 se reflejan las gráficas de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años en función de la presencia de invasión miometrial superior al 50%.

TABLA 22. RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIADO DE EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN LAS DIFERENTES SUPERVIVENCIAS, ESTRATIFICANDO LAS PACIENTES POR ESTADIOS.

21.1-SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA

Estadio I y II

Invasión vasculolinfática:

No: HR= 1

Sí: HR= 24.45 I.C. 95% (1.70 ; 351,50)

Tamaño tumoral (<=8 cm.) :

≤ 8 : HR= 1

> 8 : HR= 4.01 I.C. 95% (1.01 ; 16.64)

Estadio III y IV

Histología

Carcinosarcoma HR=1

Leiomioma HR= 10.54 I.C. 95% (1.05 ; 105)

22.2- SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Estadio I y II

Grado de invasión miometrial

No invasión miometrial: HR= 1

Invasión miometrial < 50%: HR=1.01, IC.95% (0.33; 3.06)

Invasión Miometrial \geq 50%: HR=9.71, IC.95% (1.03;13.34)

22.3- SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL

Estadio I y II

Grado de invasión miometrial

No invasión miometrial: HR= 1

Invasión miometrial <50%: HR= 0.89, IC.95% (0.28;2.76)

Invasión miometrial \geq 50%: HR= 3.2, IC.95% (1.01;12.09)

22.4- SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS

Estadio I y II

Invasión vasculolinfática

No: HR= 1

Sí: HR= 2.92 I.C. 95% (1.00 ; 9.29)

FIGURA 10: CURVAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA (ESTADIOS I-II).

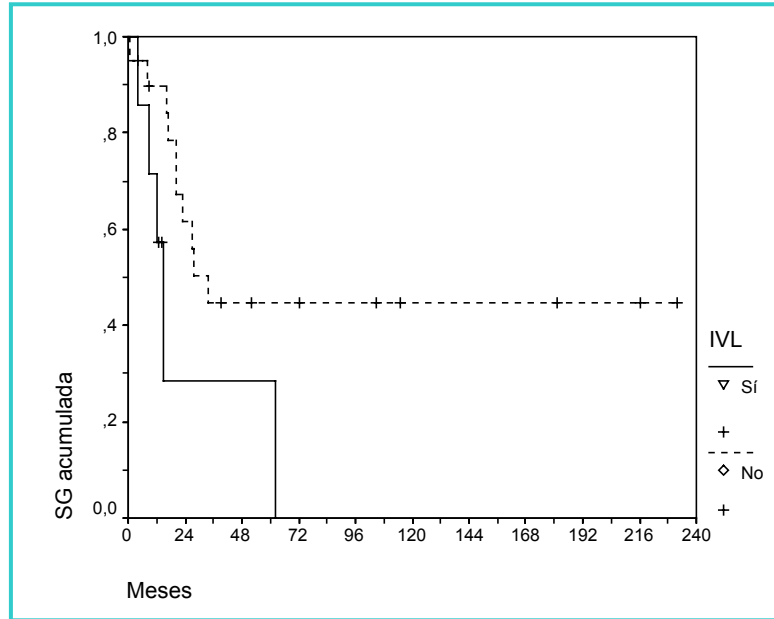


FIGURA 11. CURVAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL PARA LOS ESTADIOS I Y II EN FUNCIÓN DEL FACTOR PRONÓSTICO TAMAÑO TUMORAL.

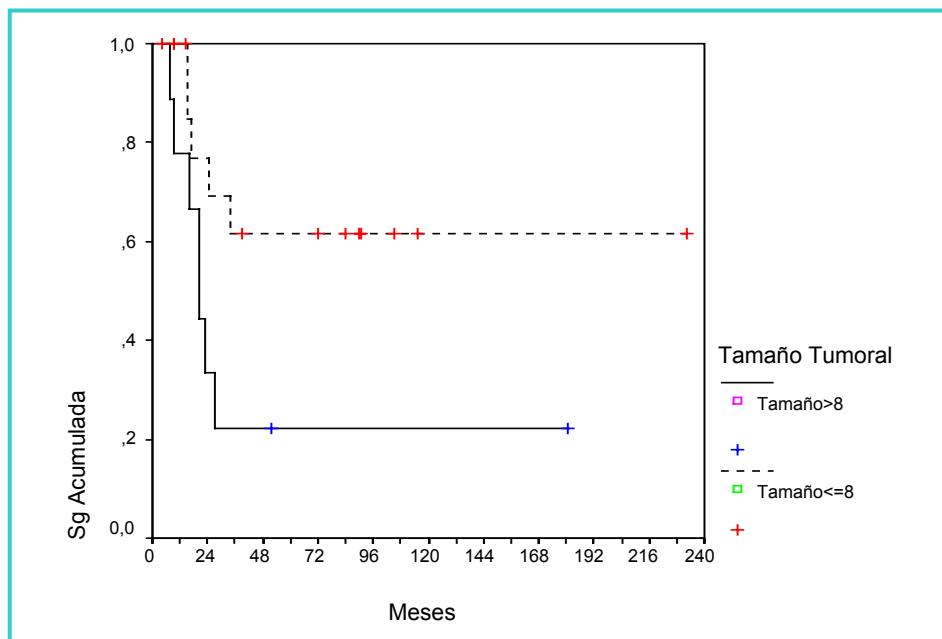
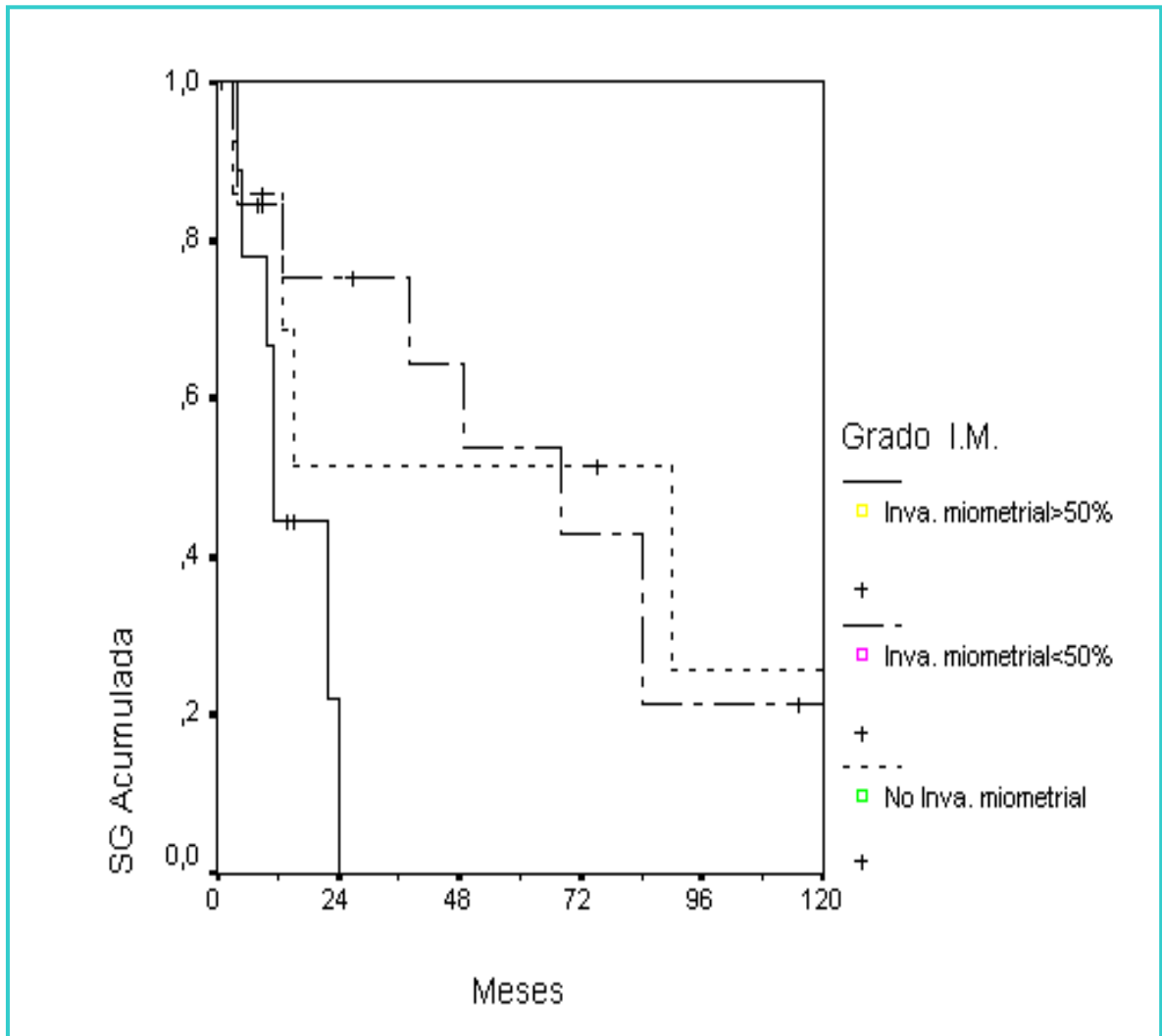


FIGURA 12. CURVAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DEL FACTOR DE PRONÓSTICO INVASIÓN MIOMETRIAL MAYOR AL 50% (ESTADIOS I-II) (10 años).



4.3.2.1.3. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL.

La invasión miometrial mayor al 50% fue el único factor pronóstico con influencia en la supervivencia libre de recidiva local con una HR = 3.2 (IC 1.01-12.09). Las gráficas de supervivencia libre de recidiva local en función del grado de la invasión miometrial se encuentran en la figura 13.

4.3.2.1.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE METASTASIS.

El análisis múltiple solamente permitió establecer la invasión vasculolinfática como factor de pronóstico en la supervivencia libre de metástasis (HR= 2.92 e IC 1.01-9.29) (Fig.14).

Es de destacar el hecho de que, los factores de pronóstico que influyen en las diferentes supervivencias son distintos. Mientras que en la supervivencia global específica y en la supervivencia libre de metástasis influyó la invasión vasculolinfática, en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia libre de recidiva local la invasión miometrial. La invasión vasculolinfática se asocia a la aparición de metástasis a distancia y estas condicionan una disminución de la supervivencia global. El número de pacientes con invasión miometrial mayor al 50% y la mayor importancia de la invasión vasculolinfática como factor pronóstico podría ser el responsable de que la invasión miometrial perdiese valor en la supervivencia global específica.

FIGURA 13. CURVAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL EN FUNCIÓN DEL GRADO DE INVASIÓN MIOMETRIAL (ESTADIOS I-II) (10 años).

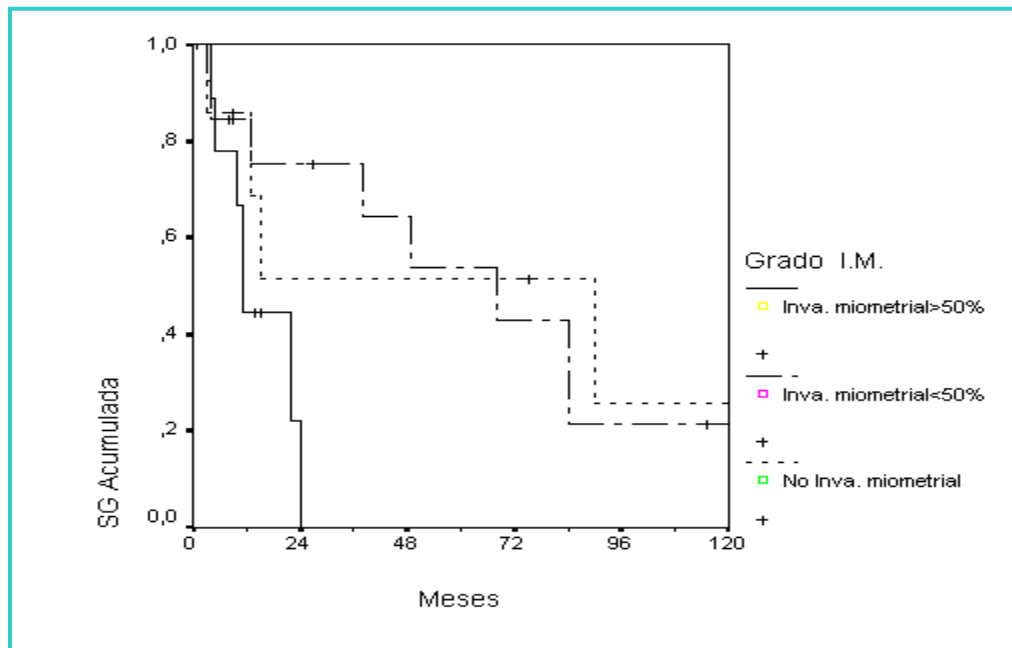
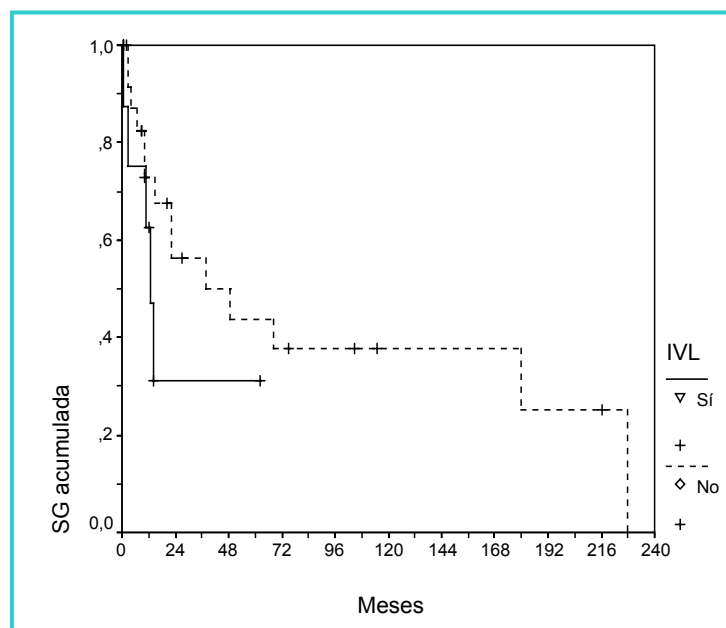


FIGURA 14. CURVAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS EN FUNCIÓN DEL FACTOR DE PRONÓSTICO INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA (ESTADIOS I-II).



4.3.2.2. ESTADIOS III-IV.

En el análisis multivariado, no se encontró ningún factor pronóstico con impacto en la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de metástasis.

En la supervivencia global específica el único factor pronóstico detectado con suficiente impacto fue el tipo histológico leiomioma, siendo la HR de 10.54 y el IC 1.03-13.34. En la figura 15 se pueden apreciar las diferencias en la supervivencia global en función del tipo histológico carcinosarcoma o leiomioma.

Las diferencias entre los estadios tempranos y los avanzados en cuanto a los factores pronósticos son interesantes porque proporcionan información del diferente comportamiento entre ambos grupos de estadios. A pesar de que, a diferencia de los estadios I-II, en los estadios avanzados no se han encontrado factores de pronóstico diferentes al tipo histológico leiomioma, la distribución de los diferentes factores de pronóstico entre estadios tempranos y avanzados no es igual. Cuando se estudió esta distribución en función de los estadios se evidenció que la invasión vasculolinfática, la invasión miometrial superior al 50% y el tamaño tumoral mayor a 8 cm. se presentaron con mayor incidencia en los estadios avanzados (Tabla 14). Sin embargo, las diferencias fueron solo estadísticamente significativas para la invasión vasculolinfática ($X^2=13.001$, $p<0.0001$) (tabla 23). En el caso de los estadios avanzados, se constató una incidencia de invasión vasculolinfática del 89% (8/9), mientras que en los estadios tempranos, la incidencia de invasión vasculolinfática fue del 23%.

El bajo número de pacientes en estadios avanzados y que la mayoría de ellas tenían invasión vasculolinfática, fue probablemente lo que condicionó que ésta última no fuese un factor discriminativo en el estudio multivariado de las supervivencias, a diferencia de lo que sucedió en los estadios tempranos. Estos resultados están limitados por el tamaño de la muestra y por tanto por la falta de potencia asumir diferencias significativas entre los casos expuestos y los no expuestos al factor de riesgo estudiado.

FIGURA 15: GRAFICAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN LOS ESTADIOS AVANZADOS (III-IV) EN FUNCIÓN DEL TIPO HISTOLÓGICO.

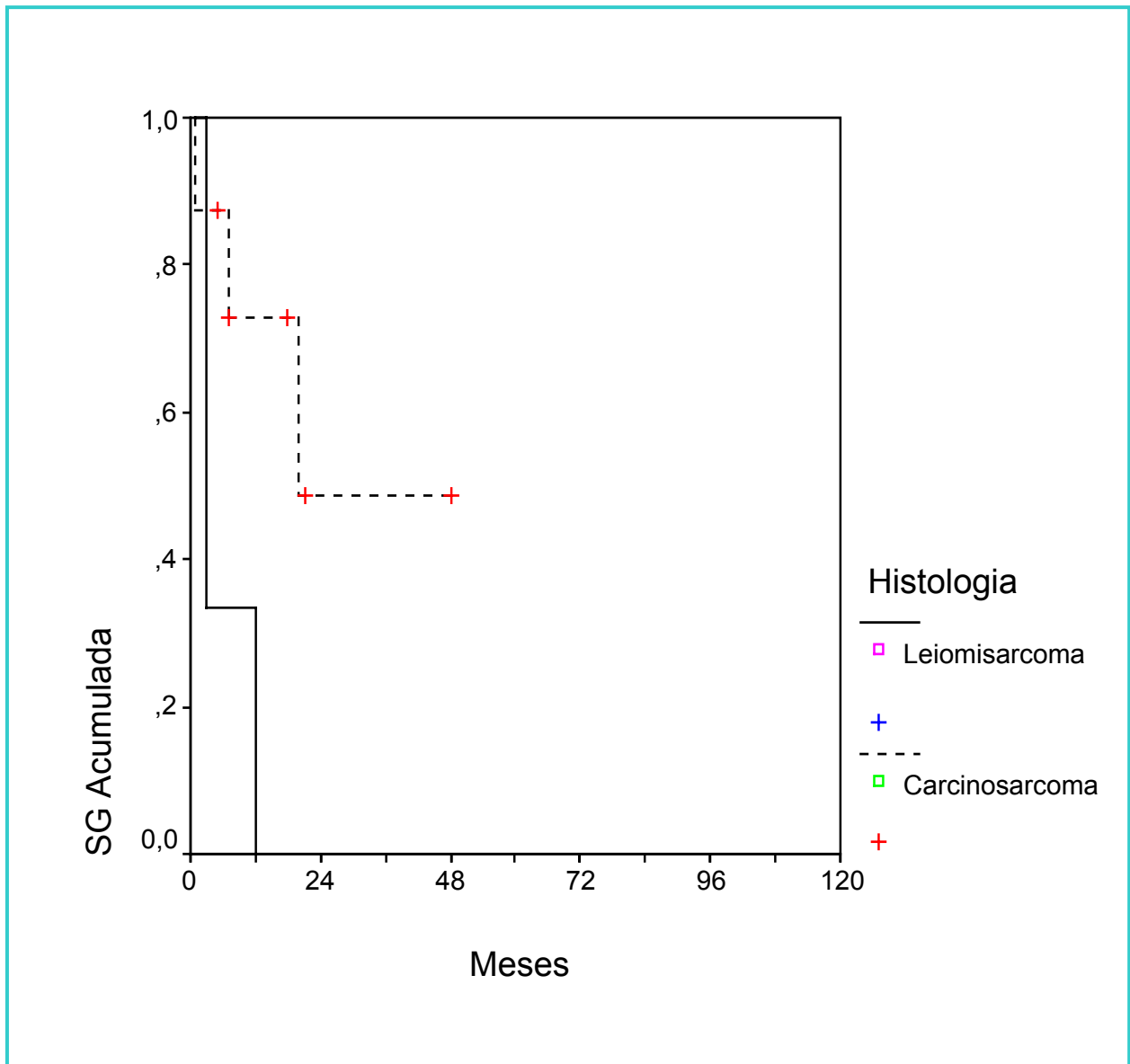


TABLA 23. TABLA DE CONTINGENCIA ESTADIO/ INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA.

Tabla de contingencia Estadio * Invasión vasculolifática

			Invasión vasculolifática		Total
			No	Sí	
Estadio	I y II	Recuento	26	8	34
		% de Estadio	76,5%	23,5%	100,0%
	III y IV	Recuento	1	8	9
		% de Estadio	11,1%	88,9%	100,0%
Total		Recuento	27	16	43
		% de Estadio	62,8%	37,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,011	1	,000

4.4. ESTUDIO DEL IMPACTO DE LA RADIOTERAPIA

Se ha estudiado la distribución de los factores de pronóstico en función de haber recibido o no radioterapia. La evaluación del impacto de la radioterapia se ha realizado mediante análisis bivariante y multivariante. A pesar de que muchos autores coinciden en que la radioterapia influye en el control local de la enfermedad y algunos refieren su efecto beneficioso en la supervivencia, en el presente estudio no se ha constatado su impacto.

La distribución de las pacientes en función de los factores de pronóstico y de si han recibido o no radioterapia queda reflejada en las tablas 24 y 25. La distribución de frecuencias es similar en ambos grupos para todos los caracteres con la excepción de la invasión miometrial y el grado de invasión miometrial.

La **invasión miometrial** en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso se ha considerado un factor pronóstico importante que condiciona una mayor incidencia de recidivas locales, tal y como se ha citado anteriormente.

Veintinueve pacientes presentaron invasión miometrial en el estudio anatomopatológico, de ellas el 62% (19/29) recibieron radioterapia mientras que el 38% (11/29) no. En el grupo de pacientes que habían recibido irradiación el 100% tenían invasión miometrial; sin embargo, la invasión miometrial solamente estuvo presente en el 55% de las pacientes a las que no se les administró (prueba exacta de Fisher, $p < 0.05$).

Mientras que en el grupo de pacientes que no recibió irradiación la razón de las frecuencias es de 1, las pacientes que siguieron radioterapia

todas tenían invasión miometrial. Además, ninguna de las pacientes sin invasión miometrial había recibido radioterapia. Estos datos son indicativos de que, en la presente serie hubo una selección a lo largo de los años de las pacientes para recibir irradiación; aquellas pacientes con invasión miometrial fueron seleccionadas, al igual que sucede en el cáncer de endometrio, a recibir radioterapia complementaria a la cirugía. Esta hipótesis concuerda con el hallazgo de que, la mitad de las pacientes que fueron irradiadas tenían una invasión miometrial superior al 50%, mientras que ésta solamente estaba presente en el 30% de las que no la recibieron (prueba exacta de Fisher $p < 0.05$).

En el presente estudio se ha observado que, en las pacientes con estadios iniciales que tenían invasión miometrial mayor al 50% la supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad es menor. A pesar de que los análisis estadísticos no han evidenciado impacto de la radioterapia en el control local ni en la supervivencia, no podemos negar el papel de la irradiación por dos importantes motivos. El hecho de que, prácticamente las dos terceras partes de las pacientes con invasión miometrial fuesen irradiadas, puede ser el responsable de que en el análisis bivariado no se haya manifestado el beneficio de la irradiación en el control local y supervivencia. Además, en la presente serie se ha estudiado el impacto de la irradiación entre dos grupos de pacientes con diferente distribución de incidencia de invasión miometrial. Al tratarse de dos grupos con pronóstico diferente **podría considerarse que la radioterapia sí fue efectiva al igualar el control local y la supervivencia entre ambos grupos.**

Al analizar la asociación de **la radioterapia en función del tamaño del tumor** mediante tablas de contingencia, pudo observarse que, aquellas pacientes que presentaban tamaños tumorales iguales o inferiores a 8 centímetros estaban vivas al final del seguimiento si habían recibido radioterapia, mientras que solamente el 50% de las que no la recibieron vivían (Tabla 26). El escaso número de pacientes en ambos grupos impide obtener conclusiones estadísticas.

Al tener en cuenta el **estadio y el tamaño del tumor**, se pudo observar que en los estadios iniciales el 100% de las pacientes con tamaños de tumor igual o inferior a 8 centímetros y que habían recibido irradiación vivían, mientras que las pacientes que no fueron irradiadas vivieron el 55.6%. En los estadios avanzados solamente una paciente tenía un tamaño tumoral inferior a 8 centímetros, había recibido radioterapia y estaba viva al final del seguimiento. La distribución de las pacientes con tumores mayores a 8 cm. en función del estadio fue de 9 en los estadios I y II y 4 en los III y IV; en los estadios tempranos, la mayoría de las pacientes que recibieron radioterapia habían fallecido y en los avanzados el pequeño número de pacientes impide llegar a ninguna conclusión (tabla 27).

Al considerar la distribución de las pacientes en función de haber recibido radioterapia o no, teniendo en cuenta el **tamaño del tumor y el tipo histológico**, es de destacar que: el 100% de las pacientes con carcinosarcomas que tenían un tamaño inferior a 8 centímetros y que habían recibido irradiación estaban vivas en el momento de efectuar el estudio; sin embargo, es de destacar que solamente el 40% de las pacientes que no recibieron radioterapia estaban vivas (Tabla 28). En tumores de tamaño

superior a 8 cm., el número de pacientes impide obtener conclusiones (Tabla 29).

El análisis descriptivo detallado que se presenta en las tablas 26 a 29 se ha efectuado excluyendo a las pacientes que murieron de causa no neoplásica.

Los datos que se acaban de exponer en cuanto a las asociaciones tamaño tumoral/radioterapia, estadio/tamaño tumoral y tipo histológico/tamaño tumoral y el estado de vivo/muerto en relación a la radioterapia incluyen un número pequeño de pacientes en cada subgrupo estudiado. El concepto de vivo es diferente al de supervivencia; en este estudio, cada paciente ha tenido un periodo diferente de seguimiento en el tiempo. Como consecuencia, aunque los datos anteriormente expuestos no permiten hacer afirmaciones al respecto de la eficacia de la radioterapia, si que permiten generar hipótesis orientadas hacia un beneficio de la radioterapia, especialmente en los subgrupos citados de los sarcomas uterinos y que podrán ser confirmadas en estudios más amplios.

El papel de la radioterapia en los sarcomas uterinos ha sido un tema controvertido, y todavía en este momento no se ha podido llegar a conclusiones basadas en la evidencia por falta de estudios aleatorizados. Sin embargo, aunque son pocos los autores que indican un beneficio en la supervivencia, muchos refieren la eficacia de la radioterapia en el control local de la enfermedad, (Tabla 2).

Aunque el presente estudio no han mostrado que la radioterapia sea eficaz en las diferentes supervivencias, el análisis detallado de la

distribución de las pacientes, en función de haber o no recibido irradiación, permite generar hipótesis que orientan al respecto del beneficio de la irradiación en los sarcomas uterinos. Las pacientes con tipo histológico carcinosarcoma, estadios iniciales, con tamaño tumoral inferior a 8 centímetros y con invasión miometrial mayor al 50% son las parece que se pueden beneficiar de la radioterapia. Las pacientes con tipo histológico leiomiomasarcoma, estadios avanzados, tamaños tumorales superiores a 8 centímetros y con invasión vasculolinfática presentaron una tendencia a la disminución en la supervivencia global específica, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de recidiva local y la supervivencia libre de metástasis. Esto último puede generar la hipótesis que probablemente el pésimo pronóstico de este grupo de pacientes impedir constatar el beneficio de la irradiación en el control local de la enfermedad.

TABLA 24. DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN FUNCIÓN DE HABER O NO RECIBIDO RADIOTERAPIA.

	Radioterapia			
	Sí		No	
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%
ESTADIO				
I-II	25	78.1%	22	78.6 %
III-IV	7	21.9%	6	21.4%
HISTOLOGÍA				
Carcinosarcoma	17	53.1%	15	53.6%
Adenosarcoma	5	15.6%	4	14.3%
Leiomiomasarcoma	6	18.8%	8	28.6%
SEE	4	12.5%	1	3.5%
SUBTIPOS HISTOLÓGICOS				
Carcino. Homologo	6	20%	5	20%
Carcino. Heterólogo	9	30%	7	28%
Adenosarcoma	5	16.7%	4	16%
Leiomiomasarcoma	6	20%	8	32%
SEE	4	13.3%	1	4%
ÍNDICE MITÓTICO				
1	4	14.3%	3	12.5%
2	2	7.1%	2	8.3%
3	22	78.6%	19	79.2%
NECROSIS				
No	6	25%	3	12%
Sí	18	75%	22	88%
UNI/MULTICÉNTRICO				
Unicéntrico	17	73.9%	20	90.9%
Multicéntrico	6	26.1%	2	9.1%
INVASIÓN MIOMETRIAL*				
No	0	0%	9	45%
Sí	18	100%	11	55%
GRADO DE INVASIÓN MIOMETRIAL*				
No Inv. miometrial	0	0%	9	45%
Inv. Miometrial <50%	9	50%	5	25%
Inv. Miometrial.>50%	9	50%	6	30%
IVL				
No	14	60.9%	14	66.7%
Sí	9	39.1%	7	33.3%
TAMAÑO TUMORAL				
Tamaño<=8	11	55%	15	65.2%
Tamaño>8	9	45%	8	34.8%

IVL: Invasión vasculolinfática. Carcino.: Carcinosarcoma. SEE: sarcoma del estroma endometrial.

* Prueba exacta de Fisher p<0.05

TABLA 25: ANALISIS DESCRIPTIVO DETALLADO DE LOS DIFERENTES FACTORES DE PRONÓSTICO EN FUNCIÓN DE QUE LAS PACIENTES HAYAN O NO RECIBIDO IRRADIACIÓN.

25.1- ESTADIO

Tabla de contingencia Radioterapia * Estadio

			Estadio		Total
			Estadio I-II	Estadio III-IV	
Radioterapia	Si	Recuento	25	7	32
		Frecuencia esperada	25,1	6,9	32,0
		% de Radioterapia	78,1%	21,9%	100,0%
	No	Recuento	22	6	28
		Frecuencia esperada	21,9	6,1	28,0
		% de Radioterapia	78,6%	21,4%	100,0%
Total	Recuento	47	13	60	
	Frecuencia esperada	47,0	13,0	60,0	
	% de Radioterapia	78,3%	21,7%	100,0%	

25.2- HISTOLOGÍA

Tabla de contingencia Radioterapia * Subgrupos Histología

			Subgrupos Histología					Total
			Carcino. Homólogo	Carcino. Heterólogo	Adeno Sarcoma	Leiomi Sarcoma	SEE	
Radioterapia	Si	Recuento	6	9	5	6	4	30
		Frecuencia esperada	6,0	8,7	4,9	7,6	2,7	30,0
		% de Radioterapia	20,0%	30,0%	16,7%	20,0%	13,3%	100,0%
	No	Recuento	5	7	4	8	1	25
		Frecuencia esperada	5,0	7,3	4,1	6,4	2,3	25,0
		% de Radioterapia	20,0%	28,0%	16,0%	32,0%	4,0%	100,0%
Total	Recuento	11	16	9	14	5	55	
	Frecuencia esperada	11,0	16,0	9,0	14,0	5,0	55,0	
	% de Radioterapia	20,0%	29,1%	16,4%	25,5%	9,1%	100,0%	

25.3- INDICE MITÓTICO

Tabla de contingencia Radioterapia * Índice mitótico

			Índice mitótico			Total
			0-5	<10	>10	
Radioterapia	Si	Recuento	4	2	22	28
		Frecuencia esperada	3,8	2,2	22,1	28,0
		% de Radioterapia	14,3%	7,1%	78,6%	100,0%
	No	Recuento	3	2	19	24
		Frecuencia esperada	3,2	1,8	18,9	24,0
		% de Radioterapia	12,5%	8,3%	79,2%	100,0%
Total	Recuento	7	4	41	52	
	Frecuencia esperada	7,0	4,0	41,0	52,0	
	% de Radioterapia	13,5%	7,7%	78,8%	100,0%	

25.4- NECROSIS

Tabla de contingencia Radioterapia * Necrosis

			Necrosis		Total
			No	Si	
Radioterapia	Si	Recuento	6	18	24
		Frecuencia esperada	4,4	19,6	24,0
		% de Radioterapia	25,0%	75,0%	100,0%
	No	Recuento	3	22	25
		Frecuencia esperada	4,6	20,4	25,0
		% de Radioterapia	12,0%	88,0%	100,0%
Total	Recuento	9	40	49	
	Frecuencia esperada	9,0	40,0	49,0	
	% de Radioterapia	18,4%	81,6%	100,0%	

25.5- UNICÉNTRICO/MULTICÉNTRICO

Tabla de contingencia Radioterapia * Unimultice

			Unimultice		Total
			Unicéntrico	Multicéntrico	
Radioterapia	Si	Recuento	17	6	23
		Frecuencia esperada	18,9	4,1	23,0
		% de Radioterapia	73,9%	26,1%	100,0%
	No	Recuento	20	2	22
		Frecuencia esperada	18,1	3,9	22,0
		% de Radioterapia	90,9%	9,1%	100,0%
Total	Recuento	37	8	45	
	Frecuencia esperada	37,0	8,0	45,0	
	% de Radioterapia	82,2%	17,8%	100,0%	

25.6- INVASIÓN MIOMETRIAL

Tabla de contingencia Radioterapia * Grado de invasión miometrial

			Grado de invasión miometrial			Total
			No Inva. miometrial	Inva. miometrial <50%	Inva. miometrial >50%	
Radioterapia	Si	Recuento	0	9	9	18
		Frecuencia esperada	4,3	6,6	7,1	18,0
		% de Radioterapia	,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	No	Recuento	9	5	6	20
		Frecuencia esperada	4,7	7,4	7,9	20,0
		% de Radioterapia	45,0%	25,0%	30,0%	100,0%
Total	Recuento	9	14	15	38	
	Frecuencia esperada	9,0	14,0	15,0	38,0	
	% de Radioterapia	23,7%	36,8%	39,5%	100,0%	

25.7- INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA

Tabla de contingencia Radioterapia * Invasión vasculolifática

			Invasión vasculolifática		Total
			No	Sí	
Radioterapia	Si	Recuento	14	9	23
		Frecuencia esperada	14,6	8,4	23,0
		% de Radioterapia	60,9%	39,1%	100,0%
	No	Recuento	14	7	21
		Frecuencia esperada	13,4	7,6	21,0
		% de Radioterapia	66,7%	33,3%	100,0%
Total	Recuento	28	16	44	
	Frecuencia esperada	28,0	16,0	44,0	
	% de Radioterapia	63,6%	36,4%	100,0%	

25.8- TAMAÑO TUMORAL

Tabla de contingencia Radioterapia *Tamaño Tumoral

			Tamaño Tumoral		Total
			Tamaño<=8	Tamaño>8	
Radioterapia	Si	Recuento	11	9	20
		Frecuencia esperada	12,1	7,9	20,0
		% de Radioterapia	55,0%	45,0%	100,0%
	No	Recuento	15	8	23
		Frecuencia esperada	13,9	9,1	23,0
		% de Radioterapia	65,2%	34,8%	100,0%
Total	Recuento	26	17	43	
	Frecuencia esperada	26,0	17,0	43,0	
	% de Radioterapia	60,5%	39,5%	100,0%	

TABLA 26. TABLA DESCRIPTIVA DEL ESTADO VIVO/MUERTO EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL Y DE HABER RECIBIDO RADIOTERAPIA

Tabla de contingencia Status * Radioterapia * REC_TAM8

REC_TAM8				Radioterapia		Total
				Si	No	
Tamaño<=8	Status	Vivo	Recuento	9	5	14
			% de Radioterapia	100,0%	50,0%	73,7%
		Muerto	Recuento		5	5
			% de Radioterapia		50,0%	26,3%
	Total		Recuento	9	10	19
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%
Tamaño>8	Status	Vivo	Recuento	2	2	4
			% de Radioterapia	25,0%	40,0%	30,8%
		Muerto	Recuento	6	3	9
			% de Radioterapia	75,0%	60,0%	69,2%
	Total		Recuento	8	5	13
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%

TABLA 27. TABLA DESCRIPTIVA DEL NÚMERO DE PACIENTES QUE RECIBIERON O NO RADIOTERAPIA EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL, ESTATUS DE LA PACIENTE Y ESTADIO.

Tabla de contingencia Status * Radioterapia * REC_TAM8

REC_TAM8	Estadio	Status	Vivo	Recuento	Radioterapia		Total
					Si	No	
Tamaño<=8	Estadio I-II	Status	Vivo	Recuento	8	4	12
				% de Radioterapia	100,0%	44,4%	70,6%
		Muerto	Recuento		5	5	
			% de Radioterapia		55,6%	29,4%	
		Total	Recuento	8	9	17	
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%	
	Estadio III-IV	Status	Vivo	Recuento	1		1
				% de Radioterapia	100,0%		100,0%
		Total	Recuento	1		1	
			% de Radioterapia	100,0%		100,0%	
Tamaño>8	Estadio I-II	Status	Vivo	Recuento	1	1	2
				% de Radioterapia	16,7%	33,3%	22,2%
		Muerto	Recuento	5	2	7	
			% de Radioterapia	83,3%	66,7%	77,8%	
		Total	Recuento	6	3	9	
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%	
	Estadio III-IV	Status	Vivo	Recuento	1	1	2
				% de Radioterapia	50,0%	50,0%	50,0%
		Muerto	Recuento	1	1	2	
			% de Radioterapia	50,0%	50,0%	50,0%	
Total	Recuento	2	2	4			
	% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%			

TABLA 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 .

Tabla de contingencia Status * Radioterapia * Histologia

Tamaño Tumoral <=8				Radioterapia		Total
				Si	No	
Carcinosarcoma	Status	Vivo	Recuento	5	2	7
			% de Radioterapia	100,0%	40,0%	70,0%
		Muerto	Recuento		3	3
			% de Radioterapia		60,0%	30,0%
	Total		Recuento	5	5	10
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%
Adenosarcoma	Status	Vivo	Recuento	1	1	2
			% de Radioterapia	100,0%	50,0%	66,7%
		Muerto	Recuento		1	1
			% de Radioterapia		50,0%	33,3%
	Total		Recuento	1	2	3
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%
Leiomioma	Status	Vivo	Recuento	1	1	2
			% de Radioterapia	100,0%	50,0%	66,7%
		Muerto	Recuento		1	1
			% de Radioterapia		50,0%	33,3%
	Total		Recuento	1	2	3
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%
SEE	Status	Vivo	Recuento	2	1	3
			% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%
	Total		Recuento	2	1	3
		% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%	

TABLA 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 .

Tabla de contingencia Status * Radioterapia * Histologia

Tamaño Tumoral >8				Radioterapia		Total
				Si	No	
Carcinosarcoma	Status	Vivo	Recuento	1	1	2
			% de Radioterapia	25,0%	50,0%	33,3%
		Muerto	Recuento	3	1	4
			% de Radioterapia	75,0%	50,0%	66,7%
	Total	Recuento	4	2	6	
		% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%	
Adenosarcoma	Status	Vivo	Recuento	1		1
			% de Radioterapia	50,0%		33,3%
		Muerto	Recuento	1	1	2
			% de Radioterapia	50,0%	100,0%	66,7%
	Total	Recuento	2	1	3	
		% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%	
Leiomioma	Status	Vivo	Recuento		1	1
			% de Radioterapia		50,0%	25,0%
		Muerto	Recuento	2	1	3
			% de Radioterapia	100,0%	50,0%	75,0%
	Total	Recuento	2	2	4	
		% de Radioterapia	100,0%	100,0%	100,0%	

4.5. ESTUDIO COMPARATIVO DESCRIPTIVO EN LA LITERATURA DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO ENTRE LOS TUMORES UTERINOS CON PATRON SARCOMATOSO Y LOS CÁNCERES DE CÉRVIX Y CUERPO DE ÚTERO (ENDOMETRIO).

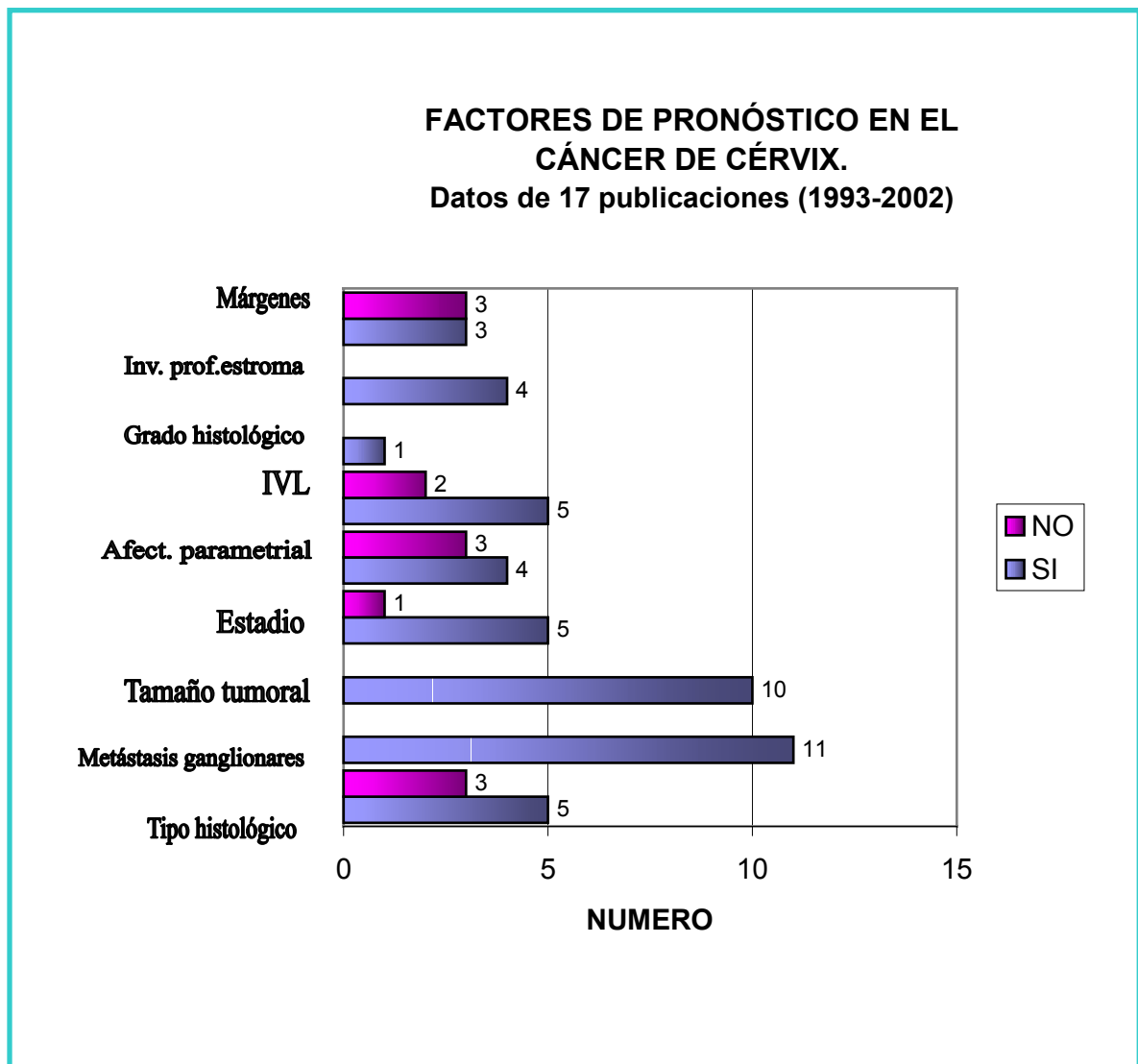
4.5.1. CANCER DE CÉRVIX

Entre 1993 y 2002 se publicaron 17 trabajos que evaluaban los factores de pronóstico en el cáncer de cérvix y que en su totalidad estudiaron a 8993 pacientes. Al igual que en otras localizaciones tumorales, no todos los autores estudian todos los posibles factores de pronóstico ni los resultados obtenidos son coincidentes en los diferentes estudios. En estos estudios se han evaluado los siguientes factores pronósticos: márgenes afectos después de la cirugía, invasión profunda del estroma, afectación parametrial, estadio, metástasis ganglionares, tamaño tumoral, invasión vasculolinfática, grado histológico, invasión miometrial y tipo histológico.

En 5 trabajos había pacientes en todos los estadios, y en todos estos estudios el estadio se consideró factor pronóstico importante en la supervivencia y control local de la enfermedad. La presencia de adenopatías positivas se consideró factor pronóstico en 11 de los estudios y el resto no la estudian. La importancia del tamaño tumoral quedó reflejada en 10 de los trabajos y no fue evaluada en 7. El tipo histológico diferente al carcinoma escamoso influyó como factor pronóstico en 5 estudios, mientras que en 3 no se consideró que tuviera impacto en la supervivencia y en 11 no se evaluó. La importancia de la afectación parametrial se constató en 2 trabajos, otros 2 desestimaron su valor y los restantes no consideraron este dato. Tres autores defendieron la importancia de la presencia de márgenes afectos después de la cirugía, mientras que otros 3 la desestimaron. La presencia de invasión vasculolinfática se consideró como factor pronóstico de relevancia en 5 de los estudios, el grado invasión del estroma cervical en 4 de los trabajos y solamente en uno se destacó la importancia del grado de diferenciación.

En la figura 16 muestra, en forma de diagrama de barras, la frecuencia de citación de los diferentes factores pronósticos mencionados en los 17 trabajos. Las barras en rojo muestran el número de trabajos en que un determinado factor pronóstico no ha presentado influencia. Las columnas en azul indican el número de veces que un factor pronóstico ha tenido impacto en la evolución de la enfermedad. La ausencia de columna indica que el factor pronóstico en cuestión no ha sido mencionado ni por impacto positivo ni por su ausencia de influencia.

FIGURA 16: FACTORES DE PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE CÉRVIX.



4.5.1. CANCER DE CUERPO UTERINO(ENDOMETRIO).

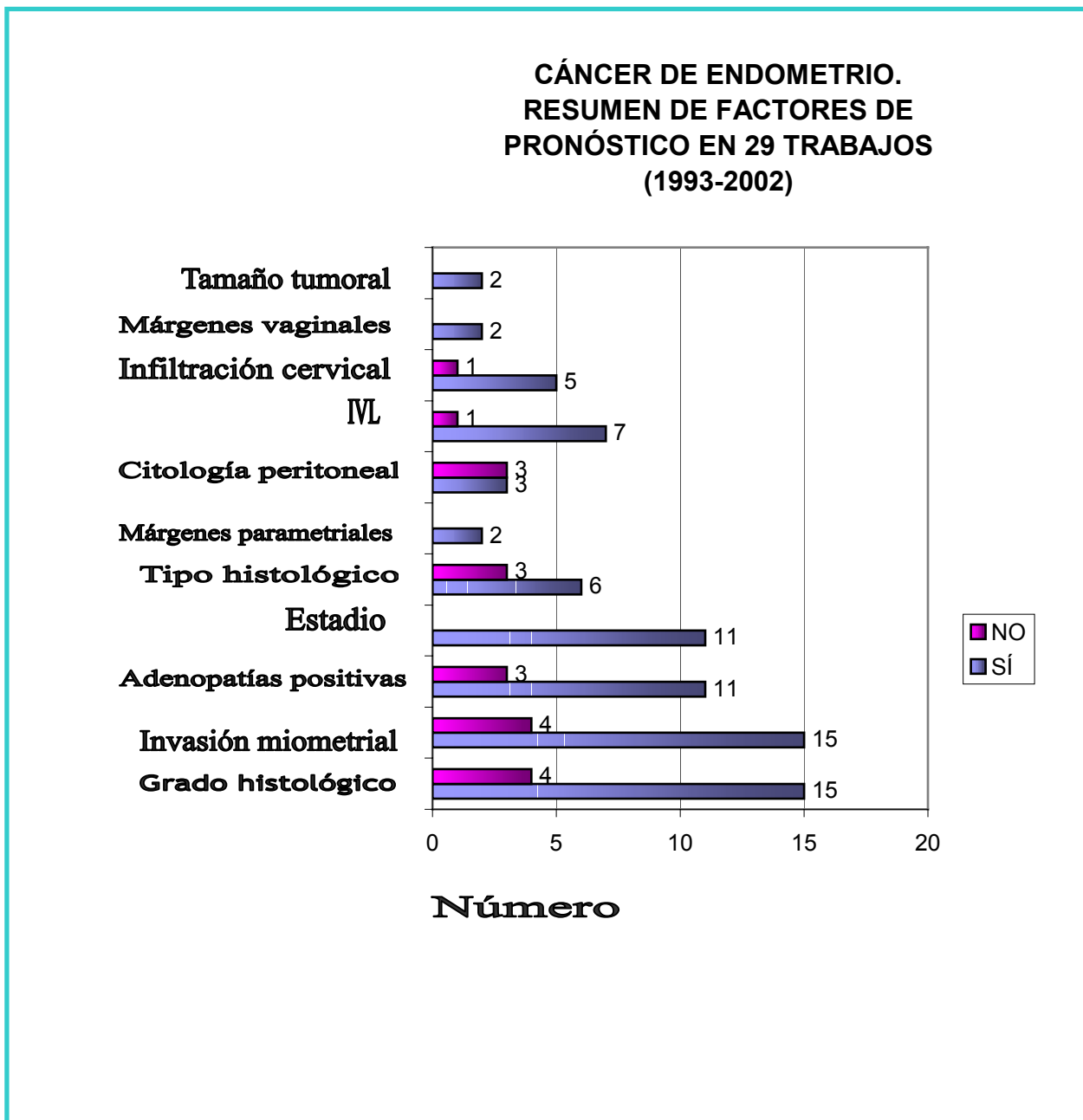
Entre 1993 y 2002 se han estudiado retrospectivamente 29 trabajos publicados en factores de pronóstico del cáncer de endometrio. A pesar de que estos 29 trabajos reúnen un total de 11.098 pacientes tratadas por cáncer de cuerpo uterino y efectúan análisis multivariado, no todos ellos estudian los mismos factores de pronóstico ni alcanzan las mismas conclusiones en cuanto a su impacto en la evolución de la enfermedad. Se han evaluado como factores de pronóstico: el tamaño tumoral, la presencia de márgenes vaginales afectos después de la cirugía, la infiltración cervical, la invasión vasculolinfática, la citología peritoneal positiva, los márgenes parametriales, el tipo histológico, el estadio, la presencia de adenopatías positivas, la invasión miometrial y el grado histológico.

En los 11 trabajos en los que se incluyeron pacientes en todos los estadios, se constató que el estadio fue un factor pronóstico importante en la evolución de la enfermedad. En 15 estudios se refiere la importancia del grado de diferenciación como factor pronóstico, mientras que 4 niegan su influencia; en 10 este dato no formó parte del estudio. La invasión miometrial superior al 50% se consideró como factor pronóstico en 15 mientras que, en 4 no se constató su relevancia y en 10 no se evaluó. La afectación ganglionar se consideró con significado estadístico en 11 estudios mientras que no se encontró su impacto en 3 y no se estudio en 11. Los tipos histológicos diferentes al adenocarcinoma endometrioide se consideraron de peor pronóstico por 6 autores mientras que 3 no evidenciaron su influencia en la evolución de la enfermedad y no fué evaluado por 20. La peor evolución de las pacientes con márgenes vaginales o parametriales afectos después de la cirugía, solamente se refirió en 2

estudios. La importancia de la citología peritoneal positiva se ha constatado en 3 estudios mientras que en otros 3 se ha desestimado su valor. La invasión vasculolinfática se demostró como factor pronóstico en 7 de los trabajos, en uno se negó su influencia y no se estudió en 21. La extensión del tumor al cérvix con su infiltración se consideró como factor de peor evolución en la supervivencia y control local de la enfermedad por 5 autores, mientras que, solamente en uno de los estudios no se encontró influencia de este factor pronóstico en el análisis multivariado; en 23 no se analizó. En lo que hace referencia al tamaño tumoral, sólo 2 autores estudian su importancia y lo encuentran condicionante de peor evolución en el análisis multivariado.

En la figura 17 se refleja de modo descriptivo la incidencia de los factores pronósticos en los 29 estudios. En forma de diagrama de barras, en azul se expone el número de veces que cada factor se ha considerado como de mal pronóstico, y en rojo el número de veces en que no se ha encontrado impacto de este factor en la evolución de la enfermedad. La ausencia de columna en el diagrama indica que el factor pronóstico no se ha estudiado en ninguno de los trabajos.

FIGURA 17: FACTORES DE PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO



4.5.2. TUMORES UTERINOS CON PATRÓN SARCOMATOSO.

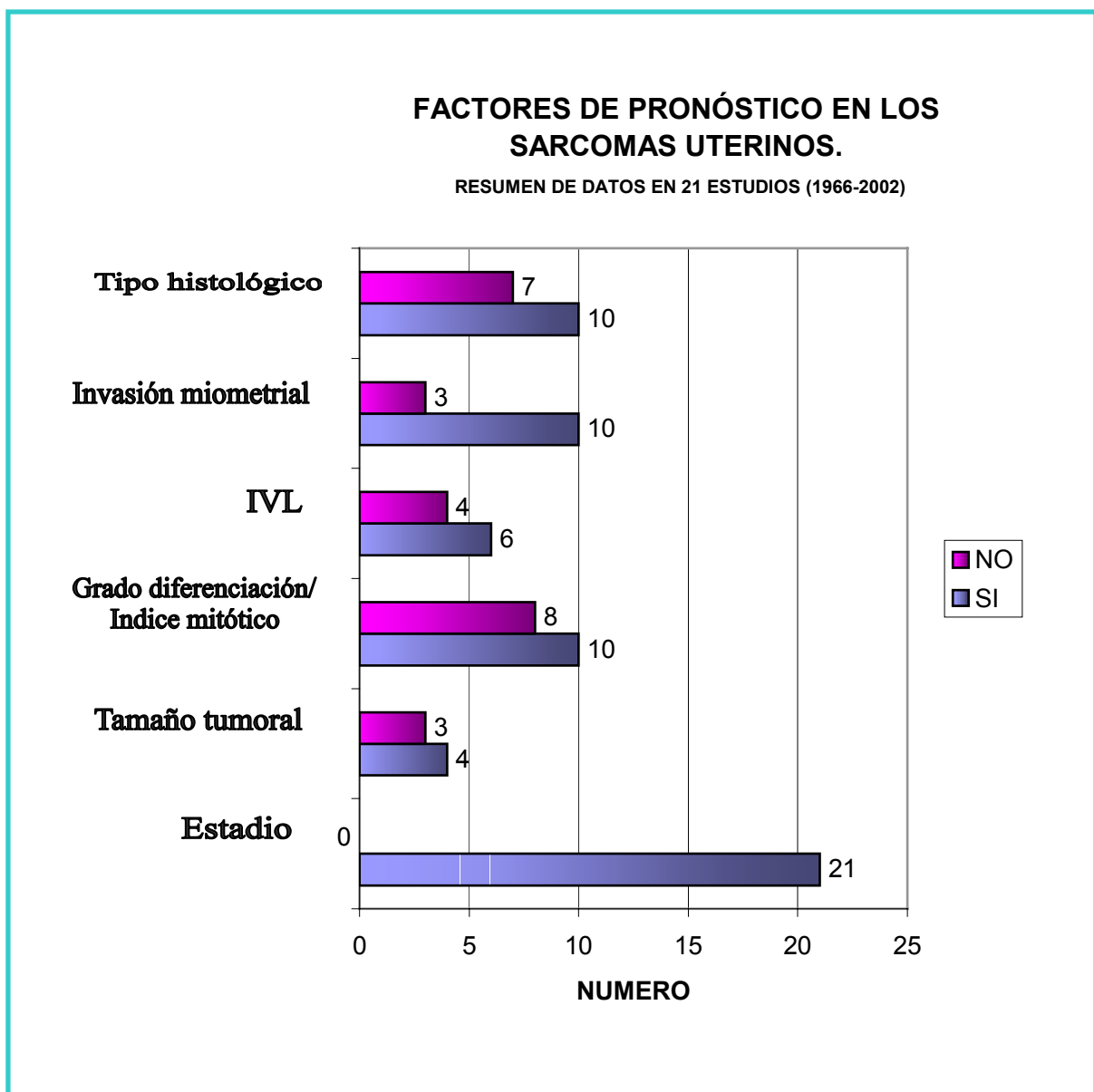
En la tabla 4 de este manuscrito (introducción) se muestra la distribución de los factores de pronóstico en una revisión de la literatura entre los años 1960 y 2002 (Medline). Teniendo en cuenta la baja incidencia de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, su heterogeneidad en cuanto a comportamiento de los tipos histológicos, y los tratamientos efectuados, solamente se han considerado para el presente estudio aquellas series con un número de pacientes superior a 45. El número total de trabajos es de 21 y se incluyen un total de 2528 pacientes. En estos estudios, se han considerado los siguientes factores pronósticos anatomopatológicos: estadio, tamaño del tumor, grado de diferenciación y/o índice mitótico, invasión vasculolinfática, invasión miometrial y tipo histológico.

Del mismo modo que en el cáncer de cérvix y en el cáncer de cuerpo uterino, en la evaluación descriptiva de los factores de pronóstico de los sarcomas uterinos, se constata que muchos de los autores no estudian todos los factores considerados como de pronóstico. El tamaño tumoral se ha considerado factor de mal pronóstico en 4 de los estudios, mientras que en otros 3 se niega su influencia en la evolución de la enfermedad y no se analiza en 14. El grado de diferenciación y/o el índice mitótico se consideró importante en 10 de los trabajos, 8 lo desestimaron y en 3 no se estudio. La invasión vasculolinfática tuvo impacto en la supervivencia solamente en 6 trabajos, 4 han negado su valor y 11 no lo evaluaron; la invasión vasculolinfática y el tamaño del tumor han sido los factores de pronóstico menos estudiados en la literatura de los sarcomas uterinos. La invasión miometrial se ha referido como condicionante de mala evolución por 10

autores mientras que 3 niegan su valor; 8 autores no la han evaluado. El tipo histológico con mejor supervivencia es el sarcoma del estroma endometrial; los leiomiomas se consideran en los estudios con peor o igual pronóstico que los carcinosarcomas.

En la tabla 18 se describe en forma de diagrama de barras la frecuencia de los factores pronósticos mencionados en los diferentes estudios. Las barras en rojo reflejan el número de trabajos en los que un determinado factor pronóstico se ha considerado sin impacto; las barras en azul indican el número de publicaciones en las que un determinado factor pronóstico ha tenido repercusión en la supervivencia; la ausencia de barra refleja que un determinado factor no ha sido estudiado, o bien como es el caso del estadio, que todos los autores coinciden.

FIGURA 18: FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS TUMORES UTERINOS CON PATRÓN SARCOMATOSO.



4.5.4- APROXIMACIÓN A LA EVALUACIÓN DEL CONSENSO DE LA LITERATURA EN LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE CÉRVIX, CANCER DE CUERPO UTERINO Y SARCOMAS UTERINOS.

Se han comparado en los tres cánceres ginecológicos el número de citas en la literatura al respecto de los siguientes factores de pronóstico: tipo histológico, invasión miometrial, grado histológico, invasión vasculolinfática y tamaño tumoral. Para poder llevar a cabo la comparación en cada uno de los tres tipos de tumor, se han utilizado los siguientes procedimientos:

1- Cálculo de la tasa de citación, la cual es obtenida de la relación entre las veces que cada factor ha sido estudiado con o sin impacto dividido entre el número de publicaciones total que analizaban los factores pronósticos para cada localización tumoral. Refleja el interés que un determinado factor a despertado en los diferentes autores.

2- Determinación de la ratio de impacto definida como de la relación entre el número de veces que un determinado factor de pronóstico se ha considerado con influencia en la enfermedad y el número de veces que ese factor se ha considerado sin influencia.

4.5.4.1. ESTUDIO DE LA TASA DE CITACIÓN

Se ha calculado la tasa de citación teniendo en cuenta el número de veces que un determinado factor de pronóstico ha sido citado con respecto al total de las publicaciones estudiadas; de esta manera, se obtiene un valor indicativo de la importancia que cada factor ha tenido en la literatura. Si un determinado factor de pronóstico ha sido citado en más del 50% de los estudios podemos considerar que este factor ha tenido trascendencia en despertar el interés de la mayoría de los investigadores. El valor obtenido permite comparaciones orientativas en cuanto a la citación de los factores pronósticos entre los tres tipos de tumor estudiados.

La tabla 30 refleja los valores obtenidos de los 5 factores pronósticos para el cáncer de cérvix, el cáncer de cuerpo uterino y los tumores uterinos con patrón sarcomatoso. En el caso del cáncer de cérvix no se ha efectuado el estudio de la invasión miometrial por ser un tumor que inicialmente no afecta al cuerpo uterino.

En la figura 19, en forma de diagrama de barras, se aprecia la relación de la tasa de citación entre los diferentes factores de pronóstico en el cáncer de cérvix, el cáncer de cuerpo uterino y en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

En la tabla 31 se muestra la agrupación de los factores de pronóstico en función de que su citación sea menor o igual al 50% o mayor al 50%.

TABLA 30: TASA DE CITACIÓN DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN LA LITERATURA

30.1- CANCER DE CERVIX (17 Publicaciones).

Nº ARTÍCULOS	HISTOLOGÍA	TAMAÑO	GRADO	IVL
CON IMPACTO	5	10	1	5
SIN IMPACTO	3	0	0	2
CON/SIN IMPACTO	8	10	1	7
TASA DE CITACIÓN (%)	47	59	6	41
SIN CITACIÓN	9	7	16	10

30.2- CÁNCER DE CUERPO UTERINO (ENDOMETRIO) (29 Publicaciones).

Nº ARTÍCULOS	HISTOLOGÍA	TAMAÑO	GRADO	IVL	INV.MIOMETRIAL
CON IMPACTO	6	2	15	5	15
SIN IMPACTO	3	0	4	2	4
CON/SIN IMPACTO	9	2	19	7	19
TASA DE CITACIÓN (%)	31	7	66	24	66
SIN CITACIÓN	20	27	10	22	10

30.3- SARCOMAS UTERINOS (21 Publicaciones).

N° ARTÍCULOS	HISTOLOGÍA	TAMAÑO	GRADO	IVL	INV.MIOMETRIAL
CON IMPACTO	10	4	10	7	10
SIN IMPACTO	7	3	7	4	3
CON/SIN IMPACTO	17	7	17	11	13
TASA DE CITACIÓN (%)	81	33	81	52	62
SIN CITACIÓN	4	14	4	10	8

FIGURA 19: TASA DE CITACIÓN DE CADA FACTOR DE PRONÓSTICO EN LA LITERATURA.

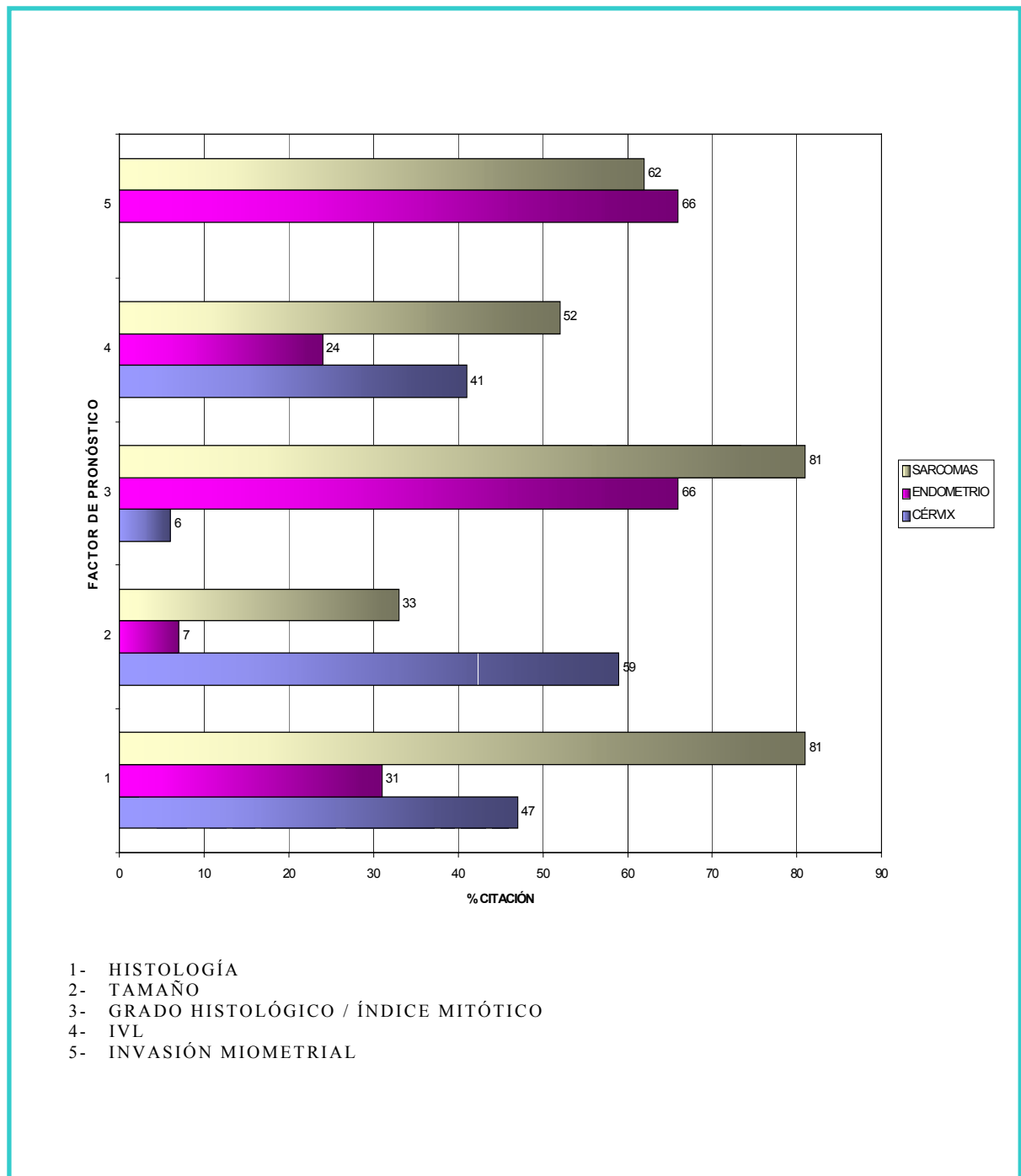


TABLA 31: AGRUPACIÓN DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN FUNCIÓN DE SU TASA DE CITACIÓN.

% CITACIÓN	FACTOR PRONÓSTICO
≤ 50%	<p><u>CÁNCER DE CÉRVIX:</u> HISTOLOGÍA, GRADO, IVL.</p> <p><u>CÁNCER DE CUERPO UTERINO:</u> HISTOLOGÍA, TAMAÑO, IVL</p> <p><u>SARCOMAS UTERINOS:</u> TAMAÑO</p>
> 50%	<p><u>CÁNCER DE CÉRVIX:</u> TAMAÑO</p> <p><u>CÁNCER DE CUERPO UTERINO:</u> GRADO, INVASIÓN MIOMETRIAL</p> <p><u>SARCOMAS UTERINOS:</u> HISTOLOGÍA ,GRADO, IVL, INVASIÓN MIOMETRIAL.</p>

Tal y como se constata en la tabla 31, los factores de pronóstico más citados en la literatura estudiada han sido: el tamaño tumoral en el cáncer de cérvix, el grado histológico y la invasión miometrial en el cáncer de endometrio; en el caso de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso todos los factores de pronóstico, con la excepción del tamaño tumoral, han sido estudiados por más del 50% de los autores. Al comparar a los tumores uterinos con patrón sarcomatoso y el cáncer de endometrio, es de destacar que solamente coinciden en la frecuencia de citación de la invasión miometrial y el grado histológico.

En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, el factor menos estudiado ha sido el tamaño tumoral. El resto de los factores han presentado tasas de citación superiores al 50%. A pesar de que más de la mitad de los autores han estudiado la mayoría de los factores considerados, los resultados discordantes entre los estudios sobre la influencia de cada uno de ellos, no han permitido obtener propuestas definitivas en cuanto a su impacto en la evolución de la enfermedad.

Sin embargo, es de destacar que el tipo histológico y el grado histológico se ha estudiado en el 81% de los estudios y la invasión miometrial en el 62%. Mientras que en los 2 primeros la relación entre las veces que ha sido citado con / sin impacto es 10 / 7, en el caso de la invasión miometrial las dos terceras partes de los autores coinciden en que es un factor pronóstico relevante en la evolución de estos tumores. Estos datos apoyan los resultados del análisis multivariado en el que se ha constatado que la invasión miometrial tiene impacto en la supervivencia libre de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad.

4.5.4.2. ESTUDIO DE LA RATIO DE IMPACTO DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN LA REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Se ha establecido para cada factor pronóstico la ratio de impacto teniendo en cuenta el número de veces que en la literatura un factor se ha indicado con influencia y el número de veces en que se ha considerado sin influencia. Una vez obtenida esta ratio de impacto para cada factor pronóstico y tipo de cáncer se ha utilizado su intensidad para poder establecer los perfiles pronósticos de cada tumor uterino y discutir sus diferencias.

Se ha estudiado la ratio de impacto de los siguientes factores de pronóstico: grado histológico, histología, tamaño tumoral, invasión vasculolinfática e invasión miometrial. En el cáncer de cérvix no se ha efectuado el estudio del factor de impacto de la invasión miometrial por no estar referido en la literatura estudiada. Cuando no ha habido citaciones sobre la influencia positiva o negativa de un factor pronóstico, para poder calcular la ratio se le ha dado al numerador o denominador el valor 1*. En las tablas 32 se reflejan las ratios de impacto en cada tipo de cáncer estudiado y para cada factor de pronóstico.

Para poder definir los perfiles de los factores pronósticos para cada tipo de cáncer se han clasificado las ratios de impacto en 3 tipos intensidades en función de su valor. Se ha clasificado a las ratios en intensidad nula si su valor se situaba en 1; se han consideraron como de intensidad moderada cuando los valores de ratio estaban entre 1 y 2; cuando

las ratios fueron a superiores a 3 se considero la intensidad de la ratio como alta. En la tabla 33 se muestra el perfil de los factores de pronóstico en función de la intensidad ratio.

TABLA 32: RATIO DE IMPACTO POR FACTORES DE PRONÓSTICO (SI VERSUS NO).

32.1- HISTOLOGÍA.

	SI	NO	RATIO
CÉRVIX	5	3	1.6
CUERPO UTERINO	6	3	2
SARCOMAS	10	7	1.4

32.2- TAMAÑO DEL TUMOR.

	SI	NO	RATIO
CÉRVIX	10	1*	10
CUERPO UTERINO	2	1*	2
SARCOMAS	4	3	1.3

32.3- GRADO HISTOLÓGICO.

	SI	NO	RATIO
CÉRVIX	1	1*	1
CUERPO UTERINO	15	4	3.7
SARCOMAS	10	7	1.4

32.4- INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA.

	SI	NO	RATIO
CÉRVIX	5	2	2.5
CUERPO UTERINO	7	1	7
SARCOMAS	7	4	1.7

32.5- INVASIÓN MIOMETRIAL.

	SI	NO	RATIO
CUERPO UTERINO	15	4	3.7
SARCOMAS	10	3	3.3

1*: Ausencia de citaciones

TABLA 33: CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN FUNCIÓN DEL VALOR DE LA RATIO DE IMPACTO EN EL CÁNCER DE CERVIX, EL CÁNCER DE ENDOMETRIO Y LOS SARCOMAS UTERINOS.

RATIO	FACTOR PRONÓSTICO
1	<ul style="list-style-type: none"> • <u>C. CERVIX</u>: GRADO HISTOLÓGICO
$>1 \text{ Y } \leq 2$	<ul style="list-style-type: none"> • <u>C. CÉRVIX</u>: TIPO HISTOLÓGICO • <u>C. ENDOMETRIO</u>: TIPO HISTOLÓGICO • <u>SARCOMAS</u>: TAMAÑO DEL TUMOR, TIPO HISTOLÓGICO, GRADO HISTOLÓGICO, INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA
> 2	<ul style="list-style-type: none"> • <u>C. CÉRVIX</u>: TAMAÑO DEL TUMOR, INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA. • <u>C. ENDOMETRIO</u>: GRADO HISTOLÓGICO, INVASIÓN VASCULOLINFÁTICA, INVASIÓN MIOMETRIAL. • <u>SARCOMAS</u>: INVASIÓN MIOMETRIAL

Como se puede constatar en la tabla 33, solamente el grado histológico en el cáncer de cérvix presenta una ratio de impacto de 1; en valores de ratio entre 1 y 2 se sitúan: el tipo histológico en los cánceres de cérvix y cuerpo uterino, y todos los factores de pronóstico en los sarcomas uterinos con la excepción de la invasión miometrial. Con una ratio de impacto superior a 2 han destacado los siguientes factores de pronóstico: el tamaño del tumor y el tipo histológico en el cáncer de cérvix, la invasión miometrial en los sarcomas uterinos; en el cáncer de cuerpo uterino han destacado el grado histológico, la invasión vasculolinfática y la invasión miometrial.

Para poder establecer el grado de coincidencia de los factores de pronóstico en los tres tipos cánceres, se los ha clasificado en función de su perfil, tal y como se muestra en la tabla 34. En esta última, aquellos factores con ratio de impacto de 1 se han representado con una cruz, los ratios entre 1 y 2 se han representado con dos cruces y los ratios superiores a 2 con tres cruces.

La tabla de perfiles muestra que, en la literatura revisada:

1- El tipo histológico adquiere igual importancia en los tres tipos de cáncer.

2- La ratio de citación del tamaño tumoral es igual en el cáncer de cuerpo uterino y los tumores uterinos con patrón sarcomatoso. Sin embargo, donde este factor de pronóstico alcanza mayor relevancia ha sido en el cáncer de cérvix.

3- El grado histológico es referido con mayor frecuencia en el cáncer de endometrio, seguido de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso y del cáncer de cérvix.

4- La invasión vasculolinfática adquiere mayor impacto en el cáncer de cérvix y endometrio en comparación con los sarcomas uterinos. Sin embargo, en estos últimos su importancia también está destacada.

5- La invasión del miometrio tiene la máxima frecuencia de citación tanto en el cáncer de endometrio como en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

Del análisis del impacto de la ratio de citación de los factores de pronóstico se desprende que, en los sarcomas uterinos los 5 factores de pronóstico histológicos han sido considerados como factores de riesgo en la literatura médica en cuanto que condicionan una peor evolución de estas neoplasias. Esto último coincide con los hallazgos del presente estudio, tal y como se ha demostrado en el apartado del análisis multivariado. De los 5 factores de pronóstico en la literatura revisada, **el que adquiere mayor ratio de impacto en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso es la invasión miometrial**. La importancia de la invasión miometrial ha quedado también evidenciada en el análisis multivariado efectuado.

TABLA 34: PERFILES DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO EN LOS TRES TIPOS DE TUMOR.

	C. CERVIX	C. ENDOMETRIO	SARCOMAS
HISTOLOGÍA	++	++	++
TAMAÑO	+++	++	++
GRADO HIST.	+	+++	++
IVL	+++	+++	++
IN. MIOMETRIO	-	+++	+++

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 thin black border is centered on the image, containing the text "5. DISCUSIÓN".

5. DISCUSIÓN

Los tumores uterinos con patrón sarcomatoso han sido considerados por algunos autores uno de los mayores retos en el tratamiento de los cánceres ginecológicos. Aunque en la actualidad se les ha prestado una mayor atención, durante muchos años han sido un gran desconocido del que se sabía con certeza muy poco más que su mal pronóstico a pesar del tratamiento. El comportamiento agresivo de estos tumores se manifiesta por una alta incidencia de recidivas locales y metástasis a distancia; esto último, es el responsable de que se les considere uno de los cánceres uterinos más malignos, siendo las supervivencias de las pacientes que los padecen muy inferiores a las del adenocarcinoma de endometrio.(7,78,79).

Su baja frecuencia de presentación y la heterogeneidad histológica que los caracteriza, han sido responsables de la dificultad en obtener conclusiones claras en cuanto a factores de pronóstico diferentes al estadio. La ausencia, en la mayoría de los trabajos, de la revisión histológica de las laminillas necesaria para que los resultados presentados adquieran la máxima credibilidad, no hace más que incrementar la confusión existente (172,173).

También ha sido difícil establecer cual es la mejor opción terapéutica, siendo los resultados discordantes en función de los diferentes autores. Mientras que la cirugía se ha considerado el tratamiento de elección, el papel de la radioterapia y de la quimioterapia no ha estado claramente establecido.

En un estudio previo publicado en 1998 (91), constatamos en 39 pacientes afectas de tumores uterinos con patrón sarcomatoso, que al igual que en lo referido en la literatura, el estadio es el factor pronóstico más

importante. Las pacientes con estadios I y II presentaron supervivencias libres de enfermedad del 53% a los 2 y 5 años, mientras que las pacientes con estadios avanzados recidivaron todas localmente o a distancia, lo cual fue responsable de su fallecimiento. Si el factor pronóstico más importante era el estadio, consideramos que quizás fuese éste el que impidiese llegar a conclusiones claras al respecto de la influencia del resto de factores de pronóstico. En este primer estudio se constató, además, que la supervivencia global específica y la supervivencia libre de enfermedad se veían claramente influidas por el estadio, la recidiva local y la presencia de invasión vasculolinfática, siendo determinantes de una mala evolución.

Las pacientes con presencia de invasión vasculolinfática presentaron, además de una disminución en la supervivencia global específica, una disminución de la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, al analizar la supervivencia libre de recidiva local y la supervivencia libre de metástasis, el estadio fue factor pronóstico que los datos permitieron constatar. Para poder explicar esta discordancia se tiene que tener en cuenta el hecho de que la invasión vasculolinfática se constató en la mayoría de los estadios avanzados, que además fueron los que presentaron una mayor incidencia de recidivas locales y a distancia. Por lo tanto, aunque el estadio avanzado en el momento del diagnóstico fue el factor pronóstico más importante en la supervivencia libre de recidiva local y de metástasis, la presencia de invasión vasculolinfática probablemente también podría ser un factor determinante de mala evolución.

Las pacientes que no habían recidivado en los 2 primeros años se convirtieron en largas supervivientes. Este hallazgo nos hizo pensar en el hecho de que la existencia de una serie de factores de mal pronóstico, como

lo fueron el estadio y la presencia de invasión vasculolinfática, serían los responsables de las recidivas.

No se objetivó influencia de la invasión miometrial, índice mitótico, tamaño del tumor ni del tratamiento con irradiación en el pronóstico de las pacientes de esta serie. Sin embargo, ello pudo ser debido al hecho del número de pacientes estudiado y a la variabilidad de distribución de factores de pronóstico entre las pacientes. Al igual que en otras series no se encontró influencia de la edad y tipo histológico.

El 33% de las pacientes desarrollaron metástasis a distancia, las cuales aparecieron en los diez primeros meses en el 85% de los casos. Las pacientes con estadio avanzado y presencia de invasión vasculolinfática fueron las que desarrollaron metástasis a distancia.

Los resultados obtenidos en este primer estudio sirvieron de base para efectuar el actual análisis.

El estudio de factores de pronóstico que se presenta, efectuado 3 años después con un número superior de pacientes y un mayor seguimiento, se llevó a cabo con la idea de ver cuales eran los factores de pronóstico que podían influir en la evolución de la enfermedad al estratificar a las pacientes por estadios. El estadio ha sido el factor pronóstico más importante y solamente tiene que constatarse el hecho de que no ha habido pacientes sin recidiva en los estadios III y IV. Teniendo en cuenta que, en el estudio previo la invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico relevante en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad,

y estuvo presente en la mayoría de los estadios avanzados, se le ha dedicado una especial atención.

La distribución de los factores de pronóstico fue diferente en función del estadio. En los estadios avanzados, se observó una mayor incidencia de invasión miometrial superior al 50%, de índice mitótico elevado, de tamaño tumoral mayor a 8 cm y de invasión vasculolinfática. Esta última, estuvo presente en el 89% de los estadios avanzados y solamente en el 23% de los estadios tempranos, siendo la única que mostró diferencias significativas. Una mayor incidencia de invasión vasculolinfática en los estadios avanzados ha sido descrita por diferentes autores. Nielsen y cols. (20) en un estudio en 60 pacientes, en el que se efectuó una revisión de las laminillas de la anatomía patológica, constató una mayor incidencia de invasión miometrial en los estadios avanzados. Este acúmulo de factores de mal pronóstico en los estadios avanzados puede explicarnos su mayor agresividad, su peor evolución y su peor respuesta a los tratamientos complementarios. Arrastia y cols. (9), en 97 carcinosarcomas encuentra una mayor incidencia de invasión de espacios vasculares en los estadios avanzados (22% en estadios I-II vs 77% en estadios III-IV);

Al igual que en el primer estudio, casi todas las recidivas locales y a distancia se desarrollaron en el curso de los dos primeros años y debido a ello las pacientes fallecieron en los 3 primeros años. Las pacientes que no desarrollaron recidivas se convirtieron en largas supervivientes. Este comportamiento ha sido descrito en otros estudios y tiene que hacer pensar en que se confirma el hecho de que en los sarcomas uterinos tienen que existir factores de mal pronóstico que hace que tengan este

comportamiento; la presencia de estos últimos daría lugar, al igual que sucede en otras neoplasias, a que las pacientes recidivaran localmente y a distancia. Aquellas pacientes sin factores condicionantes de recidiva son las que se convertirían en largas supervivientes.

En los estadios tempranos, la presencia de invasión vasculolinfática y tamaño de tumor superior a 8 centímetros fueron los factores de pronóstico que influyeron en la supervivencia global específica. La invasión miometrial superior al 50% influyo en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia libre de recidiva local.

La influencia del **tamaño del tumor** en la supervivencia de las pacientes afectas de tumores uterinos con patrón sarcomatoso ha sido descrita por algunos autores. Major y cols. (42), en una serie de 453 tumores uterinos con patrón sarcomatoso, refieren a los 3 años un 45% de recidivas si el tamaño del tumor era de 5 cm. o inferior, un 57% si era entre 6 y 10 cm y un 69% si el tamaño era superior a 10 cm. Este hallazgo, al igual que en otras localizaciones tumorales, no hace más que reflejar el hecho de que a mayor tamaño tumoral peores son las supervivencias y los resultados de los tratamientos. Los estadios avanzados suelen asociarse a presencia de enfermedad de mayor volumen tumoral, y por lo tanto, solamente por el hecho de tener un estadio avanzado el pronóstico de estas pacientes ya es peor en el momento del diagnóstico.

Teniendo en cuenta la tasa de citación, el tamaño tumoral ha sido

estudiado principalmente en el cáncer de cérvix y con menor frecuencia en el cáncer de endometrio. En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, el impacto del tamaño tumoral en la evolución de la enfermedad ha sido estudiado por un 33% de los autores, con resultados discordantes (13,18,22,42,50,76). La ratio de impacto para la influencia del tamaño tumoral ha sido de 1.3, y aunque es semejante a la del cáncer de endometrio, es mucho menor que la del cáncer de cérvix.

En el presente estudio se ha evidenciado que, en los estadios iniciales, el tamaño de tumor superior a 8 centímetros ha condicionado una disminución de la supervivencia global en las pacientes afectas de sarcomas uterinos. El tamaño de la serie y la distribución de este factor pronóstico no ha permitido llegar a conclusiones sobre su influencia en otros tipos de supervivencia. Sin embargo, es de destacar que los estadios avanzados tienen una mayor incidencia de tamaños tumorales mayores a 8 centímetros.

Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, el tamaño del tumor en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso debe de considerarse un factor pronóstico de mala evolución. La determinación del grado de influencia de este factor pronóstico en comparación con los demás factores hace necesario efectuar estudios con un número superior de pacientes.

La presencia de **invasión vasculolinfática** ha sido el factor pronóstico más relevante en la supervivencia global específica, siendo su Hazard Ratio de 24. Este factor pronóstico también ha tenido impacto en la supervivencia libre de metástasis, lo cual coincide con los resultados de Arrastia y cols. (9). Estos autores, que en su estudio refieren una revisión

del estudio anatomopatológico dirigida a evidenciar la invasión miometrial y la invasión de espacios vasculares, constatan la asociación de invasión vasculolinfática con la aparición de metástasis a distancia. Al igual que en el presente estudio, hubo una mayor incidencia de invasión vasculolinfática en los estadios avanzados que fue estadísticamente significativa al comparar con los estadios iniciales. Sin embargo, en los estadios tempranos, la invasión de espacios vasculares no ha mostrado influencia en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia libre de recidiva local. El número y la distribución de este factor pronóstico en los estadios tempranos puede ser el responsable de su ausencia de impacto. En los estadios avanzados, aunque no se pudo constatar que la invasión de espacios vasculares fuese un factor pronóstico, su alta incidencia (89%) y la presencia de otros factores de pronóstico pudo motivar su pérdida de impacto en el análisis estadístico.

En contraste con la mayoría de las series, en el estudio actual la invasión vascular y linfática ha sido el factor pronóstico más relevante después del estadio. Esta diferencia puede deberse a dos hechos:

1) Las pacientes han sido estratificadas por estadios, a diferencia de otros estudios. Ello ha permitido evitar la gran influencia de este último convirtiéndose en el único factor pronóstico, tal y como sucede en muchas series.

2) Sorprendentemente, la invasión vasculolinfática no ha sido un tema de mucho interés en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, lo cual se refleja por el hecho de que ha sido estudiada por pocos autores; de los

artículos revisados con un número de pacientes superior a 45, un total de 10 autores estudian este factor de pronóstico. Además, no solamente en los sarcomas uterinos, sino que en las diferentes localizaciones tumorales, la invasión de espacios vasculares no ha adquirido relevancia como factor de pronóstico hasta las dos últimas décadas. El resultado es que, su estudio anatomopatológico en series retrospectivas ha sido infravalorado, lo cual ha impedido constatar su influencia como factor de pronóstico.

La invasión vascular y linfática por células tumorales es un factor pronóstico bien conocido en diferentes neoplasias, condicionando un potencial aumentado de metástasis a otras localizaciones corporales. En términos generales, supone una alta agresividad por parte del tumor con tendencia a recidivar localmente y producir metástasis a distancia. Tiene especial importancia en los tumores de cérvix y de cuerpo uterino. En el caso del adenocarcinoma de endometrio es uno de los factores pronósticos más importantes después de la afectación ganglionar paraaórtica (107).

En el caso de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, el impacto de la invasión de los espacios vasculares en la supervivencia ha sido descrita en un estudio efectuado por el GOG (Gynecology Oncology Group) (42). En este estudio, efectuado en 453 pacientes, se llevó a cabo una revisión de las laminillas para evaluación de los factores de pronóstico. La invasión de los espacios vasculares se asoció a la presencia de metástasis a distancia, y consecuentemente, con una disminución en la supervivencia global. En este estudio, se constató que aquellas pacientes que tenían invasión de espacios vasculares presentaron un menor intervalo libre de recidiva a los 3 años (59% vs 36%). Chiara y cols.(22), en 48 pacientes, constataron solamente la influencia de la invasión vascular y

linfática en el caso de los carcinosarcomas. Arrastia y cols. (9), evidenciaron también la influencia de la afectación de espacios vasculares en la aparición de metástasis a distancia en una serie de 97 carcinosarcomas. En la serie de Mayerhofer y cols. (55), se evidenció en 71 pacientes afectas de leiomiomas, cuyas laminillas fueron revisadas antes de efectuar el estudio, que la invasión vasculolinfática fue factor pronóstico independiente después del estadio, y que las pacientes con estadios avanzados tenían una mayor incidencia de invasión de espacios vasculares. Sartori y cols. (45), refieren además en 118 pacientes con carcinosarcomas con estadios I y II, que la invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico importante en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global. Finalmente, Yamada y cols. (44), asocian la presencia de invasión vasculolinfática con la presencia de invasión miometrial y enfermedad extrauterina.

De los 21 trabajos de la literatura sobre tumores uterinos con patrón sarcomatoso que han sido altamente seleccionados en cuanto a número de pacientes, en el 52% se ha estudiado la invasión vasculolinfática. Solamente en 6 estudios, se ha referido la influencia de la invasión vasculolinfática en la mala evolución de la enfermedad. Al comparar la tasa de citación en la literatura con el cáncer de cérvix y el cáncer de endometrio, se puede observar que la invasión vasculolinfática ha sido estudiada en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso de modo parecido al cáncer de endometrio, pero menos que en el cáncer de cérvix. Sin embargo, al considerar la ratio de impacto, podemos constatar que la mayor relevancia de este factor de pronóstico en el cáncer de cérvix y en el cáncer de endometrio. Teniendo en cuenta la importancia de la invasión vasculolinfática en el presente estudio y los resultados de la literatura, tenemos que pensar que

probablemente, este factor pronóstico tiene similar impacto en los tres tipos de cáncer.

En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, la invasión vasculolinfática tiene que considerarse como un factor de mal pronóstico muy importante que se asocia a una mayor incidencia de metástasis a distancia y, como consecuencia, condiciona una disminución en la supervivencia global. Además, se encuentra asociada a una mayor incidencia de recidivas locales, al igual que sucede en el cáncer de cérvix y de endometrio, a pesar de que en el presente estudio no se haya constatado. La mayor incidencia de invasión de espacios vasculares en los estadios avanzados, lo cual también ha sido referido en otros estudios, justifica el comportamiento más agresivo de éstos en comparación con los estadios iniciales.

Probablemente, las pacientes con invasión vasculolinfática son tributarias de tratamiento con quimioterapia después de la cirugía al haberse descrito una disminución de la incidencia de las metástasis a distancia con este tratamiento.

La **invasión miometrial mayor al 50%** tuvo impacto en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia libre de recidiva local en los estadios iniciales. En los estadios avanzados, hubo una mayor incidencia de invasión miometrial mayor al 50%.

En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, se ha intentado en diferentes estudios analizar el impacto de la invasión miometrial en la

evolución de la enfermedad y las opiniones han sido discordantes. Sin embargo, es el factor pronóstico que con más frecuencia es citado como causante de mala evolución, conjuntamente con el índice mitótico y/o grado histológico. La invasión miometrial es un factor pronóstico conocido e importante en el cáncer de endometrio. De hecho, el porcentaje de citación y la ratio de impacto de este factor pronóstico han sido similares en el cáncer de endometrio y en los sarcomas uterinos.

Nielsen y cols. (20), evidenciaron que la invasión miometrial fue el factor pronóstico más importante después del estadio en 60 pacientes afectas de carcinosarcoma. Estos autores constataron que la invasión miometrial fue factor pronóstico en los estadios I y II; sin embargo, en los estadios avanzados, al igual que en el presente estudio, no se constató su influencia en la evolución de la enfermedad. Estos autores indican, además, que en estadios avanzados no se pudo llegar a confirmar su impacto debido a que la mayoría de las pacientes la tenían. Al igual que en el estudio de Nielsen y cols, en la presente serie también hubo una mayor incidencia de invasión miometrial superior al 50% en las pacientes con estadios avanzados. Sartori y cols. (45), en un estudio de 118 casos con carcinosarcomas en estadios I y II, encontraron influencia de la invasión miometrial mayor al 50% en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. Las diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en función del grado de invasión miometrial fueron: 67% si no había invasión, 65% si la invasión era del 30%, 55% si era del 50% y 20% cuando fue superior al 50%. Riddle y cols. (67), refieren en estadios IB un 20 % de metástasis a distancia, mientras que la incidencia esperada para este mismo estadio en el adenocarcinoma de endometrio es del 5%. Yamada y cols. (44), constataron en 62 pacientes una

mayor incidencia de recidivas si la invasión miometrial era mayor al 50%.

En el análisis estadístico, no se ha constatado impacto de la invasión miometrial mayor al 50% en la supervivencia global específica de los estadios iniciales. La gran influencia de la invasión vasculolinfática en la supervivencia global puede haber motivado la pérdida de impacto de la invasión miometrial en el análisis multivariado.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la invasión miometrial debe de considerarse, al igual que en el cáncer de endometrio, como factor pronóstico determinante de mala evolución en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

En el análisis multivariado no se ha objetivado en los estadios iniciales la influencia en ninguna de las supervivencias de los otros factores de pronóstico considerados como fueron la edad, el tipo histológico, unicentricidad/multicentricidad, la presencia de necrosis y el índice mitótico.

En el presente análisis, al igual que en otros estudios, la edad no fue un factor de pronóstico al tener en cuenta el tipo histológico y el estadio.

Es de destacar que a diferencia de otros autores el índice mitótico no haya sido factor pronóstico en el análisis multivariado (16,19,42,76). Ello se puede explicar por el hecho de que la mayoría de las pacientes de la serie tenían un índice mitótico elevado, lo cual ha impedido evaluar la importancia que probablemente este factor tiene al igual que sucede en el cáncer de endometrio. Al analizar la literatura revisada el índice mitótico /

grado histológico se ha estudiado con mayor frecuencia en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso (citación del 81% en comparación con un 66% en el cáncer de endometrio y un 6% en el cáncer de cérvix). Sin embargo, la ratio de impacto es más del doble en el cáncer de endometrio. Teniendo en cuenta que se ha considerado como factor de pronóstico en el 48% de los estudios, que su ratio de impacto es de 1.4 y que los tumores uterinos con patrón sarcomatoso tienen con frecuencia un alto índice mitótico/grado histológico, este factor debiera de considerarse como condicionante de una mala evolución.

Deniaud y cols. (56), encuentran en 73 pacientes una peor evolución en aquellos casos con formas histológicas más indiferenciadas. En un estudio de GOG efectuado por Major y cols. (42), se constató que en el análisis multivariado el grado histológico tuvo impacto negativo en la supervivencia; además, en el caso concreto del tipo histológico leiomioma, el índice mitótico fue el único factor pronóstico relacionado con el intervalo libre de recidiva. Mayerhofer y cols.(55), en 71 pacientes afectas de leiomioma evidenciaron que en los estadios I el índice mitótico fue un factor pronóstico independiente mientras que no influyó en el resto de los estadios. Pautier y cols. (76), Wolfson y cols.(77), Olah y cols. (1), y Kahanpaa y cols. (14), también refieren un impacto negativo en la supervivencia e incidencia de recidivas en aquellos casos con un alto índice mitótico. Todos estos autores mencionados con la excepción de Olah y cols, efectuaron revisión de las laminillas antes de efectuar el estudio estadístico.

En los estadios avanzados el único factor pronóstico fue el tipo histológico leiomiocarcinoma.

Probablemente, la alta incidencia en los estadios avanzados de invasión vasculolinfática, invasión miometrial y grandes tamaños tumorales ha impedido evaluar el impacto de estos factores de pronóstico en la evolución de la enfermedad.

La influencia del tipo histológico se ha estudiado mucho más en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso que en el cáncer de endometrio y cáncer de cérvix. Sin embargo, cuando se ha analizado la ratio de impacto de la literatura revisada, se puede observar que la relevancia que ha tenido este factor de pronóstico en los tres tipos de cáncer es similar.

Se ha atribuido diferente pronóstico a los diferentes tipos histológicos, y en general se considera a los leiomiocarcinomas el tipo histológico con peor supervivencia seguido del carcinosarcoma, sarcoma del estroma endometrial y adenosarcoma (43).

La distribución de los factores de mal pronóstico en los estadios avanzados, puede justificar que en el análisis multivariado no haya aparecido impacto de otros factores de pronóstico diferentes al tipo histológico leiomiocarcinoma en las supervivencias.

El tipo histológico leiomiocarcinoma se caracteriza por presentar una mayor incidencia de metástasis a distancia que el resto de tipos histológicos y se le ha atribuido una mayor agresividad (43). Hay autores que han encontrado una mayor incidencia de invasión de espacios vasculares en los

leiomiosarcomas. En el presente estudio, en los estadios iniciales no se han encontrado diferencias significativas en las supervivencias entre los diferentes tipos histológicos, sin embargo en los estadios avanzados sí que se ha constatado el tipo histológico leiomiosarcoma como factor de pronóstico condicionante de peor evolución. Es de destacar el hecho de que, en este tipo histológico, hay una mayor incidencia de factores de mal pronóstico. Al igual que ha sido referido por Mayerhofer y cols. (55), en el presente estudio la mayoría de los leiomiosarcomas en estadios avanzados presentaban invasión vasculolinfática.

La mayor agresividad de estos tumores justifica que hayan sido considerados como radioresistentes. Sin embargo, en algunas series de leiomiosarcomas con estadios iniciales se ha descrito un beneficio de la irradiación en el control local (13,49).

Probablemente, este tipo histológico puede beneficiarse de la irradiación, principalmente en estadios iniciales. Teniendo en cuenta la alta incidencia de metástasis a distancia, la quimioterapia debiera tenerse en cuenta en estas pacientes.

Las pacientes que recibieron radioterapia externa y braquiterapia no presentaron ningún beneficio en el control local ni en la supervivencia en el análisis multivariado, a diferencia de otros autores. Sin embargo, con el presente estudio no se puede negar la eficacia de la irradiación; las pacientes que recibieron radioterapia tuvieron una mayor incidencia de invasión miometrial y ninguna de las pacientes sin invasión miometrial recibió irradiación.

Además, en la presente serie ha habido una selección de las pacientes que presentaban invasión miometrial para recibir radioterapia, al igual que sucede en el cáncer de endometrio. La ausencia de impacto de la radioterapia en el control local y en la supervivencia probablemente es debida a que se han analizado poblaciones con diferente riesgo de recidiva local.

En la revisión efectuada de la literatura, se constata que la radioterapia permite incrementar el control local en el 72% de los estudios y en un 28% de ellos se refiere un incremento en la supervivencia. Al efectuar el estudio descriptivo detallado, en función de si las pacientes habían o no recibido radioterapia y los factores de pronóstico que habían tenido influencia, se constató que aquellas pacientes que habían recibido radioterapia y cuyos tumores se caracterizaban por tener tamaños tumorales inferiores a 8 centímetros, ser de tipo histológico carcinosarcoma y tener estadios iniciales estaban todas vivas.

El beneficio de la irradiación en función del estadio y el tipo histológico ha sido referido por 5 autores: Larson y cols. (174), en una serie de 147 pacientes constatan el beneficio de la irradiación en el control local

y la supervivencia de aquellas pacientes que estaban afectas de un carcinosarcoma y tenían estadios tempranos. Chen-Wen y cols. (83), refieren un incremento en el control local en pacientes con estadios I y II. Ferre y cols. (13), en una serie de 104 pacientes, indican que el mayor beneficio de la radioterapia en control local y supervivencia fue en los estadios I. Gerszten y cols. (50), en un estudio con 60 pacientes afectas de carcinosarcoma, evidenciaron un beneficio de la irradiación en el control local y en la supervivencia en los estadios iniciales, mientras que la radioterapia influyó solamente en el control local de los estadios avanzados. Nielsen y cols. (20), indican la ausencia de beneficio de la irradiación en los estadios avanzados en comparación con los tempranos. La mayor incidencia de factores de mal pronóstico en los estadios avanzados, que ha sido descrita por unos pocos autores, y su mayor agresividad impiden ver el impacto real de la radioterapia en estas pacientes.

La evaluación de la eficacia de la radioterapia requiere de estudios prospectivos con series muy amplias que estratifiquen a las pacientes en función de los factores de pronóstico. La baja incidencia de presentación de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso hace necesario que los estudios sean multicéntricos.

En el presente estudio, se ha constado como factores de pronóstico en los estadios iniciales la invasión vasculolinfática, la invasión miometrial mayor al 50% y el tamaño tumoral. El tipo histológico fue factor con impacto en los estadios avanzados. Del estudio de consenso de la literatura al respecto de los factores de pronóstico se desprende que, la invasión miometrial, el grado histológico, el tamaño del tumor, la invasión

vasculolinfática y el tipo histológico han sido considerados factores de pronóstico. De todos ellos, la invasión miometrial ha sido el más relevante en cuanto a frecuencia de citación como condicionante de mala evolución. Los cinco factores pronósticos mencionados han sido también relevantes en el cáncer de cérvix y en el cáncer de endometrio en la literatura revisada. Es de destacar, que en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, la invasión miometrial ha sido el factor con más ratio de impacto, coincidiendo en su importancia con la del cáncer de cuerpo uterino.

Los sarcomas uterinos han ofrecido a lo largo de muchos años incógnitas en cuanto a su comportamiento y a la mejor actitud terapéutica. En el presente estudio, se han constatado como factores de pronóstico al estratificar a las pacientes por estadios, la invasión miometrial, la invasión vasculolinfática, el tamaño del tumor y el tipo histológico. Del estudio de la literatura realizado se desprende que, estos últimos conjuntamente con el índice mitótico y/o grado histológico deben de considerarse como factores de pronóstico en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso.

El conocimiento de los factores de pronóstico y su grado de importancia permite el adaptar los tratamientos complementarios con objeto de incrementar las supervivencias.

La radioterapia es efectiva en incrementar el control local en la mayoría de los estudios, y a través de este aumento del control local debe de verse incrementada la supervivencia. No todos los autores coinciden en obtener incrementos en esta última y ello es debido a que estas pacientes desarrollan con frecuencia metástasis a distancia, sobre todo en los estadios avanzados. En estos últimos, probablemente su mayor agresividad dificulta

el obtener el control local y facilita la aparición de metástasis a distancia.

En los estadios iniciales se ha descrito un mayor beneficio de la irradiación por algunos autores, lo cual conjuntamente con los hallazgos del presente estudio permite establecer la hipótesis de que aquellas pacientes que se van a beneficiar de la irradiación son las que presentan tumores de tamaño pequeño, tipos histológicos carcinosarcomas y estadios iniciales; las pacientes con invasión miometrial superior al 50% también son candidatas a recibir irradiación. A pesar de que en los estadios avanzados el papel de la radioterapia complementaria parece estar menos clarificado que en los estadios iniciales, este tratamiento no debe en la actualidad de desestimarse hasta que no hayan estudios bien diseñados que nieguen su eficacia. En cuanto al papel de la quimioterapia, que ha estado más controvertido que el de la radioterapia, todavía no se ha podido constatar más que una disminución de la incidencia de metástasis a distancia. Probablemente aquellas pacientes con estadios avanzados y con presencia de invasión vasculolinfática son las que se pueden beneficiar de la quimioterapia complementaria.

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 "6. CONCLUSIONES".

6. CONCLUSIONES

- 1- En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso el factor pronóstico más importante es el estadio. En esencial, como consecuencia, una correcta estadificación quirúrgica en estas pacientes.
- 2- Al clasificar a las pacientes por estadios, se aprecia una mayor incidencia de factores de mal pronóstico en los estadios avanzados. Sin embargo, estas diferencias sólo fueron estadísticamente relevantes en el caso de la invasión vasculolinfática. Probablemente, una serie con mayor casuística permitiría obtener una valoración más exhaustiva en la incidencia de los factores de pronóstico en función del estadio.
- 3- Todas las pacientes con estadios avanzados desarrollaron recidiva local y/o metástasis a distancia. Éstas condicionaron la muerte de las pacientes.
- 4- La invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico importante con impacto en la supervivencia global específica y la supervivencia libre de metástasis en los estadios I-II. En los estadios avanzados no se encontró impacto de este factor en las diferentes supervivencias; sin embargo, el hecho de que estuviera presente en el 89% de los casos puede haber sido el responsable de la ausencia de resultados positivos en el análisis multivariado. La invasión de espacios vasculares se asocia a metástasis a distancia y a una mayor agresividad tumoral.
- 5- El tamaño tumoral superior a 8 centímetros condicionó una disminución de la supervivencia global específica en los estadios I y II.

- 6- La invasión miometrial en los sarcomas uterinos se ha asociado a una mayor incidencia de recidivas locales. La invasión miometrial mayor al 50% tuvo impacto en la supervivencia libre de recidiva local y en la supervivencia libre de enfermedad en los estadios tempranos. Es de destacar la similitud con el comportamiento del cáncer de endometrio ante la presencia de este factor pronóstico.
- 7- Los estadios avanzados tuvieron un comportamiento más agresivo y una mayor incidencia de factores de mal pronóstico. El tipo histológico leiomioma condicionó en ellos una peor supervivencia global específica.
- 8- Las características de la serie no permiten llegar a otras conclusiones en cuanto a los factores de pronóstico que las mencionadas. Sin embargo, el análisis efectuado de la literatura indica que la invasión vasculolinfática, la infiltración miometrial, el índice mitótico, el tamaño del tumor y el tipo histológico tienen que considerarse como posibles factores de mal pronóstico en los tumores uterinos con patrón sarcomatoso. Al igual que en el cáncer de cérvix y en el cáncer de endometrio condicionan un peor control local y peor supervivencia.
- 9- En el presente estudio el factor que tuvo más impacto en la supervivencia al estratificar a las pacientes por estadios, fue la invasión vasculolinfática, la cual condicionó una mayor incidencia de metástasis a distancia y muerte de las pacientes.
- 10- La mayor incidencia del factor pronóstico invasión miometrial entre las pacientes que recibieron radioterapia puede haber sido el responsable de

la ausencia de impacto de la irradiación en el control local. De hecho, en el presente estudio hay indicios de que puede haber un beneficio de la irradiación en pacientes con tamaños tumorales menores a 8 centímetros, estadios iniciales y tipo histológico carcinosarcoma. Esta hipótesis debe de ser avalada por otros estudios con un número mayor de pacientes.

- 11- El mal pronóstico de los estadios avanzados probablemente impide evaluar la eficacia de la irradiación en estos casos.
- 12- De los resultados que se desprenden de la literatura tiene que considerarse que la radioterapia contribuye a incrementar el control local y como consecuencia debe de incrementar la supervivencia. Para establecer de modo definitivo el papel de la irradiación en la supervivencia son necesarios estudios prospectivos que estratifiquen a las pacientes en función de los factores de pronóstico.
- 13- La presente tesis ayuda a clarificar el comportamiento de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso en cuanto a factores de pronóstico y tratamiento. Una vez definidos los factores de mal pronóstico, los tratamientos complementarios deben de adaptarse a ellos. La radioterapia debe indicarse para mejorar el control local, y probablemente la supervivencia, en aquellas pacientes que por presentar factores de mal pronóstico, tienen un riesgo elevado de recidiva local.

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 thin black border is centered on the image, containing the text "7. BIBLIOGRAFÍA" in a bold, blue, serif font.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Olah KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Kelly K, Chan KK. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur. J. Cancer* 1991; 27:1095-199.
2. Harlow BL; Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcoma of the uterus. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 76:399-402.
3. Salazar OM, Bonfiglio TA, Pattern SF. y cols. Uterine sarcomas. Natural history treatment and prognosis. *Cancer* 1978; 42:1152-1160.
4. Madison T, Shottenfeld D, Baker V. Cancer of the corpus uteri in white and black women in Michigan, 1985-1994. *Cancer* 1998; 83:1546-1554.
5. Salazar OM, Dunne ME. The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1980; 6:899-902.
6. Mantravadi RVP, Bardavil WA, Lochman DJ, y cols. Uterine sarcomas: an analysis of 69 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1981; 7:917-922.
7. Rovirosa A. Sarcomas uterinos: un reto para el oncólogo. *Neoplasia* 1995;12(5):141-153.
8. Perez CA, Askin F, Baglan RJ, y cols. Effects of irradiation on mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 1979; 3:1274-1284.

9. Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M. y cols. Uterine sarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecologic Oncology* 1997; 65:158-163.
10. Piura B, Rabinovich A, Yanai-inbar I. y cols. Uterine sarcoma in the south of Israel: Study of 36 cases. *Journal of Surgical Oncology*. 1997; 64:55-62.
11. Spanos WJ, Peters LJ, Oswald MJ. Patterns of recurrence in malignant mixed müllerian tumor of the uterus. *Cancer* 1986; 57:155-159.
12. Knocke TH, Kucera H, Dörfler D, y cols. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998;83:1972-9.
13. Ferrer F, Sabater S, Farrús B, y cols. N. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncologic Catala-Occita. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999; 44:47-52.
14. Kahanpää KV. Wahlström T, Gröhn P, y cols. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986; 67:417-424.
15. Vongtama V, Karlen JR, Piver SM, y cols. Treatment, results and prognosis factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. *Am. J. Roentgenol.* 1976; 126(1):139-147.

16. Moskovic E, Macsweeney E, Price A. Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients. 1993; 66:1009-1015.
17. Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumors when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *British journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992 99:590-594.
18. George M, Pejovic MH, Kramar A, and the Gynecologic Cooperating Group of French Oncology Centers. Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities- Study on 209 patients. *Gynecologic Oncology* 1986, 24:58-67.
19. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, y cols. Uterine leiomyosarcoma: Analysis of treatment failures and survival. *Gynecologic Oncology* 1996; 62:25-32.
20. Nielsen SN, Podratz K, Scheithauer BW, O'Brien PC. Clinicopathologic analyses of uterine malignant mixed müllerian tumors. *Gynecologic Oncology*. 1989; 34:372-378.
21. Chauvenic L, Deniaud E, Plancher C, y cols. Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecologic Oncology* 1999; 72:232-237.

22. Chiara S, Foglia G, Odicino F, y cols. Uterine sarcomas: a clinicopathological study. *Oncology* 1988; 45:428-433.
23. Omura GA, Blessing J, Major F, y cols. A randomized clinical trial of adjuvant adriamicin in uterine sarcomas: a gynecologic oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3:1240-1245.
24. Sorbe B. Radiotherapy and/or chemotherapy as adjuvant treatment of uterine sarcomas. *Gynecologic oncology.* 1985; 20:281-289.
25. Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT, y cols. Adjuvant therapy in mixed mullerian tumors of the uterus. *Gynecologic Oncology* 1986; 23:212-221.
26. Schwartz Z, Dgani R, Lancet M, Kessler I. Uterine sarcomas in Israel: a study of 104 cases. *Gynecologic oncology* 1985; 20:354-363.
27. Spanos WJ, Wharton T, Gomez L, y cols. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Cancer* 1984; 53:311-316.
28. Gilbert HA, Kagan AR, Lagasse L, Tawa K. The value of radiation therapy in uterine sarcoma. *Obstetrics and Gynecology.* 1977; 45(1): 84-88.
29. Keohan ML, Taub R. Chemotherapy for advanced sarcoma: therapeutic decisions and modalities. *Semin Oncol* 1997; 24:572-579.

30. Yamawaki T, Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage IV "high-grade" endometrial stromal sarcoma with ifosfamide, adriamycin and cisplatin. *Gynecologic oncology*, 1997; 64:265-269.
31. Podczaski ES, Woomert K, Stevens CW, et al. Management of malignant mixed mesodermal tumors of the uterus. *Gynecologic Oncology*, 1989; 32:240-244.
32. Marchese MJ, Liskow AS, Crum CP, McCaffrey RM, Frick HC. Uterine sarcomas: a clinicopathologic study, 1965-1981. *Gynecologic Oncology*, 1984; 18:299-312.
33. Sutton GP, Blessing JA, Homesley MH, McGuire W. Gynecologic Oncology Group Studies with Ifosfamide. *Seminars in Oncology*, 1992; 19(6): 31-35.
34. Querejeta A, Rodriguez R, Roiz M, y cols. Tratamiento radiológico de los sarcomas uterinos. Analisis retrospectivo. *Radiologia* 1984; 26(6):449-453.
35. Van Dinh T, Woodruff JD. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 144:817-823.
36. Iwasa Y, Haga H, Konishi I, y cols. Prognostic factors in uterine carcinosarcoma. A clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer*, 1998; 82:512-519.

37. Punnonen R, Lauslahti K, Pystinen P, Kauppila O. Uterine sarcomas. *Annales Chirurgiae et Gynecologiae* 1985; 74 (suppl.197):11-14.
38. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. In: *Atlas of tumor pathology, 3rd series*. Edited by Rosai J, Armed forces Institute of pathology, Whashington DC, 1991; pp 13-14.
39. Scully RE, Bonfiglio J, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. *Histological typing of the female genital tract tumors. Second edition* Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 1994.
40. Jou P, González-Bosquet E, Rovirosa A. Sarcomas y tumores müllerianos mixtos malignos del utero. En: J. González-Merlo, González Bosquets y cols. *Ginecología Oncológica; segunda edición*. Editorial Masson, Barcelona, 2000:283-306.
41. Uterine Sarcomas and related tumors. En: Morrow CP & Townsend DE. *Synopsis of gynecologic oncology. Third edition*. Churchill Livingstone Ed., NY 1987:207-226.
42. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993; 71:1702-9.
43. Reed NS. Uterine sarcomas-The biggest challenge?. *Clinical Oncology* 2002; 14:50-53

44. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000; 88:2782-2786.
45. Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, y cols. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecologic oncology* 1997; 67:70-75.
46. Glassburn JR, Brady LW & Grigsby PW. Endometrium. In: Principles and practice of Radiation Oncology; Third edition, Lippincott-Raven, Philadelphia 1997;pp:1835-1854.
47. Farrus B. Radioterapia. Cancer de mama II. En: J. González-Merlo, González Bosquets y cols. *Ginecología Oncológica*; segunda edición. Editorial Masson, Barcelona, 2000:575-590.
48. Disaia PJ, Castro JR, Rutledge F. Mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *AJR* 1973:632-636.
49. Hoffmann W, Schmandt S, Kortmann RD, Schiebe M, Dietl J, Bamberg M. Radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1996; 42:49-57.
50. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecologic Oncology*, 1998; 68:8-13.

51. Wheelock JB, Krebs HB, Scheneider V, Goplerud DR. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151:1016-1022.
52. Covens AL, Nisker JA, Chapman B, Allen HH. Uterine sarcoma: an analysis of 74 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 156:370-374.
53. Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, y cols. Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990; 66:35-39.
54. Petereit DG, Grosen EA, Dandolu V, y cols. .Assesing the impact of adjuvant pelvic radiotherapy for uterine sarcomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998; 42(1.Suppl):319.
55. Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, y cols. Leiomyoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecologic Oncology*, 1999; 74:196-201.
56. Deniaud-Alexandre E, Chauvenic L, de la Rochefordiere A, Sastre X, Clough KB. Intérêt des traitements adjuvants dans les sarcomes utérins: expérience de l'institut Curie. *Cancer/Radiother*, 2001; 6:743-9.
57. DeVita VT. Principios del tratamiento del cáncer. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cáncer. Principios y práctica oncológica.* Aran ediciones, Madrid, 2000; p 333-347.
58. Burke TW, Eifel PJ, Muggia FM. Cáncer de cuerpo uterino. En: DeVita

- VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cáncer. Principios y práctica oncológica. Aran ediciones, Madrid, 2000; p 1476-1499.
59. Sutton G. A phase 3 trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: a GOG study. *Gynecol Oncol.* 2000; 79:143-153.
60. Van Rijswijk REN, Vermoken JB, Reed N y cols. A phase 2 study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicina (CIA) in carcinosarcoma of the female genital tract. *Annals of oncology Proc. ESMO* 1996; 7(suppl 5):337.
61. Leyraz S, Bacchi M, Lissoni A y cols. High response rate with the combination of high dose ifosfamide and doxorubicina for the treatment of advanced gynecological sarcomas. *Proc. ASCO* 1998; 17:1367.
62. Campos S, Penson RT, Matulonis UA, y cols. A phase 2 and pharmacokinetic/dynamic study of doxil and weekly paclitaxel chemotherapy for recurrent mullerian tumors. *J. Clin. Oncol. Proc. ASCO* 2000; 19:1623.
63. Kushner DM, Webster KD, Belinson JL, y cols. Safety and efficacy of adjuvant single-agent ifosfamide in uterine sarcoma. *Oncologic oncology*, 2000; 78:221-227.
64. Spanos W, Peters JL, Oswald MJ. Patterns of recurrence in malignant missed mullerian tumor of the uterus. *Cancer* 1986; 57:155-159.

65. Van Nagell JR, Hanson MB, Donaldson ES, Gallion HH. Adjuvant vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study. *Cancer*, 1986; 57:1451-1454.
66. Pive S, Lele S, Marcheti DL, Emrich LJ. Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J. Surg. Oncol.* 1988; 38:233-239.
67. Riddle PJ, Echeta B, Manek S, Lavery BA, Charnock ML, Mackenzie I, Ganesan TS. *Clinical Oncology*, 2002; 14:54-61.
68. Tierney J. Adjuvant chemotherapy for localized respectable soft tissue sarcoma in adults, in the Cochrane database of systemic reviews. Oxford, the Cochrane library, 1999; vol 2:1-30.
69. Lehner LM, Miles TA, Enck RE. Complete remission of widely metastática endometrial stromal sarcoma following combination chemotherapy. *Cancer* 1979; 43: 1189-1194.
70. Keen CE, Philip G. Progestagen-induced regression in low grade endometrial stromal sarcoma. Case report and literature review. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 96:1435-1439.
71. Pelillo D. Proliferative stromatosis of the uterus with pulmonary metastasis. Remission following treatment with a long acting synthetic progestin. A case report. *Obstet Gynecol.* 1968; 31:33-39.

72. Baggish MS, Woodruff JD. Uterine stromatosis. Clinicopathologic features and hormone dependency. *Obstet. Gynecol.* 1972; 40:487-498.
73. Sutton GP, Stehman FB, Michael H, Young PC, Ehrlich CE. Estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas. *Obstet. Gynecol.* 1986; 68: 709-714.
74. Soper JT, McCarty KS, Hinshaw W, y cols. Cytoplasmatic estrogen and progesterone receptor content of uterine sarcomas. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1984; 150: 342-8.
75. Ansink AC, Cross PA, Scorer P, de Barros A, Monaghan JM. The hormonal receptor status of uterine carcinosarcomas (MMM): an immunohistochemical study. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50:328-331.
76. Pautier P, Genestie C, Rey A, et al. Analysis of Clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000, 88:1425-31.
77. Wolfson A, Wolfson DJ, Sittler SY, y cols. A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol. Oncol.* 1994; 52:56-62.
78. Rovirosa A. Sarcomas Uterinos. En: Iglesias X, Balageró Ll, Xercavins J, Cabero Ll. *Ginecología Oncológica*. Ed. Ergón, Madrid 1998; p161-166.

79. Rovirosa A, Herández I. Sarcomas uterinos. En: Iglesias X, Balageró Ll, Xercavins J, Cabero Ll. Ginecología Oncológica. Ed. Ergo, Madrid 2002; p177-187.
80. Norris J, Roth E, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. II A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors. *Obstet. Gynecol.* 1966;28(1):57-63.
81. Salazar OM, Bonfigliom TA, Patten SF y cols. Uterine sarcomas. Análisis of failures with special emphasis on the use of adjuvant radiation therapy. *Cancer* 1978; 42:1161-1170.
82. Macasaet MA, Waxman M, Fruchter RG, y cols. Prognostic factors in malignant mesodermal (mullerian) mixed tumors of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 1985; 20:32-42.
83. Wen BC, Tewfic FA, Tewfic HH, Long JP and Anderson B. Uterine sarcoma: a retrospective study. *Journal of surgical oncology.* 1987; 34:104-108.
84. Kempson RL, Bari W. Uterine sarcomas. Classification diagnosis and prognosis. *Human pathology,* 1970; 1(3):331-349.
85. Saksella E, Lampinen V, Procope B. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1974, 120 (4): 452-460.
86. González-Bosquet E, Martínez JM, González-Bosquet J, García A, Xercavins J, García A. Uterine sarcoma: a clinicopathological study of

- 93 cases. *Eur. J. Gynecol Oncol.* 1997; 3: 192-195.
87. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A gynecologic oncology group Pathologic study of 203 cases. *International Journal of Gynecological Pathology.* 1990; 9(1):1-19.
88. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcoma in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur. J. Cancer.* 1997; 33(6): 907-911.
89. Soumarova R, Horova H, Seneklova Z y cols. Treatment of uterine sarcoma. A survey of 49 patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2002; 266:92-95.
90. Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J, Avellana R, Arenas M, Lejarcegui JA, Pahisa J, Puig-Tintoré LM, Mellado B, Armenteros B, Iglesias X, Biete A. Is vascular and lymphatic space invasion a main prognostic factor in uterine neoplasm with a sarcomatous component? A retrospective study of prognostic factors of 60 patients stratified by stages. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002; 52(5):1320-1329.
91. Rovirosa A, Ordi J, Ascaso C. et al. Prognostic factors in uterine sarcomas: a retrospective study of 21 years at the Hospital Clínica i Provincial de Barcelona. *Med. Clin (Barc)* 1998; 111:172-176.
92. Peters WA, Kumar NB, Fleming WP, Morley GW. Prognostic features of sarcomas and mixed tumors of the endometrium. *Obstet. Gynecol.* 1984; 63:550-556.

93. Kanbour AL, Buchbaum HJ, Hall A. Peritoneal cytology in malignant mixed mullerian tumors of the corpus uteri. *Gynecol. Oncol.* 1989; 33:91-95.
94. Inonue Y, Obata K, Abe K, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; 78:1441-1451.
95. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent carcinoma of the endometrium: a clinical and pathological study of 379 patients. *Gynecol. Oncol.* 1984; 17:85-103.
96. Ambros RA, Kurman RJ,. Combined assesment of vascular and miometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterinecorpus. *Cancer* 1992; 69:1424-31.
97. Gal D, Recio Fo, Zamubrovic D, Tancer ML, Lymph-vascular space involvement-a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 42:142-8.
98. Tornos C, Silva EG, EL Naggar A, Burke TW, Aggressive stage I and grade I endometrial carcinoma. *Cancer* 1992; 70:790-8.
99. Sivridis E, Bucklet CH, Fox H,. The prognostic significance of lymphatic vascular space invasion in endometrial adenocarcinoma. *Br. J. Obstet Gynecol* 1987; 94:991-4.

100. Hanson MB, van Nagell JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753-7.
101. Van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG, Parker JC. The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. *Cancer* 1978; 41:228-34.
102. Barber HRK, Sommers SFC, Rotterdam H, Kwon T. Vascular invasion as a prognostic factor in stage Ib cancer of the cervix. *Obstet. Gynecol* 197; 52:343-18.
103. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, et al. The clinical significance of invasion veins by rectal cancer. *Br. J. Surgery* 1980; 67:439-42.
104. Parker RT, Duncan I, Rampone J, Creasman W, Operative management of early invasive epidermoid carcinoma of the vulva. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975, 123:349-55.
105. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, et al. Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected non small cell carcinoma of the lung with pulmonary metastases. *Cancer* 1995; 76: 2464-70.
- 106- Leitner SP, Swern AS, Weimberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0M0). *Cancer* 1995;76:2266-74.

107. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a GOG study). *Cancer* 1987; 60:2035-2041.
108. Wolfson AH, Wolfson DJ, Sittler SY, y cols. A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol. Oncol.* 1994; 52:56-62.
109. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Pettersen EO, Trope CG. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy, grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcomas. *Gynecol. Oncol.* 1996; 62: 254-259.
110. Nordal R, Kristensen GB, Stenwig AE, Nesland JM, Pettersen EO, Trope CG. An evaluation of prognostic factors in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1997; 67:316-321.
111. Liu F, Kholer MF, Marks JR, Bast RC, Boyd J, Berchuck A. Mutation and overexpression of the p53 tumor suppressor gene frequently occurs in uterine and ovarian sarcoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83:118-124.
112. Kodama AS, Miyagi Y, Kamimura S, Yoshinouchi M, Kudo T. Amplification of the mdm-2 gene and p53 abnormalities in uterine sarcomas. *Int. J. Cancer* 1997; 73: 33-37.
113. Blom R, Guerrieri C, Stal O, Malmtröm H, Sullivan S, Simonsen E. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus: a clinicopathologic,

- DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 44 cases. *Gynecol. Oncol.* 1998; 68: 18-24.
114. Wada H, Enomoto T, Fujita M, y cols. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Research* 1997; 57:5379-5385.
115. Hall KL, Teneriello MG, Taylor RR, y cols. Analysis of Ki-ras, p53, and mdm2 genes in uterine leiomyomas and leiomiosarcomas. *Gynecol. Oncol.* 1997; 65: 330-335.
116. Mitsumori k, Onodera H, Shimo T y cols. Rapid induction of uterine tumors with p53 point mutations in heterozygous p53-deficient CBA mice given a single intraperitoneal administration of N-ethyl-N-Nitrosourea. *Carcinogenesis* 2000; 21(5):1039-1042.
117. Rao U, Finkelstein SD, Jones MW. Comparative immunohistochemical and molecular análisis of uterine and extrauterine leiomiosarcomas. *Mod. Pathol.* 1999; 12(11):1001-1009.
118. Blom R, Guerrieri C, Stal O, Malmtröm H, y Simonsen E. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol. Oncol.* 1998; 68:54-61.
119. Zhai YL, Nikaido T, Toki T, Shiozawa A, Orii A, Fujii S. Prognostic significance of bcl-2 expression in leiomyosarcoma of the uterus. *B. J. of Cancer*, 1999; 80(10):1658-1664.

120. Nordal RR, Kristensen B, Stenwing A, Trope CG, y Nesland JM. Immunohistochemical analysis of p53 protein in uterine sarcomas. *Gynecol. Oncol.* 1998; 70:45-48.
121. Mittal K. & Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p53, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum. Pathol.* 2001; 32:984-987.
122. Layfield LJ, Liu K, Dodge R, Barsky SH. Uterine smooth muscle tumors. Utility of classification by proliferation, ploidy, and prognostic markers versus traditional histopathology. *Arch. Pathol Lab. Med* 2000; 124:221-227.
123. TNM/UICC Classification of Malignant tumors. Fifth edition, Wiley-liss Ed, NY, 1997
124. Tinga DJ, Bouma J, Aalders JG. Patients with squamous cell versus adeno (squamous) carcinoma of the cervix, what factors determine the prognosis?. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1993; 2:83-91.
125. Syock RG, Chen AS, Flickinger JC, Kalnicki S, Seski J. Node-positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and patterns of failure. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995; 31(1):31-36.
126. Ito H, Kutuki S, Nishiguchi I, Shigematsu N, y cols. Radiotherapy for cervical cancer with high-dose rate brachytherapy- correlation between tumor size, dose and failure. *Radiotherapy & Oncology*, 1994; 31:240-247.

127. Perez CA, Grigsby PW, Chao C, Mutch DG, Locket A. Tumor size, irradiation dose and long-term outcome of carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998; 41(2):307-317.
128. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, y cols. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85: 1547-1554.
129. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS. Y cols. Prognostic factors in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with external beam irradiation and Ir-192 high-dose-rate brachytherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 42(3):531-540.
130. Takeshi K, Katsuyuki K, Yoshiaki T, y cols. Definitive radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy for stage III carcinoma of the uterine cervix: retrospective analysis of prognostic factors concerning patient characteristics and treatment parameters. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998; 41(2):319-327.
131. Logsdon MD. & Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1999; 43(4):763-775.
132. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, y cols. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases. An analysis of 891 cases. *Cancer* 1999; 85;

1537-1546.

133. Gutierrez C, Marín S, Ojuel J. Y cols. Tratamiento del cáncer de cérvix uterino con cirugía y radioterapia complementaria: influencia de los factores pronósticos. *Oncología* 2001; 24(4):192-200.
134. Lloret M, Pinar B, Clavo B, y cols. Carcinoma epidermoide de cérvix uterino tratado con radioterapia radical: factores clásicos de pronóstico y resultados. *Prog. Obstet. Gynecol.* 2000; 43: 465-472.
135. Sakurai H, Mitsuhashi N, Takahashi M, y cols. Analysis of recurrence of squamous cell carcinoma of the uterine cervix after definitive radiation therapy alone: patterns of recurrence, latent periods and prognosis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001; 50(5): 1136-1144.
136. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, y cols. The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma. Correlation of the results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. *Cancer* 1998; 82: 689-696.
137. Samlal RAK, Van der Velden J, Ten FJB, Schilthuis MS, Hart AAM, Lammes FB. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 1997; 80: 1234-1240.
138. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, y cols. Carcinoma of the intact uterine

- cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: Update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1997; 38(5): 969-978.
139. Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein L, Ball HG, Smith DM, Madoc-Jones H. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I-II cervical carcinoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1995; 32(5): 1309-1317.
140. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inonue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage IB adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2000; 79: 289-293.
141. Carey MS, O'Connell J, Johanson CR, y cols. Good outcome associated with a standariced treatment protocol using postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol. Oncol.* 1995; 57:138-144.
142. Yokohama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadectomy in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1997; 64: 411-417.
143. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Prognostic factors in surgical stage III and IV carcinoma of the endometrium. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 399-403.
144. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. The

- importante of distinction between surgical stage an clinical stage- A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1996; 77: 1115-1121.
145. Bell JG, Minnick A, Reid GC, Judis J, Brownell M. Relationship of nonstaging pathological risk factors to lymph node metastasis and recurrence in clinical stage I endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1997; 66: 388-392.
146. Estape RE, Angioli R, Madrigal M. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol* 1998; 68: 229-232.
147. Connel PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1999; 74: 74-79.
148. Kamura T, Yahata H, Shigematsu T, y cols. Predicting pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1999; 72; 387-391.
149. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, y cols. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1993; 40: 55-65.
150. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK, y cols. The outcome of stge I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometroid carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 55-65.

151. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic factors. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82:470-473.
152. Asham JB, Connel PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of uterine serosa. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 338-343.
153. Creutzberg CL, Putten LJ, Koper PC, y cols. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *The Lancet*, 2000; 355: 1404-1411.
154. Behbakht K, Yordan E, Casey C, y cols. Prognostic indicators of survival in advanced endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1994; 55:363-367.
155. Ahmad N, Lanciano R, Corn BW, Shultheiss T. Postoperative radiation therapy for surgically staged endometrial cancer: impact of time factors (overall treatment time and surgery-to-radiation interval) on outcome. *Int. J. radiation Oncology Biol. Phys.* 1995; 33(4): 837-842.
156. Algan O, Tabesh T, Hogan WM, Boente M, Lanciano RM. Improved outcome in patients treated with postoperative radiation therapy for pathologic stage I/II endometrial cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1996; 35(5): 925-933.
157. Maignon P, Horiot JC, Fraise J, y cols. Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology*,

-
- 1996; 39: 201-208.
158. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson K. Prognostic significance of gross miometrial invasion with endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 1996; 88(3): 394-398.
159. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. & Obstet.* 1996; 53: 23-30.
160. Greven KM, Corn BW, Case D, Purser P, Lanciano RM. Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation?. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1997; 39(2): 413-418.
161. Salvensen HB, Akslen LA, Albrektsen G, Iversen OE. Poorer survival of nulliparous women with endometrial cancer. *Cancer* 1998; 82: 1328-1333.
162. Sigurdsson K, Sigurdardottir B, Steinsson S, Benediktsdottir K, Sigurvinsson T, Sigvaldason H. Survival and prognostic factors of endometrial cancer patients in Iceland 1964-1985: can attendance at population-based pap-smear screening affect the survival?. *Int. J. cancer (Pred. Oncol.)* 1998; 79:166-174.
163. Nishiya M, Sakuragi N, Hareyama H, y cols. Cox multivariate regression models for estimating prognosis of patients with endometrial adenocarcinoma of the uterine corpus who underwent

- thorough surgical staging. *Int. J. Cancer.* 1998; 79: 521-525.
164. Lybeert MLM, van Putten WLJ, Brölmann HAM, Coeberg JWW. Postoperative radiotherapy for endometrial carcinoma stage I. Wide variation in referral patterns but no effect on long-term survival in a retrospective study in the southeast Netherlands. *Eur. J. Cancer* 1998; 34(4): 586-590.
165. Hirai M, Hirono M, Oosaki T, Hayashi Y, Yoshihara T, Matsuzaki O. Prognostic factors relating to survival in uterine endometrioid carcinoma. In. *J. Gynecol. & Obstet.* 1999; 66: 155-162.
166. Mundt AJ. & Connell PP. Do conventional pathologic features lose their prognostic significance following postoperative radiation therapy in pathologic stage I-II endometrial adenocarcinoma? *Int. J. cancer (Radiat. Oncol. Invest.)*, 2000; 90: 224-230.
167. Obermair A, Geramou M, Tripcony L, Nicklin JL, Perrin L, Cradon AJ. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer letters*, 2001; 164: 105-110.
168. Touboul E, Belkacemi Y, Buffat L, y cols. Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001; 50(1): 81-97.
169. Bolla M, de Cornulier J, Berland E y cols. Pathological prognostic factors in a series of 137 stage I TNM/UICC endometrial carcinomas.

- Radiother. Oncol, 1999; 53: 209-211.
170. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. In: Chapman and Hall, London, 1984.
171. Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. In: Doyma Ed. Barcelona, 1992.
172. Eifel PJ, Hendrickson M. Stage I endometrial carcinoma: the importance of pathologic review in retrospective analyses. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 18:1271-1273.
173. Hart WR, Billman JK. A reassessment of uterine neoplasms originally diagnosed as leiomyosarcomas. Cancer, 1978; 41: 1902-1910.
174. Larson B, Silverswärd C, Nilsson B, Pettersson F, Mixed Müllerian tumours of the uterus - prognostic factors: a clinical and histopathologic study of 47 cases. Radiotherapy and Oncology, 1990; 17:123-127.