



Carcinosarcoma uterino. Neoplasia rara y mortal

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Víctor Manuel Vargas-Aguilar,**
Erik Efraín Sosa-Durán,*** Ziad Aboharp-Hasan***

RESUMEN

El carcinosarcoma es una neoplasia ginecológica rara que pertenece a los tumores müllerianos mixtos. Tiene componentes epiteliales y mesenquimatosos malignos que pueden desarrollarse en cualquier parte del tracto ginecológico, pero es más frecuente en la cavidad uterina, donde representa 5% de las neoplasias malignas. Es agresivo y de mal pronóstico; 30% se presentan extrauterinamente al momento del diagnóstico. Actualmente, se clasifica como carcinoma con elementos de metaplasia sarcomatosa. La exactitud diagnóstica de los marcadores tumorales e imagenología es limitada. La biopsia endometrial es diagnóstica en algunas pacientes. La clasificación y estadificación para sarcomas uterinos se ha actualizado en un intento de reflejar su diferente comportamiento biológico. La incidencia de metástasis ganglionares regionales es alta y la linfadenectomía pélvica y paraaórtica se realizan típicamente para la estadificación y tratamiento. En mujeres con carcinosarcoma avanzado, se sugiere una citorreducción quirúrgica óptima. En estadios Ib-IVa, se utiliza quimioterapia (Qt) con radioterapia (Rt) pélvica o braquiterapia vaginal adyuvantes con la citorreducción óptima.

Palabras clave: Tumor raro, carcinosarcomas ginecológicos, clasificación, histogénesis, cirugía, análisis o pruebas moleculares, quimioterapia, radioterapia, tratamiento primario, enfermedad metastásica.

ABSTRACT

Carcinosarcoma is a rare gynecological neoplasia that belongs among mixed Mullerian tumors. It has malignant epithelial and mesenchymal components, which can develop anywhere in the gynecologic tract, but it is more frequent in the uterine cavity, where it accounts for 5% of all malignant neoplasms. It is aggressive and has a poor prognosis; 30% present outside the uterus at the time of diagnosis. It is currently classified as carcinoma with elements of sarcomatous metaplasia. The diagnostic accuracy of tumor markers and imaging is limited. An endometrial biopsy is diagnostic in some patients. Classification and staging for uterine sarcomas was actualized in an attempt to reflect their different biological behavior. The incidence of regional lymph node metastases is high, and pelvic and paraaortic lymphadenectomy are typically performed for staging and treatment. In women with advanced carcinosarcoma, optimal surgical cytoreduction is suggested. Chemotherapy (Qt) with pelvic radiotherapy (Rt) or vaginal brachytherapy adjuvant with optimal cytoreduction are used in stages Ib-IVa.

Key words: Rare tumor, gynecological carcinosarcomas, classification, histogenesis, surgery, molecular test or analysis, chemotherapy, radiotherapy, primary treatment, metastatic disease.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos son tumores epiteliales poco frecuentes de mal pronóstico; representan 1% de las neoplasias del tracto genital femenino y de 3 a 7% del cáncer uterino. Actualmente, los carcinosarcomas ginecológicos son conocidos como 'carcinomas metaplásicos'. Aunque contienen elementos malignos sarcomatosos y carcinosomatosos, el comportamiento agresivo de la mayoría, su

* Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México.

** Hospital de Gineco-Pediatría 3a, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

*** Unidad de Oncología, División de Cirugía, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México.



rareza y diversidad histopatológica han contribuido a la falta de un consenso sobre los factores de riesgo, clasificación y manejo terapéutico óptimo. Se ha utilizado un sistema de estadificación de los carcinosarcomas similar al de los carcinomas de endometrio y ovario, de acuerdo a la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). En fechas recientes, se diseñó específicamente un nuevo sistema de clasificación y estadificación para sarcomas uterinos en un intento de reflejar su diferente comportamiento biológico (Cuadro 1).¹⁻⁶ Se desarrollaron tres nuevas clasificaciones: (1) estadificación para los leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial;

(2) para adenocarcinomas; y (3) carcinosarcoma o tumor mesodérmico mixto mülleriano (TMMM). Mientras que en la primera etapa de clasificación, los sarcomas están subdivididos según el tamaño, la subdivisión de los adenocarcinomas en etapa I tiene en cuenta la invasión miometrial. Por otro lado, los carcinosarcomas seguirán siendo seleccionados como carcinomas endometriales. Estos tumores se clasifican ahora como carcinomas; se derivan de una célula cancerosa monoclonal que exhibe metaplasia sarcomatosa, en lugar de una mezcla de carcinoma y sarcoma. Además, la epidemiología, los factores de riesgo y el comportamiento clínico sugieren

Cuadro 1. Estadificación de los sarcomas uterinos (TNM) (FIGO).

Tumor primario (T)*		
Etapas TNM	Estadios FIGO	Definición
Leiomiomas y sarcoma del estroma endometrial		
TX		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		No hay evidencia de tumor primario
T1	I	Tumor limitado al útero
T1a	IA	Tumor de 5 cm o menos en su mayor dimensión
T1b	IB	Tumor de más de 5 cm
T2	II	El tumor se extiende más allá del útero, dentro de la pelvis
T2a	IIA	El tumor invade los anexos
T2b	IIB	El tumor invade otros tejidos pélvicos
T3	III†	El tumor infiltra los tejidos abdominales
T3a	IIIA	Un sitio
T3b	IIIB	Más de un sitio
T4	IVA	Tumor que invade la vejiga o el recto
Adenocarcinoma		
TX		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		No hay evidencia de tumor primario
T1	I	Tumor limitado al útero
T1a	IA	Tumor limitado al endometrio/endocervix
T1b	IB	El tumor invade menos de la mitad del miometrio
T1c	IC	El tumor invade más de la mitad del miometrio
T2	II	El tumor se extiende más allá del útero, dentro de la pelvis
T2a	IIA	El tumor afecta los anexos
T2b	IIB	El tumor involucra otros tejidos pélvicos
T3	III†	El tumor involucra los tejidos abdominales
T3a	IIIA	Un sitio
T3b	IIIB	Más de un sitio
T4	IVA	El tumor invade la vejiga o recto

Continúa Cuadro 1. Etapificación de los sarcomas uterinos (TNM) (FIGO).

Nódulos o ganglios linfáticos regionales (N)			
Etapas TNM	Estadios FIGO	Definición	
Leiomiomasarcoma y sarcoma del estroma endometrial			
NX		Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
N0		Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales	
N1	IIIC	Metástasis a los ganglios linfáticos regionales	
Adenosarcoma			
NX		Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
N0		Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales	
N1	IIIC	Metástasis a los ganglios linfáticos	
Metástasis a distancia (M)			
Etapas TNM	Estadios FIGO	Definición	
Leiomiomasarcoma y sarcoma del estroma endometrial			
M0		Sin metástasis a distancia	
M1	IVB	Metástasis a distancia (excluyendo anexos, tejidos pélvicos y abdominales)	
Adenosarcoma			
M0		Sin metástasis a distancia	
M1	IVB	Metástasis a distancia (excluyendo anexos, tejidos pélvicos y abdominales)	
Etapas anatómicas/grupos pronósticos			
Sarcomas de útero			
Etapas I	T1	N0	M0
IA Δ	T1a	N0	M0
IB Δ	T1b	N0	M0
IC \diamond	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: Los carcinosarcomas uterinos se clasifican mediante el sistema de carcinoma uterino.

Nota: cTNM es la clasificación clínica, pTNM es la clasificación patológica.

* Tumores simultáneos del cuerpo uterino y ovario/pelvis en asociación con endometriosis ovárica/pélvica deben clasificarse como tumores primarios independientes.

\ddagger En esta etapa, las lesiones deben infiltrarse en los tejidos abdominales y no solo sobresalir en la cavidad abdominal.

Δ Las etapas IA y IB son diferentes para el leiomiomasarcoma/sarcoma estromal endometrial que para el adenosarcoma.

\diamond El estadio IC no se aplica para el leiomiomasarcoma y el sarcoma estromal endometrial.

una relación más estrecha con el carcinoma endometrial que con el sarcoma; ello repercute en su manejo, en particular, la elección de quimioterapia (Qt) adyuvante o paliativa.⁷⁻¹⁴

GRADOS DEL CARCINOMA DEL CUERPO UTERINO

Grados de diferenciación histopatológica

Los casos de carcinoma del cuerpo uterino se agrupan respecto al grado de diferenciación del adenocarcinoma como sigue:

G1: \leq 5% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso ni morular.

G2: de 6 a 50% o de un patrón de crecimiento sólido no esquemático ni morular.

G3: $>$ 50% de un patrón de crecimiento sólido no escamoso ni morular.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En Estados Unidos, la incidencia de carcinosarcoma uterino en mujeres \geq 35 años es de uno a cuatro por cada 100,000 personas, o 1.2% de las neoplasias uterinas; la edad mediana del diagnóstico es de 62 a 67 años, con mayor incidencia en la raza negra comparada con la blanca no hispánica. Los carcinosarcomas uterinos comparten factores de riesgo (FR) similares con los carcinomas endometriales. Ambas neoplasias se asocian con obesidad, nuliparidad y terapia de reemplazo estrogénica o uso de tamoxifeno. Se informó un caso de mutación del gen del cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) con carcinosarcoma, y cuando más pacientes con carcinosarcoma uterino tengan esta mutación, se asociará el HNPCC al carcinosarcoma, al igual que con el cáncer de endometrio. Los anticonceptivos orales (AO) son preventivos de ambas neoplasias. El antecedente de radioterapia (Rt) pélvica está asociado con un riesgo de 5 a 30% de desarrollar carcinosarcoma uterino. Se presentan en más del 35% con diseminación extrauterina al momento del diagnóstico.

El pronóstico en etapas tempranas o localizado es pobre, por mayor riesgo de recidivas, locales o a distancia, que ocurren durante la vigilancia del primer año. La supervivencia en estadios avanzados es peor comparada con otros tipos histopatológicos de alto grado del carcinoma endometrial seroso, con menor tasa de supervivencia a dos años. Actualmente, no existe evidencia para establecer un consenso para el tratamiento terapéutico

de carcinosarcomas y se tratan como carcinomas de endometrio u ovario de alto riesgo; se recomienda un manejo integral, la estadificación quirúrgica completa seguida por quimioterapia (Qt) sistémica. La radioterapia (Rt) adyuvante (externa y/o braquiterapia vaginal) no tiene beneficio en la supervivencia global, pero disminuye las recidivas locales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es generalmente similar al cáncer de endometrio, con hemorragia genital anormal, masa pélvica, dolor abdominopélvico, distensión abdominal y/o síntomas relacionados con metástasis a distancia (como síntomas pulmonares)³ (Figuras 1 a 4), así como reporte de citología o prueba de Papanicolaou (Pap) anormal. En la exploración pélvica, el útero está aumentado de tamaño; algunas veces el tumor sobresale a través del orificio cervical externo.^{1,3,5,8,10}

El carcinosarcoma se presenta en estadios avanzados; ocurre en mujeres geripásicas ($>$ 65 años de edad). La estadificación clínica e imagenológica subestima la extensión de la enfermedad; el 60% de estos tumores en estadio I clínico presentan metástasis ganglionares (Figuras 5 y 6).^{1,3,5,8,10}

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS HISTOPATOLÓGICAS

El carcinosarcoma uterino contiene elementos carcinomatosos (epiteliales) y sarcomatosos (tejido

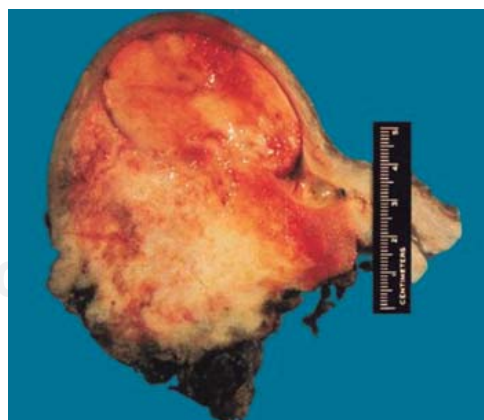


Figura 1. Tumor masivo que llena la cavidad endometrial, extendiéndose hacia abajo en el canal endocervical e invadiendo hacia dentro y a través del miometrio. Es característica la superficie al corte de aspecto de carne de pescado.

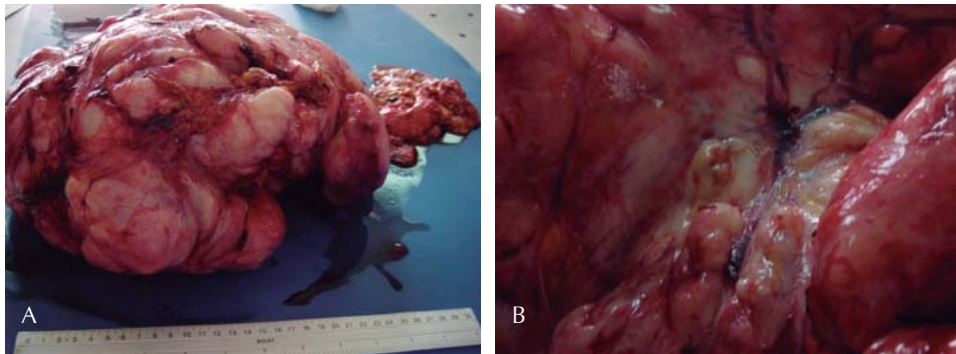


Figura 2.

Pieza quirúrgica del sarcoma de útero (A). Metástasis corroboradas durante la cirugía por sarcoma de útero (B).

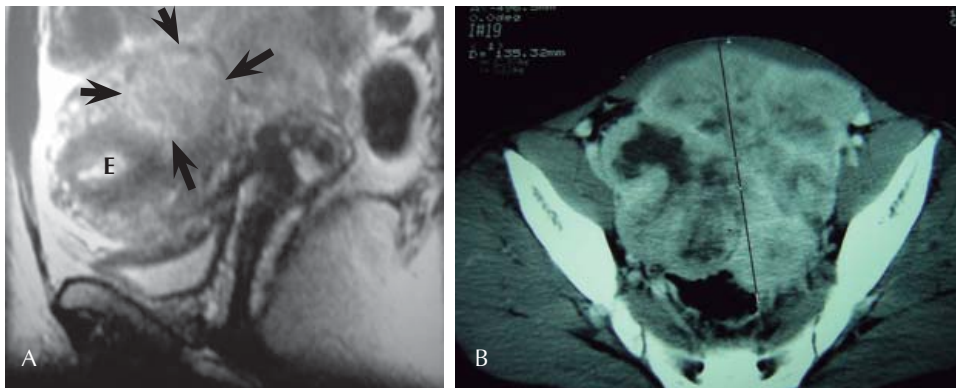


Figura 3.

Imagen de resonancia magnética de un sarcoma de útero (A y B), con presencia de una pequeña masa de intensidad de señal intermedia (flechas) (A) adyacente al cuerpo del útero.

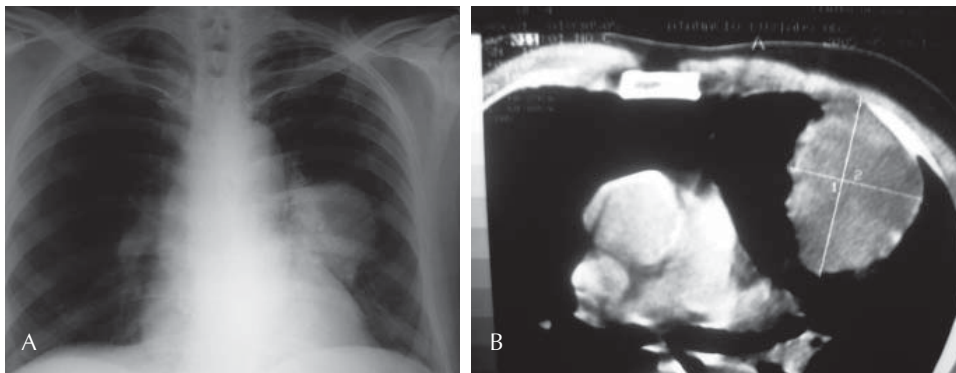


Figura 4.

Telerradiografía de tórax previa secundaria con metástasis pulmonares (A) y tomografía computarizada con metástasis pulmonares por sarcoma de útero (B).

conectivo); ambos componentes surgen de una célula epitelial monoclonal que es capaz de diferenciación de múltiple linaje, que da lugar a la metaplasia sarcomatosa. La combinación más común es carcinoma/sarcoma, que es un tumor mixto homólogo (surgido del tejido uterino original o nativo) que consiste en un carcinoma papilar seroso de alto grado y un sarcoma estromal endometrial. Son posibles muchas histopatologías diferentes para cada uno de los dos componentes; incluyendo:

- Carcinoma endometriode, seroso o adenocarcinoma de células claras; las escamosas o indiferenciadas son menos comunes.
- Sarcoma: en tumores homólogos, el elemento estromal puede ser sarcoma estromal endometrial, leiomioma o sarcoma endometrial indiferenciado; en tumores heterólogos, el componente estromal contiene elementos con diferenciación no nativa (como músculo esquelético, cartílago, hueso) y puede ser rhabdomioma, condrosarcoma, os-

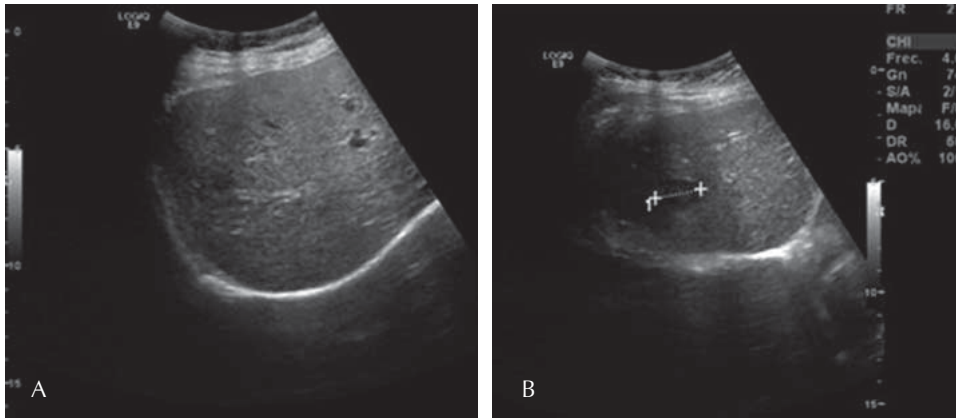


Figura 5.

Ultrasonido de hígado con evidencia de dos lesiones hipoecóicas en el lóbulo hepático derecho, compatibles con metástasis (A). Imagen a pequeño aumento que muestra el componente mesenquimal con focos de necrosis y elemento heterólogo de tipo condrosarcoma (B).

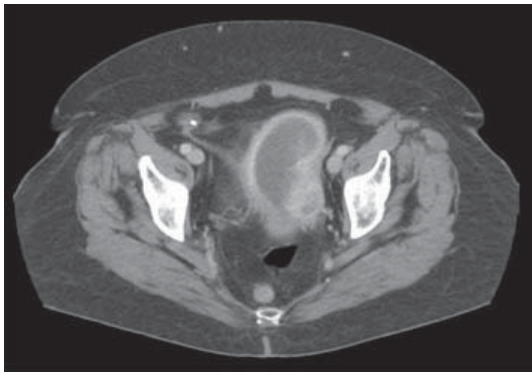


Figura 6. Tomografía computarizada de abdomen con contraste. Masa sólida heterogénea en relación con la pared lateral izquierda uterina de 4 cm de diámetro máximo, que ocupa todo el espesor del miometrio y tiene contacto con la pared vesical, sin invasión.

teosarcoma, liposarcoma o fibrosarcoma. La parte carcinomatosa (epitelial) predomina dentro de los sitios metastásicos y, por lo tanto, determina el curso clínico de la diseminación del carcinosarcoma. Como la histopatología de la porción carcinomatosa suele ser papilar serosa, el comportamiento de un carcinosarcoma es similar a un cáncer uterino de células serosas papilares o cáncer epitelial de ovario.^{1,3,5,8,10,15} Los componentes sarcomatosos son heterogéneos y los homólogos del carcinosarcoma suelen ser sarcoma de células fusiformes sin diferenciación; Muchos simulan fibrosarcomas o sarcomas pleomórficos y son sarcomas de alto grado. Los elementos heterólogos más comunes son musculoesquelético maligno o cartílago que se asemeja al rhabdomyosarcoma pleomórfico o al rhabdomyosarcoma embrionario (Figuras 7 y 8).^{1,3,5,10}

Las características morfológicas y la biología de este tumor son idénticas, independientemente del sitio de origen en el tracto genital femenino. En el carcinosarcoma uterino, son típicamente masas polipoides grandes y voluminosas que llenan toda la cavidad uterina, con un componente hemorrágico, necrótico, que se prolapsan a través del orificio cervical. La invasión miometrial es frecuente, así como la extensión extrauterina. Al corte, la superficie generalmente es carnosa, y a menudo muestra áreas de hemorragia, necrosis y cambios quísticos. Histopatológicamente, el tumor es bifásico, con elementos malignos epiteliales y mesenquimatosos. En el examen histopatológico, el componente carcinomatoso está compuesto por una mezcla de carcinomas de alto grado endometriode, serosa, células claras, o características indiferenciadas. El componente carcinomatoso es seroso (en dos tercios de los casos) o endometriode (un tercio); rara vez, un carcinoma de células claras, mucinoso o escamoso; 10% de los componentes carcinomatosos son grado 1, 10% son grado 2 y 80%, grado 3. El sarcoma homólogo se compone de proliferación sarcomatosa de células redondas indiferenciadas de alto grado o células fusiformes, con algunas características similares a un sarcoma estromal endometrial o fibrosarcoma. Los elementos heterólogos se observan en 50%, con diferenciación cartilaginosa, osteosarcomatosa, rhabdomyosarcomatosa o liposarcomatosa. También se observa diferenciación neuronal o angiomatode. El cambio de mixoide es una característica prominente. La proporción de cada componente de carcinoma o sarcoma puede variar de un tumor a otro.^{3,5,10}

HISTOGÉNESIS

La histogénesis de los carcinosarcomas del tracto genital femenino ha sido objeto de debate y se han

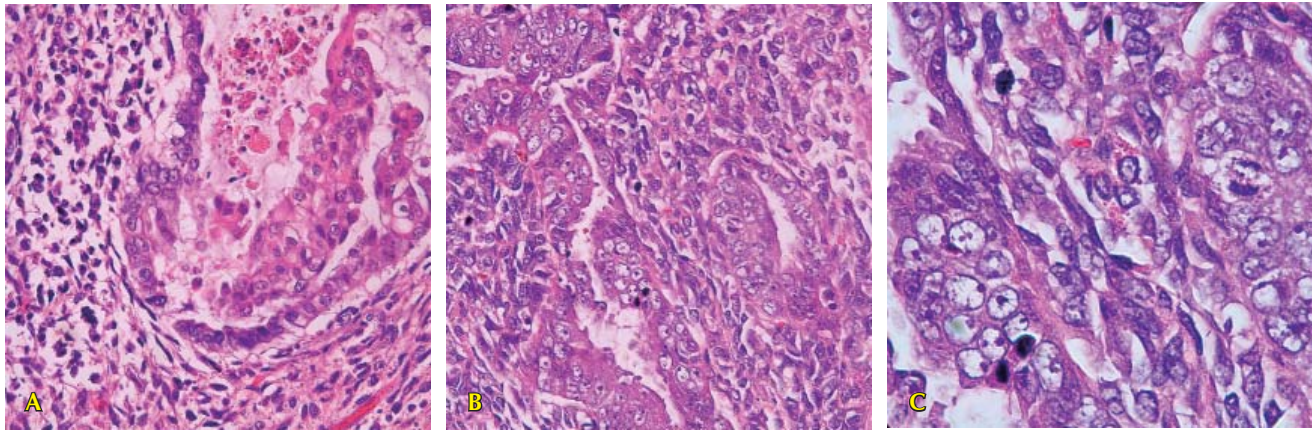


Figura 7. Ambos componentes epiteliales y mesenquimales del carcinosarcoma muestran células malignas de alto grado (A). Carcinosarcoma con un carcinoma de alto grado. Carcinosarcoma con un componente carcinomatoso y sarcomatoso de alto grado (B). Una vista de mayor potencia del carcinosarcoma. Nótese las numerosas figuras mitóticas (C).

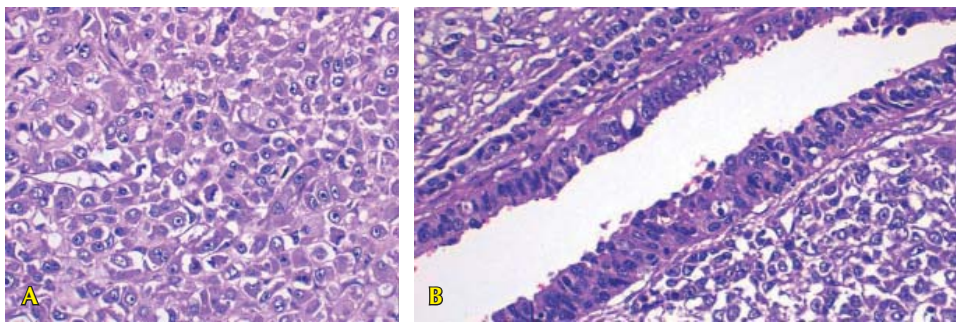


Figura 8.

Carcinosarcoma. (A) Imagen a gran aumento del componente mesenquimal con características rabdoides y elevado índice de mitosis. (B) Imagen a gran aumento que muestra componente glandular maligno y elementos sarcomatosos.

propuesto varias teorías; entre ellas, encuentro entre un carcinoma y un adenosarcoma, y su combinación, donde ambos componentes surgen de un solo clon de células madre. La teoría aceptada es la conversión del sarcoma que deriva del carcinoma. Actualmente, los carcinosarcomas representan los carcinomas metaplásicos, lo que se apoya en estas hipótesis: (a) asociación frecuente de carcinosarcomas con adenocarcinomas de endometrio típicos dentro de la misma muestra de histerectomía; (B) recurrencia frecuente de carcinosarcomas como adenocarcinomas puros; C) recurrencia ocasional de adenocarcinomas de endometrio aparentemente puros como carcinosarcomas; (d) patrón metastásico similar de carcinosarcomas y adenocarcinomas endometriales. Sin embargo, los carcinosarcomas tienen rasgos clínicos y patológicos distintivos que justifican su separación de los carcinomas endometriales; son tumores altamente agresivos y fatales en la gran mayoría de los casos. A diferencia de los carcinomas

metaplásicos en otros sitios, por lo general no existe fusión de los dos componentes de los carcinosarcomas a nivel histológico o ultraestructural, y los elementos heterólogos mesenquimales son comunes. Histopatológicamente, los sarcomas uterinos se clasificaron primero en carcinosarcomas, que representaron el 40% de los casos, leiomiomas (40%), sarcomas del estroma endometrial (10 a 15%) y sarcomas indiferenciados (5 a 10%). En fechas recientes, el carcinosarcoma ha sido reclasificado como una forma desdiferenciada o metaplásica de carcinoma endometrial^{3,4,5,16-19} (Figuras 9 a 11).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Los hallazgos inmunohistoquímicos (IHQ) y moleculares apoyan la hipótesis de que los carcinosarcomas ginecológicos representan carcinomas metaplásicos. Las líneas celulares establecidas a partir de los carcinosar-

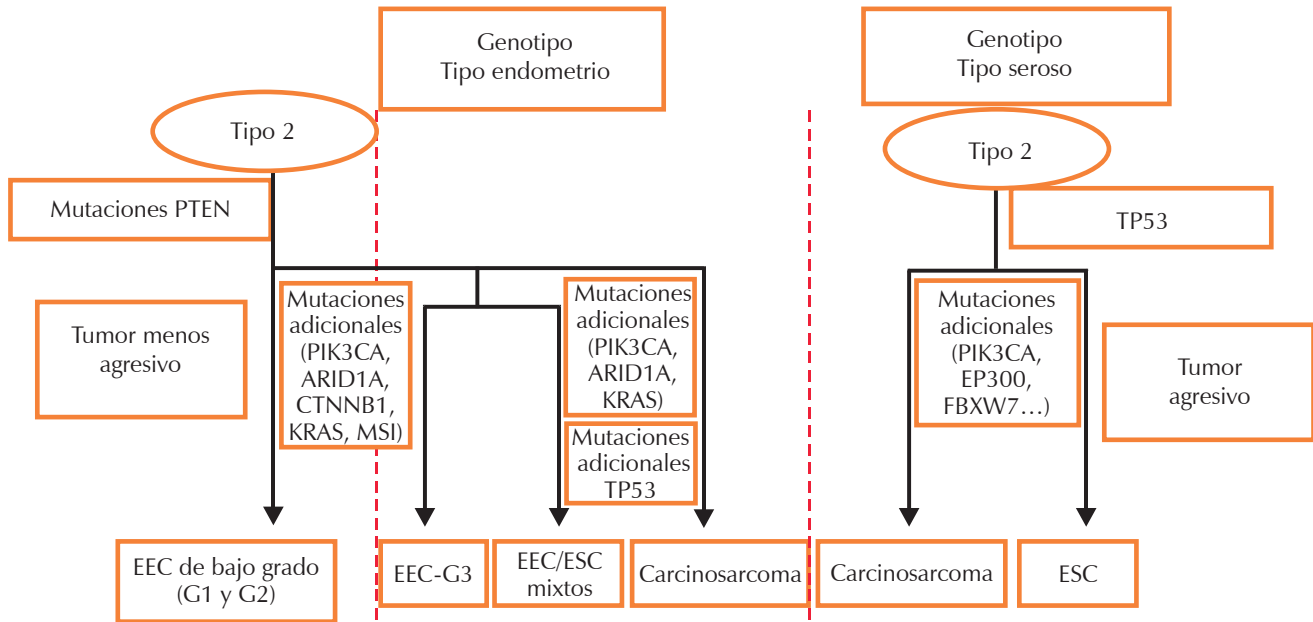


Figura 9. Desarrollo de los carcinosarcomas uterinos; estos presentan perfiles de mutación similares a los carcinomas uterinos de tipo endometriode o seroso y se producen a través de la transformación/transdiferenciación sarcomatosa a partir de carcinomas uterinos. Se observaron frecuentes mutaciones de la vía PI3K en el carcinosarcoma uterino, que se adquieren antes de la transdiferenciación tumoral y metástasis. G (grado), carcinoma endometrial complejo (ESC) o carcinoma endometrial seroso (ESC).

comas pueden diferenciarse en componentes epiteliales, mesenquimatosos o ambos. La IHQ demuestra la expresión de marcadores epiteliales en el componente sarcomatoso del carcinosarcoma. El inmunofenotipo es paralelo a los elementos individuales; el componente seroso debe expresar citoqueratinas, antígeno de membrana epitelial (EMA) y p53, mientras que los elementos rabiomioblásticos expresan desmina, mioygenina o MyoD1, aunque el componente sarcomatoso expresa citoqueratinas (como en leiomiomas) y el componente epitelial es a menudo inmunorreactivo para la vimentina (como en los carcinomas endometriales); esto refleja el origen mesodérmico común de estos tumores. El componente homólogo también expresa CD10, marcador utilizado inicialmente para el diagnóstico de tumores estromales endometriales. En general, la IHQ no es necesaria para el diagnóstico y sólo debe utilizarse para confirmar la presencia de rabiomioblastos.²⁰

GENÉTICA MOLECULAR

Los estudios de clonalidad, análisis genómico y la pérdida de heterocigosidad demostraron que los com-

ponentes carcinomatosos y sarcomatosos comparten alteraciones genéticas comunes y son monoclonales. La transformación de un carcinoma en sarcoma representa una transición epitelial a mesenquimal. Las alteraciones moleculares observadas en los sarcomas uterinos son similares a las de los cánceres uterinos no endometriodes de tipo II. Las mutaciones TP53 y/o la sobreexpresión proteica se consideran eventos frecuentes positivos a p53 en 60% de los tumores, y mutaciones TP53 en 23%. Las mutaciones de PI3KCA se reportan en 19% de los carcinosarcomas uterinos, y mutaciones KRAS en 24%; las mutaciones en PTEN son de 0 a 14%. De forma excepcional, se identifican mutaciones en β-catenina (7%), NRAS (2%); el 45% de los sarcomas uterinos expresan Abl, 19% HER-2/neu, 100% de PDGF-R β, 32% de ER-β, 23% de EP-B; sobreexpresiones de Cox2 (33%), EGFR (30%), Trop-2 (35%-57%), c-KIT (16%-25%) y PARP. VEGF se expresa fuertemente en los sarcomas uterinos (Figura 9).^{4,16-21} La mayor frecuencia de alteraciones de p53 en la mayoría de los sarcomas uterinos representa alta inestabilidad cromosómica, con cariotipos extremadamente complejos, con anomalías cromosómicas como la polisomía con ganancias y pérdidas en múltiples loci cromosómicos.^{4,16-19}

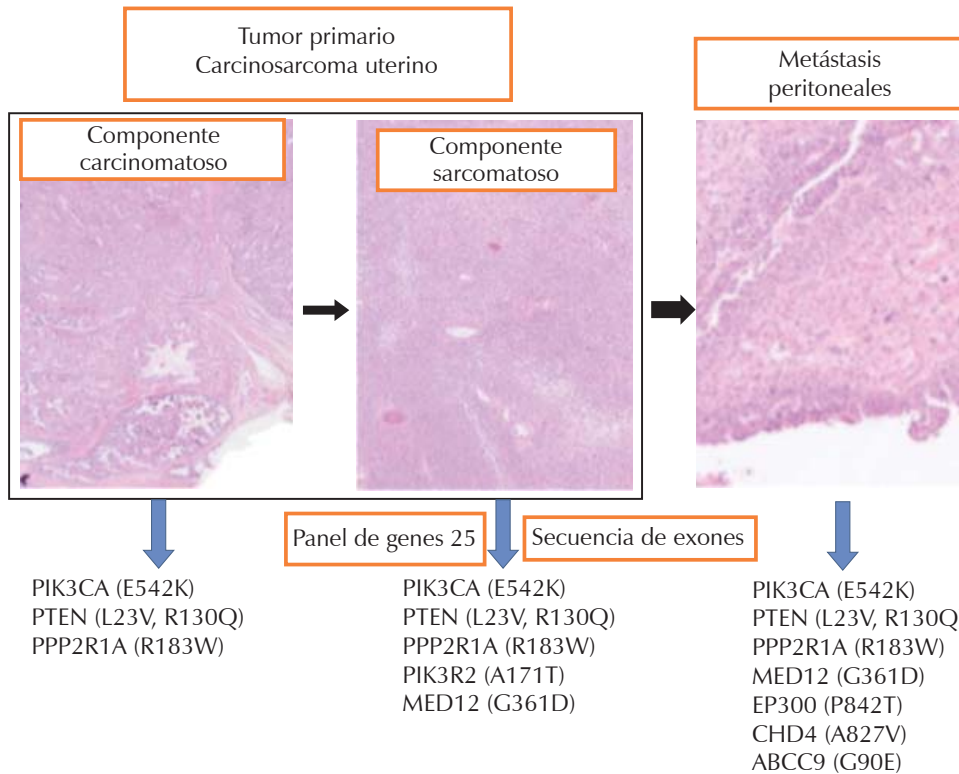


Figura 10.

Representación esquemática del componente carcinoma-toso y sarcomatoso del carcinosarcoma uterino primario y el desarrollo de metástasis peritoneales; se presentaron mutaciones idénticas de PIKCA y PTEN.

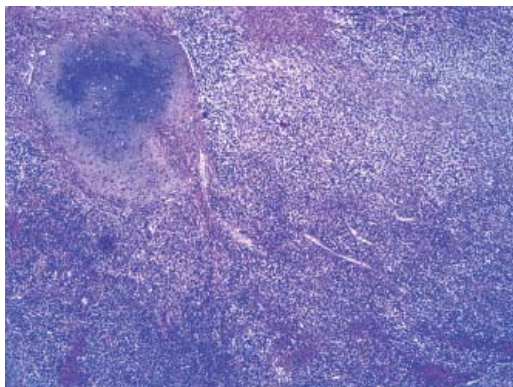


Figura 11. La histopatología del componente metastásico está más en relación con un origen epitelial porque la invasión miometrial es frecuente y la invasión linfovascular (ILV) a menudo muestra una morfología epitelial.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de carcinosarcoma es histopatológico y, a veces, se realiza después de la histerectomía. La biopsia endometrial ocasionalmente hace el diagnóstico correcto; la exactitud diagnóstica de marcadores séricos, biopsia o

imágenes es limitada en este cáncer. Se realizó el diagnóstico histopatológico en 59%; pocas biopsias fueron negativas y se ha informado elevación del CA-125, sin valor diagnóstico probado.^{3,5,10}

EVALUACIÓN PRETRATAMIENTO

Antes de la estadificación quirúrgica completa, se realiza examen físico general y pélvico, con especial atención al tamaño y movilidad del útero, presencia de masas extrauterinas o linfadenopatías, evaluación del estado médico antes de la cirugía, quimioterapia (Qt) o radioterapia (Rt). Como la propagación linfática y extrauterina es común, la imagenología abdominal y pélvica preoperatoria es útil para identificar metástasis. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT) proporciona una evaluación más sensible; en 20 a 60% de los pacientes con tumor localizado en el útero antes de la cirugía, es más avanzado en la estadificación quirúrgica.^{3,5,10}

TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo sigue siendo incierto; las recomendaciones se basan principalmente en estudios



retrospectivos. El tratamiento primario estándar incluye lavado peritoneal para la citología, histerectomía abdominal total extrafascial, salpingo-ooforectomía bilateral (SOB), linfadenectomía (LDN) de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, omentectomía y citorreducción óptima.²¹⁻²³

El papel de la radioterapia (Rt) adyuvante y quimioterapia (Qt) es incierto, la ventaja de la Rt es el control locorregional. Los taxanos y la Qt basada en cisplatino, así como ifosfamida, junto con la Rt pélvica externa, incrementan la supervivencia de pacientes con carcinosarcomas metastásicos.^{4,5} La LDN es adecuada y necesaria para la estadificación y por razones terapéuticas; mejora la supervivencia (54 meses en mujeres con LDN versus 25 meses en aquellas sin LDN). En la LDN, el número de ganglios recuperados (menor o mayor de 12) no afecta la supervivencia.^{1,10,21,23}

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA, RECURRENTE O METASTÁSICA

Se realiza una cirugía citoreductora primaria, así como una monoQt con doxorubicina, ifosfamida, paclitaxel, cisplatino y topotecán, que tienen actividad en la enfermedad avanzada. La respuesta a la Qt ha sido 10, 32, 18 y 19%, respectivamente, como terapia de primera o segunda línea. La Qt combinada puede ser con ifosfamida más paclitaxel; ifosfamida más cisplatino; ifosfamida, cisplatino y doxorubicina; doxorubicina más ciclofosfamida; doxorubicina, cisplatino y dacarbazina; paclitaxel más carboplatino. La superioridad de cualquier enfoque de Qt no ha sido demostrada, pero la poli-Qt se asocia con una mayor toxicidad, sobre todo los regímenes que contienen platino, paclitaxel más carboplatino y cisplatino más doxorubicina y paclitaxel (TAP). Paclitaxel y carboplatino han mostrado eficacia en los carcinosarcomas avanzados. Las tasas de respuesta son > 50%, con supervivencia favorable; la toxicidad consiste principalmente en mielosupresión y neuropatía periférica. Se favorece el paclitaxel/carboplatino sobre regímenes basados en ifosfamida debido a su facilidad de administración, menor toxicidad y menor costo; muchos utilizan regímenes basados en ifosfamida, cisplatino, doxorubicina y paclitaxel (TAP).^{24,25}

En cuanto a la mono-Qt y poli-Qt con ifosfamida, la respuesta es más alta con la combinada (45-54% versus 29-36%), con mayor periodo libre de enfermedad (PFS) (5-8 versus 3-6 meses) y relativa mejoría en la supervivencia global (13.5 versus 8.4 meses), pero mayor toxicidad. En carcinosarcoma uterinos en etapas

avanzadas o recurrentes, la poli-Qt con ifosfamida y paclitaxel se asocia con menor riesgo de muerte y es el tratamiento estándar. La combinación de paclitaxel-carboplatino es otra opción, ya que es un régimen ambulatorio bien tolerado; las tasas de respuesta son entre 54 y 69%, incluso con respuesta completa, con promedio de seis meses de PFS y supervivencia global de siete meses. El paclitaxel/carboplatino se utiliza comúnmente como terapia de rutina. Se han evaluado muchos tratamientos anticancerígenos biológicos (sorafenib, imatinib, talidomida, VEGF-Trap e iniparib más paclitaxel y carboplatino), con tasas de respuesta pobres (0-5%).^{1,3,5,7,10,21-27}

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El 60% de los carcinosarcomas uterinos recurren, principalmente en la pelvis (40 a 55%), después de la cirugía, lo que afecta la supervivencia. La radioterapia (Rt) pélvica adyuvante (con o sin braquiterapia) mejora la supervivencia al disminuir las recurrencias y disminuir las recidivas locales, pero no muestra beneficio en la supervivencia. La mayor tasa de recidivas ocurre en las extrapélvicas (45 a 60%). Se ha propuesto el tratamiento adyuvante multimodal con Qt seguida de Rt en pacientes seleccionados que son adecuados para el manejo agresivo. La Rt abdominal completa es una opción de tratamiento alternativa, pero menos favorable.^{1,3,5,8,10}

RADIOTERAPIA PÉLVICA ADYUVANTE

La Rt adyuvante en pacientes con carcinosarcoma en estadio temprano disminuye las recidivas locales, sin mejoría en la supervivencia; sin embargo, beneficia al lograr el mejor control local, sin efecto en el DFS. La tasa de recurrencias locales fue 8% para los pacientes tratados con Rt; la mayoría de los pacientes recaía simultáneamente en sitios distantes y, por lo tanto, el valor de la Rt es limitado, aunque se reduce 21% la muerte cuando se aplica. La supervivencia global a los cinco años fue 5% usando Rt, comparada con 2% sin Rt adyuvante ($p < 0.001$), sin impacto en el pronóstico.^{1,3,5,8,10,15,28} La Rt abdominal completa se compara con tres ciclos de ifosfamida-cisplatino en estadios I a IV después de la resección completa. Las tasas de recurrencia local y de distancia fueron, en ambos casos, 7% con Rt abdominal completa, y 5 y 3%, respectivamente, con Qt. Se observó menor tasa de recurrencia y mayor supervivencia (21% menos recurrencia y 29% menor

muerte, pero esto no fue estadísticamente significativo). La toxicidad fue menor con la Qt comparada con la Rt abdominal completa; ya no se realiza, debido a su toxicidad. La Rt pélvica externa, aunque no mejora la supervivencia global, sí disminuye la recurrencia local, lo que repercute favorablemente en la calidad de vida.^{1,3,5,10,15,28,29}

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Existe poca evidencia respecto a la eficacia y la elección de la Qt adyuvante. La ifosfamida con cisplatino es favorable en la supervivencia. Se prefiere un régimen con cisplatino; en particular, con cisplatino, doxorubicina y paclitaxel (TAP), con apoyo del factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF), o cisplatino y doxorubicina; tres ciclos de Qt con ifosfamida-cisplatino; el PFS y la supervivencia a siete años fueron de 54 y 52%, respectivamente. En los carcinosarcomas avanzados, carboplatino/paclitaxel se utiliza comúnmente.^{1,3,5,8,10}

TERAPIA SECUENCIAL O MULTIMODAL

La terapia multimodal incluye la Qt adyuvante con cisplatino e ifosfamida o carboplatino o paclitaxel/carboplatino y paclitaxel, seguida de Rt pélvica; favorece la supervivencia. La Rt abdominal total adyuvante y la Qt siguen siendo opciones postoperatorias razonables. La braquiterapia disminuye las recurrencias vaginales en pacientes con carcinosarcoma y evita la toxicidad asociada con Rt externa; dependiendo de la extensión de la enfermedad, es una alternativa a la Rt externa. La Qt basada en platino puede ser usada después de la cirugía (principalmente carboplatino-paclitaxel), con o sin Rt, o Rt sola; El PFS de tres años para la Qt fue 35%, comparado con 9% para Rt, y la supervivencia

a tres años fue 66% y 34%, respectivamente. Se recomienda tratamiento adyuvante para todas las etapas de sarcomas uterinos.^{7,10,15}

VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

La vigilancia consiste en exploración física y citología vaginal cada tres meses durante dos años; luego, cada seis meses durante cinco años. La imagenología con PET-CT de cuerpo entero o tomografía computarizada del tórax, abdomen y pelvis se recomienda cada seis meses durante dos años y luego anualmente por cinco años. El mal pronóstico asociado con la enfermedad recurrente debe tenerse en cuenta al recomendar un plan de vigilancia postratamiento. Se ha observado una elevación en el CA-125 antes del manejo, que aumenta de acuerdo al estadio del carcinosarcoma; se ha propuesto el monitoreo de CA-125 en la evaluación de la respuesta al tratamiento y detección de recurrencia.^{1,3,5,8,10}

PRONÓSTICO

Los carcinosarcomas tienen una supervivencia global a cinco años del 25 a 39%, y en estadio I (confinado al cuerpo uterino), 50%. El estadio quirúrgico y, en particular, la profundidad de invasión miometrial son los indicadores pronósticos más importantes. La invasión miometrial más allá del tercio interno se observa en 80% de los tumores y 40% en la invasión miometrial profunda; el confinamiento a un pólipo endometrial en ausencia de invasión miometrial no impide la extensión extrauterina. La invasión linfovascular (ILV) se encuentra en la mayoría de los casos. En cuanto al grado del componente sarcomatoso en los tumores metastásicos y recurrentes, pueden ser exclusivamente carcinomatosos, sarcomatosos o mixtos, pero a menudo son predominantemente carcinomatosos; los tumores que contienen carcinoma seroso y de células claras están asociados con mayor frecuencia a metástasis, invasión miometrial profunda e ILV y afectación cervical; la presencia de elementos heterólogos es un factor pronóstico malo en el estadio I. Otros factores son la edad (> 55 años), el tamaño tumoral, la citorreducción completa, el uso de Qt adyuvante, menopausia tardía, paridad, raza (la raza de color tiene un peor pronóstico que la raza blanca), estado civil y presencia de enfermedad residual macroscópica. Las recurrencias se presentan, por lo general, dentro de los 12 meses de tratamiento. La extensión del tumor o estadio quirúrgico es el factor pronóstico más importante, y es malo cuando el tumor es extrauterino. En las pa-

Cuadro 2. Tasa de recurrencia y supervivencia por etapa FIGO.

Etapa	Tasa de recurrencia (%)	Tasa de supervivencia a cinco años (%)
Etapa I	37	59-65
Etapa II	46	45-59
Etapa III	63	22-26
Etapa IV	80	9-26



cientes con carcinosarcoma uterino que fueron tratadas con cirugía, con o sin Rt (38%) o Qt (33%), las tasas de supervivencia a cinco años estratificadas de acuerdo con el nuevo sistema de estadificación FIGO 2014 para carcinoma uterino fueron: etapa I o II (67-59%); etapa III (19-22%); etapa IV (3.3-9%), (Cuadro 2)^{1,3,5,10}.

CONCLUSIÓN

Los carcinosarcomas de útero representan un subtipo distinto de tumoración maligna uterina; se etapifican quirúrgicamente y la citorreducción óptima y la quimioterapia adyuvante son cruciales para todas las etapas de la enfermedad. El número limitado de pacientes no permite la descripción del tumor y se requiere mayor investigación en colaboración internacional para el manejo óptimo, incluyendo las terapias dirigidas.

REFERENCIAS

- Vargas HM, Hernández RA, Jiménez VX. Sarcoma del útero. En: Vargas-Hernández VM, editor. Cáncer en la Mujer. México: Edit. Alfil; 2011. pp. 1039-46.
- Vargas HM, Jiménez VX, et al. Uterine sarcoma. IJOG 2000; 70(Suppl. 1).
- Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCGI) Consensus Review for Uterine and Ovarian Carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014; 24(9): S55-S60.
- D'Angelo E, Prat J. Pathology of mixed Müllerian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25: 705-18.
- Sanaz Memarzadeh, Arno J Mundt, Steven C Plaxe. Uterine carcinosarcoma. Last literature review version 19.3: Fri Sep 30 00:00:00 GMT 2011 | This topic last updated: Mon Mar 29 00:00:00 GMT 2010.
- Goodrich SK, Knight J. Uterine sarcoma: ability of preoperative evaluation to identify malignancy and correct histology. Gynecol Oncol 2015; 137 (Suppl. 1): 97-8.
- NCCN Guidelines Version 3.2012- Endometrial carcinoma. (Accessed 19 September 2012). Available in: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
- D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecologic Oncology 2010; 116(1): 131-9.
- Kosary CL. Chapter 15: Cancer of the corpus uteri. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (Eds). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH. Bethesda, MD, 2007. Pub. No. 07-6215. (Accessed 12 October 2010) Available at: file://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_corpus_uteri.pdf
- Shin-Wha Lee, Taek Sang Lee, Dae Gy Hong, Jae Hong No, Dong Choon Park, Jae Man Bae, et al. Practice guidelines for management of uterine corpus cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. J Gynecol Oncol 2017; 28(1): e12.
- Vargas-Hernández VM. Lesiones premalignas, cáncer endometrial y cáncer del cuerpo uterino. En: Delgado Urdapilleta J, Fernandez del Castillo C, editores. Ginecología y reproducción humana. Temas selectos. México: COMEGO; 2006.
- Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. Int J Gynaecol Obstet 2009; 104(3): 177-8.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. New York: Springer, Inc.; 2010.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet 2014; 125(2): 97-8.
- Gonzalez BJ, Terstriep SA, Cliby WA, Brown-Jones M, Kaur JS, Podratz KC, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. Gynecol Oncol 2010; 116(3): 419-23.
- Murray S, Linardou H, Mountzios G, Manoloukos M, Markaki S, Eleutherakis-Papaiaikovou E, et al. Low frequency of somatic mutations in uterine sarcomas: a molecular analysis and review of the literature. Mutat Res 2010; 686(1-2): 68-73.
- De Jong RA, Nijman HW, Wilbrandt TF, Reyners AK, Boezen HM, Hollema H, et al. Molecular markers and clinical behavior of uterine carcinosarcomas: focus on the epithelial component. Mod Pathol. 2011; 24(10): 1368-79.
- Growdon WB, Roussel BN, Scialabba VL, Foster R, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, et al. Tissue-specific signatures of activating PI3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. Gynecol Oncol 2011; 121(1): 212-7.
- Garg C, Shah J, Kumar S, Bryant CS, Munkarah A, Morris RT. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 888-94.
- Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. Int J Gynecol Pathol 2008; 27(3): 326-32.
- D'Angelo E, Spagnoli LG, Prat J. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system. Hum Pathol 2009; 40(11): 1571-85.
- Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. Histopathology 2009; 54(3): 355-64.
- Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinomas (malignant mixed Müllerian tumours): a critical literature review. Arch Gynecol Obstet 2010; 282(6): 659-64.
- Lacour RA, Euscher E, Atkinson EN, Sun CC, Ramirez PT, Coleman RL, et al. A phase II trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent uterine carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2011; 21(3): 517-22.
- Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, et al. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2010; 28(16): 2727-31.
- Pautier P, Floquet A, Gladieff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with



- localized uterine sarcomas (SARCCYN study). *Ann Oncol* 2013; 24(4): 1099-04.
27. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2: CD006812.
28. Huh WK, Sill MW, Darcy KM, Elias KM, Hoffman JS, Boggess JF, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec®) and immunohistochemical expression of c-Kit and PDGFR- β in a Gynecologic Oncology Group phase II trial in women with recurrent or persistent carcinosarcomas of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2010; 117(2): 248-54.
29. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, Wong JY. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3): 728-34.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández
Insurgentes Sur Núm. 605-1403,
Col. Nápoles, C.P. 03810, Ciudad de México, México.
Tel: 55746647
Cel: 55 52179782
Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx