

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**SARCOMA UTERINO: UNA REVISION DE 26 AÑOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MÉXICO.**

PRESENTA:

DR. JOSÉ HELIODORO GONZÁLEZ ZEPEDA

ASESOR DE TESIS:

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AUTORIZACIONES

DR. JOSÉ HELIODORO GONZALEZ ZEPEDA

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AUTOR

DR. DAVID FRANCISCO CANTU DE LEON

SUB-DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA MEXICO.

ASESOR

DRA. SYLVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AUTORES

TESISTA:

Dr. José Heliodoro González Zepeda

Médico Residente de Tercer Año

Sub-especialidad Ginecología Oncológica

Instituto Nacional de Cancerología

ASESOR DE TESIS:

Dr. David Francisco Cantú De León

Sub director investigación clínica

Instituto Nacional de Cancerología

COLABORADORES:

Dr. María Delia Pérez Montiel

Medico Adscrito al Servicio de Patología Oncológica.

Instituto Nacional de Cancerología.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de llevar a cabo un paso en mi desarrollo profesional.

A mis Padres J. Trinidad González Montes y Ma de Lourdes Zepeda Villegas, primero por darme la vida, y segundo por guiarme para desarrollarme como un profesionista con éxitos, además su más grande enseñanza que es el no poner límites en la vida y que con esfuerzo se puede llegar a donde tú quieras y por último por su apoyo incondicional en cada momento.

A mis Hermanos Hugo Alejandro González Zepeda, Nohemí Karina González Zepeda, Mayra Nayelli González Zepeda y Raúl Emmanuel González Zepeda por su ayuda en momentos difíciles.

A mi esposa Evangelina Serratos Ramírez por acompañarme paso a paso en mi desarrollo, por su tolerancia, por su paciencia y por estar conmigo en todo momento de mi vida personal y profesional, por sus consejos día a día, por ser mi esposa.

A mi hijo Elliot González Serratos, porque esos momentos que no he estado a su lado algún día fortalecerá mas nuestra relación en el momento que de nuevo este a su lado.

A Mis maestros por su tolerancia y sus ganas de enseñar, porque si no hay un maestro no podría existir yo como su alumno.

A mis compañeros residentes que compartimos momentos difíciles y aun así terminamos nuestro proyecto gracias a la fuerza de la unión con todos ellos.

A mis pacientes por enseñarme a valorar más mi función en su vida, además por permitirme atenderlos, porque me dieron la oportunidad de formar parte de sus vidas

Al Instituto Nacional de Cancerología por permitirme ser parte de sus residentes y por darme oportunidad de finalizar mi formación como Ginecólogo Oncólogo.

ÍNDICE

	Página
1.- TITULO	6
2.- MARCO TEÓRICO	7
2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	7
2.2 JUSTIFICACIÓN	12
2.3 HIPÓTESIS	13
2.4 OBJETIVO GENERAL	13
2.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
3.1 DISEÑO	14
4.- ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	17
4.1 CRONOGRAMA	17
4.2 RECURSOS HUMANOS	17
4.3 RECURSOS MATERIALES	17
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
5.- RESULTADOS	22
6.- DISCUSIÓN	32
7.- BIBLIOGRAFÍA	38

1.- TÍTULO.

SARCOMA UTERINO: UNA REVISION DE 26 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE MÉXICO.

2.- MARCO TEÓRICO.

2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

Los sarcomas uterinos son un grupo raro de tumores, estos ocupan aproximadamente el 1% de las neoplasias malignas del tracto genital femenino y ocupan de un 3 - 8.4% de las neoplasias uterinas malignas (Seddon 2011, Ueda 2008). Sin embargo en años recientes ha habido un progreso importante en la clasificación, estadificación y manejo de pacientes con sarcomas uterinos. (Amant 2009, D Angelo 2010, Gadduci 2008, Lin 2008).

Por la rareza de este tumor en los últimos dos años se han publicado algunos artículos de revisión sobre el manejo actual de sarcomas uterinos. (Nam 2010, O´Cerbhail 2010, Reed 2008, Zagouri 2009) A pesar que el comportamiento agresivo de muchos casos se bien comprobado, la rareza de esta patología y la diversidad histopatológica del mismo ha contribuido a la falta del consenso sobre los factores de riesgo en esta neoplasia además del pobre resultado y del tratamiento óptimo. (Giuntoli 2003).

Histológicamente, los sarcomas uterinos fueron clasificados inicialmente como carcinosarcomas en el 40% de los casos, leiomiomas 40%, sarcomas del estroma endometrial 10 – 15% de los casos, y sarcomas indiferenciados 10 – 15% de los casos. (WHO 2003). Es decir la actual clasificación de la OMS de tumores en el tracto genital femenino clasifica a los tumores mesenquimales uterinos dentro de tumores del estroma endometrial y musculo liso. (Tavassolli 2003). Tumores de musculo liso pueden ser neoplasias benignas o malignas compuestas de células que muestran diferenciación del musculo liso y que emergen del miometrio. Se dividen en leiomioma, tumor de musculo liso de potencial maligno incierto (TMLPMI) y leiomioma; los tumores del estroma endometrial se dividen en nódulo del estroma endometrial benigno, sarcoma del estroma endometrial (SEE), y sarcoma endometrial indiferenciado (SEI). El leiomioma es el sarcoma uterino más común, compuesto por células fusiformes, caracterizada por necrosis prominente de forma frecuente, índice mitótico mayor de 15 en 10 campos de poder y atipia celular moderada o severa, de esta forma se realiza el diagnóstico, con una o todas estas características. (Kempson 2000). Los tumores mesenquimales endometriales son más raros que los tumores uterinos de musculo liso, el nódulo estromal es un tumor benigno compuesto por células que asemejan células estromales en fase proliferativa, el SEE es un tumor compuesto por una capa densa de células ovoideas que asemejan el estroma endometrial, el SEI, carece de diferenciación específica y de características de estroma endometrial normal. (Gorai 1997).

Estudios de inmunohistoquímica han demostrado expresión de receptores de estrógenos y progesterona en ambos tumores LMS y SEE los estudios que han demostrado esto son pequeños y han mostrado una amplia variación en la expresión de receptores pero en general ambos tumores expresan ambos receptores con alta frecuencia. Esta expresión hormonal cobra importancia ya que esto provee una posible estrategia de tratamiento, además de que esta positividad de expresión se ha reportado como un factor con implicaciones pronósticas ya que en algunos estudios se relaciona la expresión hormonal con mejoría en la sobrevida, aunque algunos estudios no lo demostraron. (Bodner 2003, Raspollini 2003, Leitao 2004).

Sin embargo un estudio reciente de 54 pacientes con sarcomas uterinos de los cuales 34 mostraron receptores hormonales positivos tuvieron una mejoría en la sobrevida global de 36 meses en comparación con 16 meses de los pacientes con receptores hormonales negativos. (Ioffe 2009).

Tradicionalmente los sarcomas uterinos fueron clasificados por varios sistemas como carcinosarcomas, leiomiomas y sarcoma del estroma endometrial, pero por la biología tumoral del carcinosarcoma y su componente epitelial que se ha mostrado por inmunohistoquímica, y por análisis molecular, el comportamiento es distinto, por lo que ha cambiado la clasificación. (Amant 2005)

Recientemente, el carcinosarcoma ha sido reclasificado como un carcinoma endometrial metaplásico o desdiferenciado, esto probablemente por su comportamiento más agresivo que el carcinoma endometrial ordinario, por lo tanto existe actualmente una nueva clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) quien publico un nuevo sistema de estadificación en donde se han agrupado a los sarcomas uterinos que los agrupa por su diferente comportamiento biológico (D´Angelo 2010, FIGO 2009) en esta clasificación se subdividen los sarcomas uterinos de acuerdo al tamaño, tomando en cuenta la invasión miometrial como se reporta en la siguiente tabla.

Tabla 1.- Estadificación para sarcomas uterinos (FIGO 2009).

Estadio	Definición
<i>(1) Leiomiomas y sarcomas del estroma endometrial</i>	
I	Tumor limitado al útero
I A	Menor o igual a 5 cm
IB	Mayor a 5 cm
II	Tumor que se extiende mas allá del útero, dentro de la pelvis
II A	Afección de anexos
II B	Involucro de otros tejidos pélvicos.
III	Tumor que invade tejidos abdominales (sin sobresalir del abdomen)
III A	Un sitio
III B	Más de un sitio
III C	Metástasis en ganglios pélvicos /para-aórticos.
IV	
IV A	Tumor que invade vejiga/ o recto
IV B	Metástasis a distancia.

Estadio	Definición
<i>(I) Adenosarcomas</i>	
I	Tumor limitado al útero
I A	Tumor limitado al endometrio/endocervix sin invasión miometrial
I B	Con invasión miometrial igual o menor del 50%.
I C	Invasión mayor del 50% del miometrio.
II	Tumor que se extiende más allá del útero, dentro de la pelvis
II A	Afección de anexos
II B	Tumor que se extiende a tejidos pélvicos extrauterinos.
III	Tumor que invade tejidos abdominales (sin sobresalir del abdomen)
III A	Un sitio
III B	Más de un sitio
III C	Metástasis en ganglios pélvicos /para-aórticos.
IV	
IV A	Tumor que invade vejiga/ o recto
IV B	Metástasis a distancia.

Estadio	Definición
<i>(I) Carcinosarcomas</i>	
Los carcinosarcomas deben ser estadificados como carcinomas de endometrio	

Leiomioma uterino

Histopatología, presentación clínica y estudios de imagen

La gran mayoría de estos tumores son suficientemente diferenciados, con afección focal, y se limitan adecuadamente por su diferencia con el tejido circundante, al examen microscópico se reportan como neoplasias malignas, la forma de diferenciarlo es por su índice mitótico, presencia de atipia, y presencia de necrosis tumoral coagulativa, esta última (necrosis coagulativa) es obligatoria para distinguir entre una lesión hialina y una lesión ulcerativa. (Amant 2006).

Es el sarcoma uterino más frecuente, sin embargo solo ocupa 1-2% de todas las neoplasias malignas del útero, se presenta más frecuentemente en mujeres mayores de 40 años, con sangrado transvaginal (STV) 56%, masa pélvica palpable 54%, dolor pélvico 22%, se debe sospechar de esta patología con la presencia de crecimiento uterino rápido, en mujeres postmenopáusicas sin relación con TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal). Las manifestaciones clínicas se relacionan con ruptura uterina, extensión extrauterina o metástasis. (Perri 2009)

Se caracterizan por ser tumores de gran tamaño, con un patrón heterogéneo por ultrasonografía, con ecos mixtos en su interior, además de necrosis central que es un hallazgo común. Los hallazgos por Doppler son la distribución irregular de vasos dentro del tumor, con bajos índices de resistencia, aun con estas características es difícil de distinguir entre leiomiomas y leiomiosarcomas. (Sahdev 2001). En la actualidad las guías de USA recomiendan TAC (Tomografía Axial Computarizada) y RM (Resonancia Magnética) durante la evaluación inicial de paciente sintomáticos, el estudio más utilizado ha sido la TAC ya que en la literatura en radiología reporta metástasis frecuentes entre los sitios más frecuentemente afectados son pulmón 32%, seguidos por afección retroperitoneal 21%, hígado 16% y epiplón 11%. (Nugent 2009).

En la RM se encuentran como una gran masa lobulada con una alta intensidad en las imágenes T2, además de la presencia de áreas sugestivas de hemorragia o necrosis, un hallazgo consistente en los leiomiosarcomas uterinos es la ausencia de calcificaciones. (Kido 2003).

La acumulación de 18-fluoro-desoxigenasa (18FDG) en los sarcomas uterinos detectada por el PET en combinación con el uso de TAC es prometedora, porque ambos estudios proveen de información morfológica y anatómica. Los hallazgos por PET deben ser interpretados de forma cautelosa ya que los tumores de pequeño tamaño así como los de bajo grado son difíciles de detectar. (Chander 2002).

Sarcoma del estroma endometrial.

Histopatología, presentación clínica y estudios de imagen.

Esta es una neoplasia compuesta por células que se asemejan al estroma endometrial en fase proliferativa, representa una entidad con bordes infiltrantes y este puede considerarse como un sarcoma de bajo grado, pero con potencial de recurrencia o metástasis. (Oliva 2000). El hallazgo microscópico es único, ya que se encuentra como una población uniforme de células del tipo del estroma endometrial que invaden el miometrio y los vasos miometriales se dividen en 2 grupos (bajo o alto grado), los de alto grado muestran un marcado pleomorfismo células y una actividad mitótica aumentada. (Amant 2004).

La presentación clínica es similar al resto de los sarcomas uterinos, como ya se menciono anteriormente se presentan como una masa de crecimiento rápido, así como STV.

Por RMN se encuentra como una masa endometrial invasiva con extensa invasión miometrial, con una infiltración difusa, además que se encuentra con extensión a lo largo de los vasos o ligamentos. (Amant 2003).

Sarcoma indiferenciado.

Pertenece a un grupo poco definido de los sarcomas, este no muestra una alteración gen-especifica, lo cual sugiere un probable mecanismo de origen distinto que SEE. Por IHQ existen pocos datos sobre este sarcoma solo hay reportes de ser positivo para receptores de andrógenos y para ERBB2. (Moinfar 2004).

Adenosarcomas

Los adenosarcomas uterinos tienen un componente epitelial benigno, el componente estromal es típicamente un sarcoma de bajo grado. En el 56% de los casos, el componente sarcomatoide es parecido a las células del SEE y se presenta con fibrosarcoma. En un estudio el componente sarcomatoide sobreexpreso hasta 90% receptores de estrógeno o progesterona.

Este es un tumor mixto de bajo potencial maligno, este ocurre más frecuentemente en mujeres post-menopáusicas, aunque también se puede presentar en adolescentes, adultos jóvenes y en localización extrauterina. La presentación más común es STV aunque también puede presentarse dolor pélvico, masa abdominal o descarga vaginal. (Clement 1990).

2.2 JUSTIFICACIÓN.

Los sarcomas uterinos son una patología poco frecuente, es necesario evaluar los factores pronósticos tanto clínicos como patológicos para estandarizar el manejo en nuestra institución.

2.3 HIPÓTESIS.

Existen factores clínico patológicos que tienen influencia en el PLE y SVG de las pacientes manejadas con esta neoplasia.

2.4 OBJETIVO GENERAL.

Identificar los factores que influyen en PLE (Periodo libre de enfermedad) y SVG (sobrevida global) de sarcomas uterinos

2.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Determinar el tipo de sarcoma uterino más frecuente, así como el síntoma de presentación de la mayoría de los sarcomas.

Determinar el papel de la cirugía en el tratamiento de los sarcomas.

Evaluar el resultado del manejo adyuvante en los sarcomas uterinos.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO

A.- Retrospectivo y Descriptivo.

3.1 DISEÑO.

3.1.1 Universo de Estudio: Pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino registradas en el Instituto Nacional de Cancerología México.

3.1.2 Tamaño de la Muestra: Todos los casos de Pacientes con sarcoma uterino registradas en el Instituto Nacional de Cancerología México entre 1983 y 2009.

3.1.3 Grupo de Estudio: Pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino en el Instituto Nacional de Cancerología México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Diagnóstico histológico confirmado de sarcoma uterino.
- Pacientes tratadas Instituto Nacional de Cancerología México.
- Que las pacientes tengan seguimiento registrado en el instituto

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de tumor mixto mulleriano (carcinosarcoma).
- Pacientes sin material para confirmación por histopatología.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Sin información completa en el expediente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Este es un estudio retrospectivo, se revisaron los expedientes en el archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología de México, además de revisión de base de datos del laboratorio de patología del INCAN, en un periodo comprendido de octubre 1983 a diciembre 2009.

Los datos fueron obtenidos por medio de una hoja de recolección, y a través de la búsqueda de información obtenida de forma directa e indirecta se realizó el llenado del mismo, de forma indirecta por medio de búsqueda de información en el expediente físico del archivo clínico del INCAN, y por medio de búsqueda en el sistema operativo de informática interno del INCAN, (INCAnet 2G), además de revisión de estudios de imagenología en sistema KODAK Pacs masterview. La interpretación de los estudios de imagen utilizados durante el seguimiento y para detección de recurrencia fueron interpretados por los integrantes del servicio de imagen del INCAN México.

Pacientes.

Ciento nueve pacientes fueron identificadas en el INCAN (Instituto Nacional de Cancerología de México), en un periodo de 26 años(Abril 1983 a diciembre 2009), para el estudio se incluyeron 77 casos de sarcomas uterinos, se excluyeron 32 casos debido a que la nueva clasificación de sarcomas uterinos (FIGO 2009) los que fueron histológicamente carcinosarcoma.

Las 77 pacientes fueron sometidas a un análisis de múltiples variables como son: edad, historia familiar de cáncer, tabaquismo, edad de menarca, paridad, edad del primer parto, sintomatología relacionada, estadio clínico, grado y tipo histológico, tratamiento recibido.

Morfología del tumor

Se analizaron las características del tumor; es decir tipo histológico, grado, permeación linfovascular (PLV), invasión miometrial, en material obtenido de la cirugía realizada en nuestro instituto, o en material histopatológico si fue tratada en otro instituto (laminillas o bloques de parafina). Todos los casos fueron evaluados por un solo especialista. El diagnóstico se realizó en el material con técnica en hematoxilina y eosina, así mismo como PLV e invasión miometrial. El tamaño tumoral fue determinado en la mayor parte de pacientes por la medida de la pieza quirúrgica y en los casos en que no se conto con esta información ya que fueron operados fuera de nuestro instituto, se obtuvo por un estudio de imagenología que la mayor parte fue por ultrasonografía.

Tratamiento.

Se reporto en cada paciente el tratamiento que recibió, la información se obtuvo por revisión en el expediente clínico, ya sea por el reporte de la cirugía realizada en nuestro instituto o por el reporte de la cirugía realizada fuera, así mismo se revisaron los casos que no fueron sometidas a cirugía como tratamiento primario.

En los casos en que las pacientes recibieron manejo adyuvante con radioterapia, esta fue reportada en la hoja de recolección de forma detallada con la técnica utilizada, teleterapia, braquiterapia o combinada, y la dosis total utilizada.

El manejo adyuvante con quimioterapia fue analizado en todos los casos que la recibieron en el expediente, analizando el tipo de quimioterapia con una o varias drogas, y el tiempo de administración del mismo, y en un caso se analizo la administración de hormonoterapia, este caso fue diagnosticado con progresión a quimioterapia.

Seguimiento

El seguimiento fue como lo recomiendan las guías de la NCCN, con exploración física en cada visita; cada 3 meses los primeros 2 años, cada 6-12 meses por 3 años y posteriormente cada año, hasta la última visita reportada en nuestro instituto, la perdida de seguimiento fue por reporte de muerte en la mayoría de los casos, en otros por abandono de tratamiento, o perdida de seguimiento, pero en la gran mayoría la información está disponible.

Se determino el periodo libre de enfermedad, el cual se define como el periodo transcurrido desde la fecha en que termino el tratamiento ya sea quirúrgico, o adyuvante con QT (quimioterapia) o RT, y la aparición nuevamente de enfermedad, por evidencia clínica, radiológica o ambas, así como se incluye el análisis de seguimiento que se determino desde la fecha de primer contacto en el instituto hasta la fecha del último contacto.

4.- ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

4.1 CRONOGRAMA.

ACTIVIDAD	Marzo 2011	Abril 2011	Mayo 2011	Junio 2011	Julio 2011
Identificación del problema Consulta Bibliográfica Construcción marco teórico	X				
Protocolo terminado	X				
Aprobación el protocolo	X				
Recolección de datos, procesamiento de los mismos y análisis final	X	X	X	X	
Presentación del estudio e informe final					X

4.2 RECURSOS HUMANOS.

Asesores Científicos:

Dr. David Francisco Cantú de León Subdirector de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. María Delia Pérez Montiel Adscrito al Servicio de Patología Oncológica.

4.3 RECURSOS MATERIALES.

- Expedientes clínicos de pacientes con sarcoma uterino.
- Sistema de búsqueda de expediente electrónico INCanet.
- Computadora e Impresora.
- No se requirieron apoyos financieros y solo se utilizaron los propios del Hospital y del Investigador.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva e inferencial, incluyendo t student, Chi cuadrada exacta Fisher según el caso, el análisis de sobrevida mediante la prueba de Kaplan-Meier y comparación de log-rank. Se realizó análisis multivariado con una prueba de regresión logística o análisis multivariado de Cox según el caso.

Se considero el valor de $p < 0.05$ como valor estadísticamente significativo.

Se utilizo estadística descriptiva de las variables nominales, medidas de tendencia central así como proporciones y porcentajes con el apoyo del programa SPSS 17.0 versión 4 con licencia de Copyright © 2001, Zolera Systems, Inc. All Rights Reserved.

4.4.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES.

ETAPA CLÍNICA

1.- Definición operativa

Se toma en cuenta la nueva clasificación de sarcomas uterinos de la FIGO 2009.

2.- Tipo de variable

Ordinal.

3.- Unidades de Medición

1.- Etapa Temprana (I-IIa)

2.- Etapa Localmente Avanzada (IIb-IVa).

3.- Etapa Metastásica (IVb).

4.- Desconocida.

TIPO HISTOLÓGICO

1.- Definición Operativa

En el reporte hitopatológico del expediente electrónico.

2.- Tipo de variable

Cualitativa nominal.

3.- Categoría de las variables

1. Leiomioma.
2. Sarcoma del estroma endometrial.
3. Otros.

CIRUGÍA

1.-Definicion Operativa

Se midió según el tipo de cirugía.

2.- Tipo de variable

Nominal.

3.- Unidad de medición.

1. Histerectomía Total Abdominal.
2. Rutina de Endometrio (HTA + LPB+ LPA)
3. Histerectomía Radical.
4. Exenteración.
5. Detumorización.

RADIOTERAPIA

1.-Definicion Operativa

Se midió según el tipo de manejo recibido.

2.- Tipo de variable

Nominal.

3.- Unidad de medición.

1. Teleterapia externa.
2. Braquiterapia.
3. Teleterapia externa y braquiterapia.

RECURRENCIA

1.-Definicion Operativa

Se midió según datos disponibles en expediente, ya sea clínica o radiológicamente.

2.- Tipo de variable

Nominal.

3.- Unidad de medición.

1. Presencia.
2. Ausencia.

SOBREVIDA GLOBAL

1.-Definicion Operativa

Se midió en meses.

2.- Tipo de variable

Continua.

3.- Unidad de medición.

1. 0 a 184 meses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio descriptivo se realizó sin incurrir en violaciones al Código de Ética Internacional delineado en la declaración de Helsinki, revisado por la 58ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial en Edimburgo, Escocia en Octubre del 2000.

Debido a que esta investigación es considerada sin riesgos para los pacientes, en acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, solo es necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del propio hospital para la revisión de expedientes.

5.- RESULTADOS.

Características generales de las pacientes.

Se incluyeron 77 pacientes en este análisis, con una edad promedio de 51.6 años (rango 14-78), los antecedentes gineco-obstétricos el promedio de la menarca fue de 13.2 años (rango 9-18), 19 (24.6%) pacientes eran usuarias de algún método de planificación familiar (MPF), ninguna paciente reportó utilizar terapia de remplazo hormonal (THR) lo cual correspondería a lo reportado en la literatura ya que no se relaciona la TRH con la presentación de sarcomas uterinos, en promedio tenían 4 gestas (rango 0-15); del total de pacientes el 15.5% tenían antecedentes familiares de cáncer, ya fuera de primer o segundo grado, tal como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2.- Características de la población de estudio.

<i>Edad</i>	N	%
Media (años)	51.6	
Rango	14-78	
<i>Menarca</i>		
Media (años)	13.2	
Rango	9-18	
<i>Historia Familiar de Cáncer</i>	12(77)	15.5
Primer grado	13/25	52
Segundo grado	12/25	48
<i>MPF</i>		
Ninguno	58	75.3
DIU	6	7.7
Hormonales	7	9.3
SPC	6	7.7
<i>TRH</i>	0	0
<i>Gestas</i>		
Media	4	
Rango	0-15	
<i>Para</i>		
Media	3.92	
Rango	0-13	
<i>Cesáreas</i>		
Media	1.6	
Rango	0-3	
<i>Abortos</i>		
Media	1.88	
Rango	0-5	
<i>EPP</i>		
Media	20.62	
Rango	15-43	

MPF: Método de Planificación Familiar, DIU: Dispositivo Intra Uterino, SPC: Salpingoclasia, EPP: Edad del Primer Parto.

Sintomatología.

El síntoma más frecuente fue STV (Sangrado Transvaginal) 46.7% NUMERO DE CASOS, presencia de masa pélvica 31.1%, Dolor 19.4%. Al analizar las diferentes histologías de sarcomas uterinos los leiomiomas son los que se presentan más frecuentemente con sintomatología y los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son sangrado y presencia de masa pélvica que muestran significancia estadística al compararlos con el resto de los sarcomas uterinos, tal como se muestra en la tabla 3 (p=0.41).

Tabla 3.- Síntomas relacionados con sarcomas uterinos

		Tipo Histológico			Total
		Leiomiomasarcoma	SSE	OTROS	
Síntomas	Sangrado	19	8	9	36
	Dolor	14	1	0	15
	Masa pélvica	19	1	4	24
	Otro	1	1	0	2
	Total	53	11	13	77
					0.041

Histología, estadio clínico, tamaño uterino y tumoral.

El tipo histológico más frecuente fue leiomiomasarcoma presente en 53/77 (68.8%) pacientes, SSE 11/77 (14.2%) y otro tipo en 13/77 (16.8%) pacientes. En 49/77 (63.6%) pacientes se gradificó la neoplasia: bien (22.4%), moderadamente (6.2%) o pobremente diferenciado (71.4%). Aun cuando en algunas pacientes la medida del útero incluyó el tamaño tumoral este fue en promedio 12.9cm (7-26), y el tamaño tumoral que fue determinado en todas las ocasiones por medio del estudio de patología que fue en promedio 11.9cm (1-26). Se encontró sin invasión miometrial en 6 (14.6%) pacientes de 41 en las que se pudo determinar la misma, con invasión menos del 50% del miometrio 10(24.3%) pacientes, más del 50% pero sin afectar toda la pared 7(17.1%) y con invasión de toda la pared en 18(43.9%) pacientes. Las etapas clínicas se presentaron EC 1A 10.4%, IB 11.7%, IC 18.2%, IIA 0, IIB 3.9%, IIIA 0, IIIB 3.9%, IIIC 2.6%, IVA 2.6%, IVB 20.8%, Desconocido 25.9%; como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4.- Características de la población.

Síntomas	N	%
STV	36	46.7
Dolor	15	19.4
Masa	24	31.1
Otro	2	2.8
Tipo Histológico		
LMS	53	68.9
SEE	11	14.3
Otro tipo	13	16.8
Etapas clínicas		
I	31	40.2
II	3	4.2
III	5	6.4
IV	18	23.3
Desconocida	20	25.9
Grado histológico		
I	11	14.3
II	3	3.9
III	35	45.4
Desconocido	28	36.4
Tamaño uterino (cm)		
Promedio	12.9	
Rango	7-26	
Tamaño tumoral (cm)		
Promedio	11.9	
Rango	1-26	
Invasión miometrial		
Sin invasión	6	7.8
<50%	10	12.9
>50%	7	9.1
Toda la pared	18	23.4
Desconocido	36	46.8

STV: Sangrado transvaginal, LMS Leiomiomasarcoma, SEE Sarcoma del estroma endometrial.

Al realizar la revisión por etapas clínicas se encuentra que los sarcomas uterinos de comportan de forma similar independientemente del tipo histológico. ($p=.130$), para homogeneizar la evaluación de esta variable y de intentar medir el impacto del estadio clínico se agruparon por etapas; etapas tempranas (que incluyeron EC I hasta EC IIA), localmente avanzado (a partir de EC IIB hasta EC IIIC), metastásico (en donde se incluyeron las EC IV) y desconocido (que incluyó pacientes operadas de forma inicial fuera de nuestro centro y fue imposible agruparlas), de la misma forma no hubo significancia estadística, lo que significa que no importa el tipo histológico de los sarcomas uterinos, su comportamiento por etapas es similar ($p=0.263$) como se expresa en la tabla 5.

Tabla 5.- Homogeneización de etapas clínicas.

		Tipo Hsitológico			Total
		Leiomiomasarcoma	SSE	OTROS	
Estadio clínico compacto	Temprano	20	4	5	29
	Localmente avanzado	4	4	2	10
	Metastásico	16	1	3	20
	Des conocido	13	2	3	18
	Total	53	11	13	77
					0.263

Tratamiento recibido.

Fue posible identificar el tratamiento quirúrgico a el que fueron sometidas las pacientes, sin embargo, uno de los problemas para la determinación de las características del tamaño uterino, tamaño tumoral, el grado histológico y la invasión miometrial, fue que en algunos casos solo se contó con una escasa cantidad de material enviado porque estas pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente fuera de nuestra institución.

En nuestro estudio encontramos que la invasión miometrial no fue un factor significativo al realizar la comparación entre los diferentes tipos histológicos, es decir se presenta de la misma forma en todos los tipos histológicos. ($p=.551$) como se muestra en la tabla 6.

Solo 3/77 (3.89%) pacientes fueron sometidas a muestreo ganglionar como parte de su intervención quirúrgica sin encontrar ganglios afectados en el análisis de los ganglios obtenidos (0/3 ganglios, 0/4 ganglios, 0/1 ganglios), se muestra que la afección linfática no es una vía frecuente de diseminación

Por último en la evaluación de patología se encontró PLV (Permeación Linfo-Vascular) en 4/77 (5.19%) pacientes.

Tabla 6.- Invasión miometrial por tipo histológico.

		Tipo Histológico			Total
		leiomiomasarcoma	SSE	OTROS	
Invasión miometrial	Sin invasión	4	1	1	6
	menos 50%	6	1	3	10
	mas del 50%	4	1	2	7
	toda la pared	11	6	1	18
	Total	25	9	7	41
					0.551

El tratamiento inicial de la mayoría de las pacientes fue quirúrgico; es decir 70/77 (90.9%) fueron sometidas a cirugía. 53/77 (68.9%) pacientes se realizó HTA+SOB (Histerectomía Total Abdominal; Salpingooforectomía Bilateral), 5(6.5%) pacientes fueron sometidas a rutina de endometrio [HTA + SOB + LPB (Linfadenectomía Pélvica Bilateral) y PA (Para-aórtica)], en 2(2.6%) pacientes se realizó HTR (Histerectomía Radical), 4(5.2%) pacientes se realizó exenteración ,y por ultimo en 6(7.7%) pacientes se realizó detumorización (pacientes que inicialmente fueron intervenidas fuera de nuestro instituto y en la evaluación integral por el servicio de ginecología oncológica se determina enfermedad residual por lo que se decide realizar nuevamente cirugía para extracción de enfermedad residual). Tabla 7.

Radioterapia fue administrada en 32 pacientes de las cuales solo se obtuvo información de 29 de ellas, la Figura 1 muestra las características de las pacientes que fueron sometidas a este tratamiento, 24/29 (82.7%) pacientes recibieron teleterapia y braquiterapia como manejo combinado, y 5/29(17.3%) recibieron solo teleterapia.

En 28/77(36.6%) se administró además QT, dependiendo del periodo de tiempo es el esquema que recibieron, desde 1983 hasta 1995 el esquema que se utilizó fue dactinomicina/ adriamicina, y después los esquemas han variado siendo hasta el momento el más utilizado en nuestro instituto la combinación de paclitaxel /gemcitabine y con menos frecuencia la combinación ifosfamida/adriamicina. Y en solo 1/77(1.2%) paciente se maneja con hormonoterapia con anastrozol por 17 meses. (Figura 2)

Al realizar un análisis del tratamiento recibido por tipo histológicos no se encuentra diferencia estadística al comparar los diferentes tipos histológicos con ($p= 0.376$).

Tabla 7.- Características de tratamiento

<i>Cirugía</i>	N	%
Ninguna	7	9.1
HTA + SOB	53	68.9
Rutina Endometrio	5	6.5
HTR	2	2.6
Exenteración	4	5.2
Detumorización	6	7.7

HTA: Histerectomía Total Abdominal; SOB Salpingo-oforectomía bilateral; Rutina de endometrio (HTA+ SOB + LPB (linfadenectomía pélvica bilateral)+ LPA (linfadenectomía para-aortica)); HTR Histerectomía radical.

Figura 1.- Tratamiento con Radioterapia.

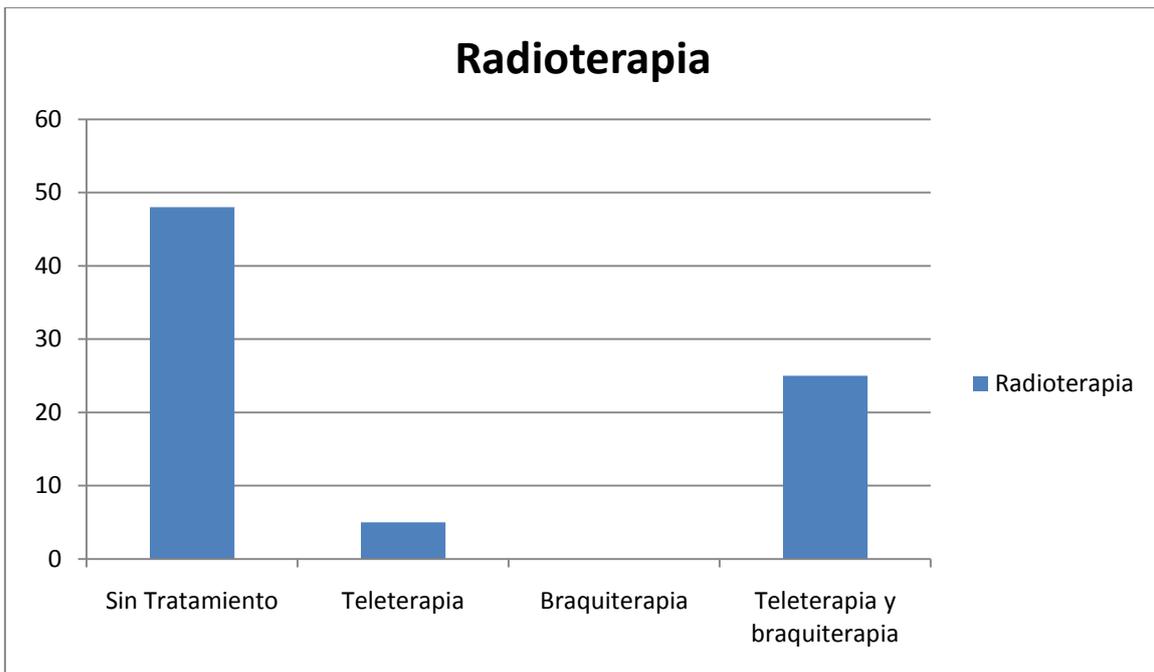
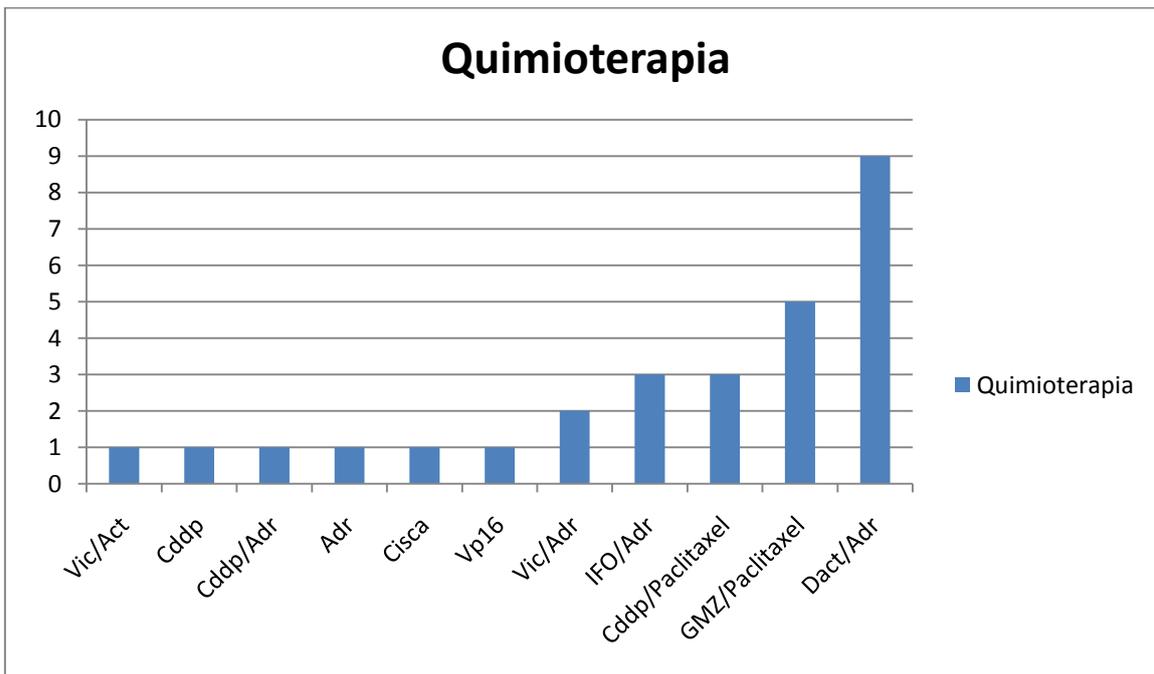


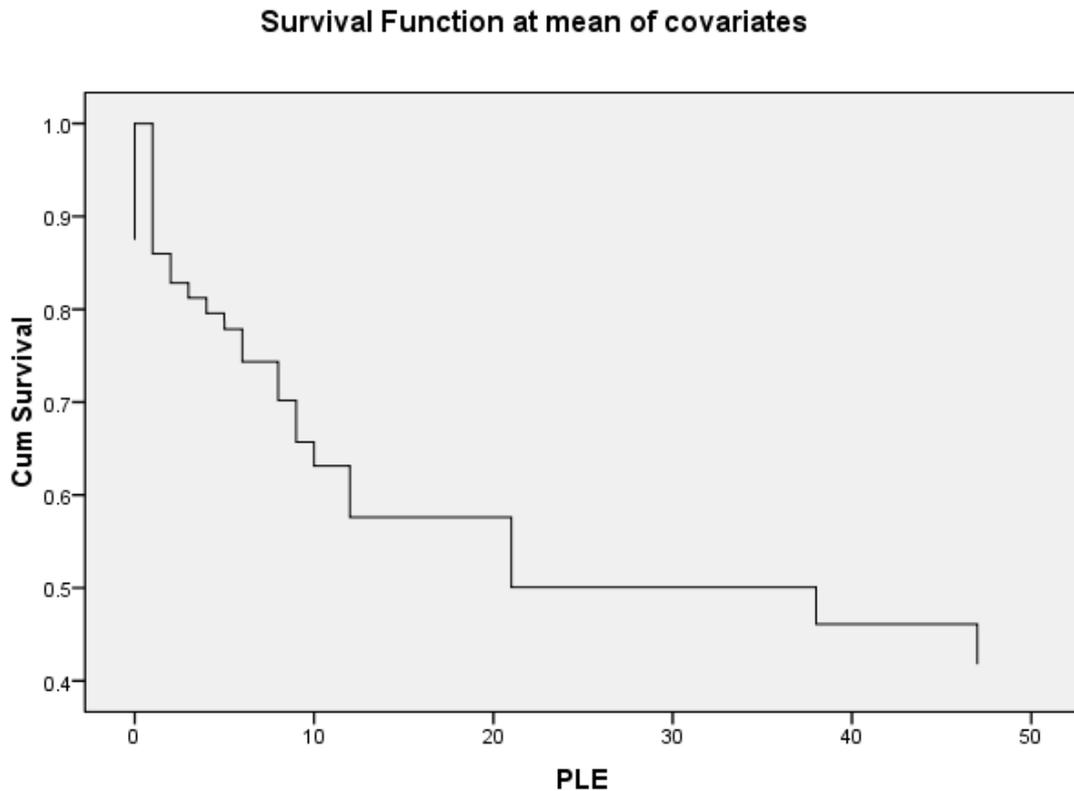
Figura 2.- Esquemas de Quimioterapia



Vic: Vincristina, Act: Actinomicina, Cddp: Cisplatino, Adr: Adriamicina, VP16: Etoposido, GMZ Gemzar, Dact: Dactinomicina, Cisca: Cisplatino, ciclofosfamida, adriamicina.

Seguimiento

El promedio de seguimiento fue de 35.1 meses (rango, 1-184). El periodo libre de enfermedad el cual se determino por la evidencia de actividad tumoral después de documentar la fecha de termino del tratamiento que fue en promedio 27.8 meses (rango 0-184).



Se presentó recurrencia en 34/77 (44.1%) pacientes en promedio 18.4 meses después de la cirugía (7-53) y en promedio 11.3 meses después de RT (4-23) y de estas, la enfermedad a distancia se presentó en 81.25% de los casos, locorregional 15.62% y local en 3.1%.

		Tipo Hsitológico			Total
		leiomiocarcoma	SSE	OTROS	
tipo de Recurrencia	0	11	6	2	19
	1	1	0	0	1
	2	3	2	0	5
	3	19	3	6	28
	Total	34	11	8	53

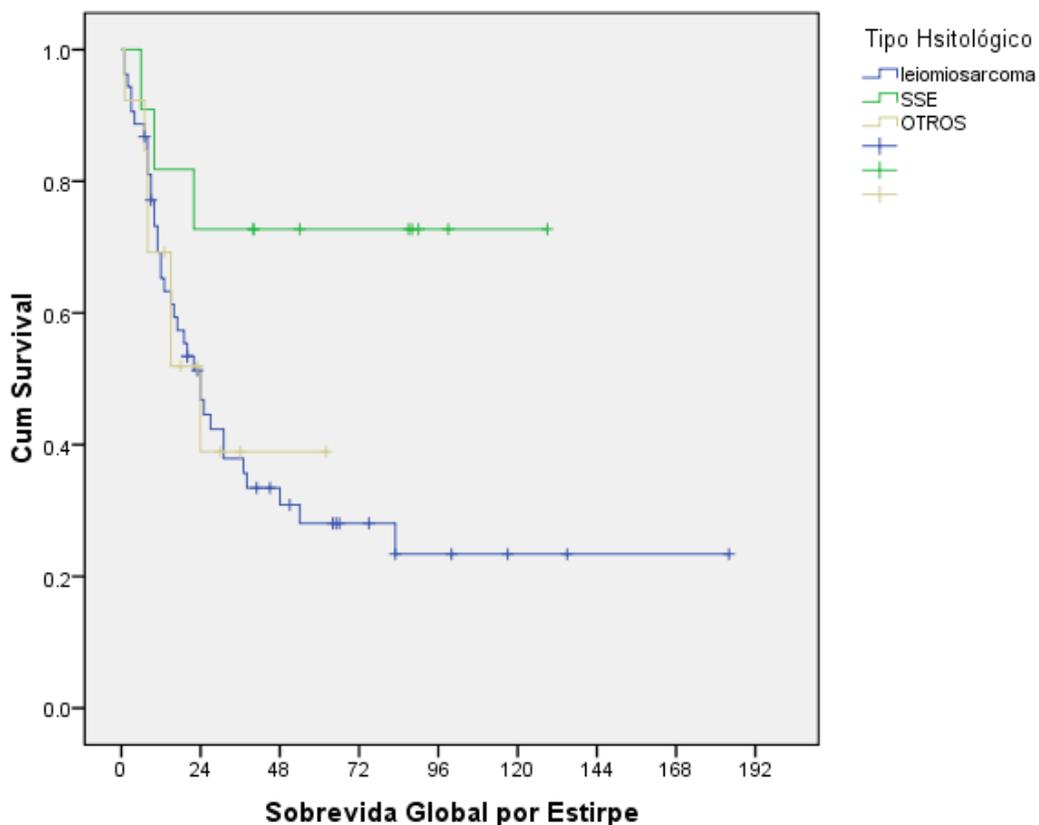
0.-sin recurrencia, 1.-recurrencia local, 2.- recurrencia loco regional, 3 a distancia.

El sitio que más frecuente de recurrencia fue pulmón 13/34 (38.3%) pacientes, seguido de retroperitoneo 4/34 (11.7%) pacientes y 4/34 (11.7%) pacientes en hígado, 2/34 (5.9%) pacientes hueso y abdominal respectivamente; en otros sitios 5/34 (14.9%) y en 4/34 (11.7%) pacientes no se logro documentar el sitio de la recurrencia.

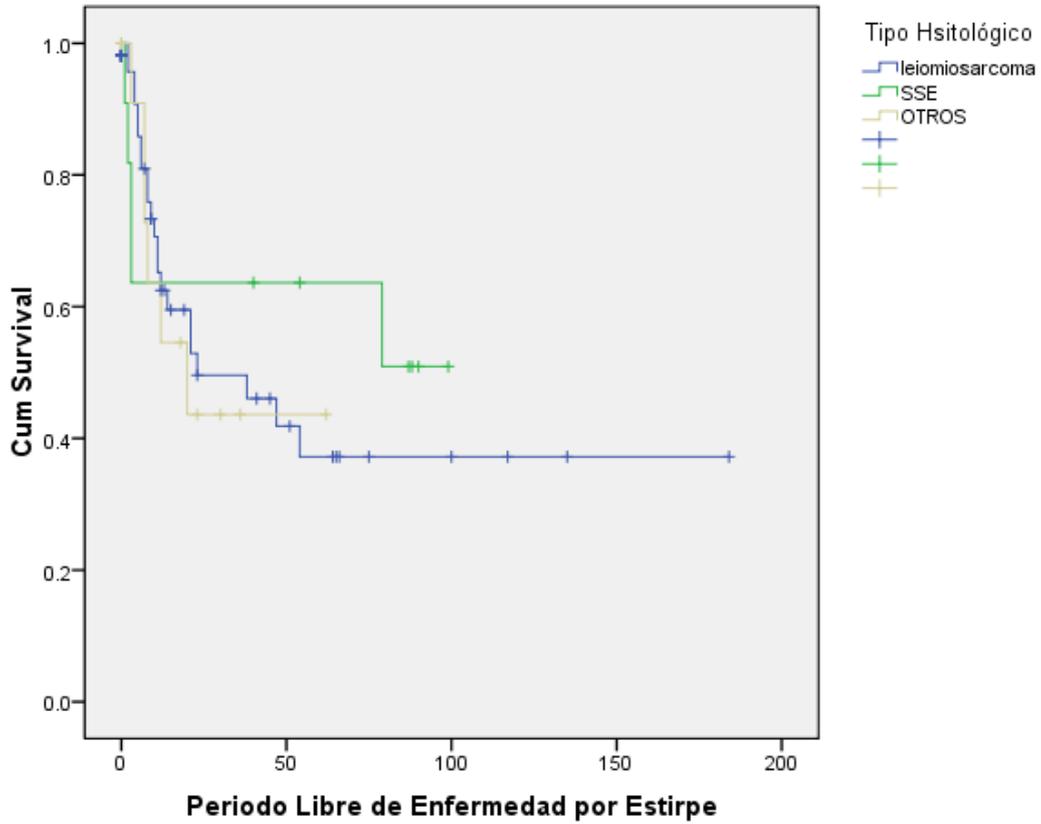
Los tratamientos administrados fueron heterogéneos con diferentes esquemas con QT 11/34 (32.2%), 5/34 (14.9%) tratados con resección de enfermedad residual (detumorización), 3/34 (8.7%) pacientes tratados con radioterapia, 13/34 (38.3%) no recibieron ningún tratamiento y en 2/34 (5.9%) no se obtuvo información de tratamiento recibido.

Por el estado en el cual se presentan actualmente nuestros pacientes se dividieron en 4 formas, VSAT (Vivo Sin Actividad Tumoral) 31/77 (40.2%), VCAT (Con Actividad tumoral) 8/77 (10.3%), MSAT (Muerto Sin Actividad Tumoral) 1/77 (1.3%), MCAT (Con Actividad Tumoral) 37/77 (48.2%).

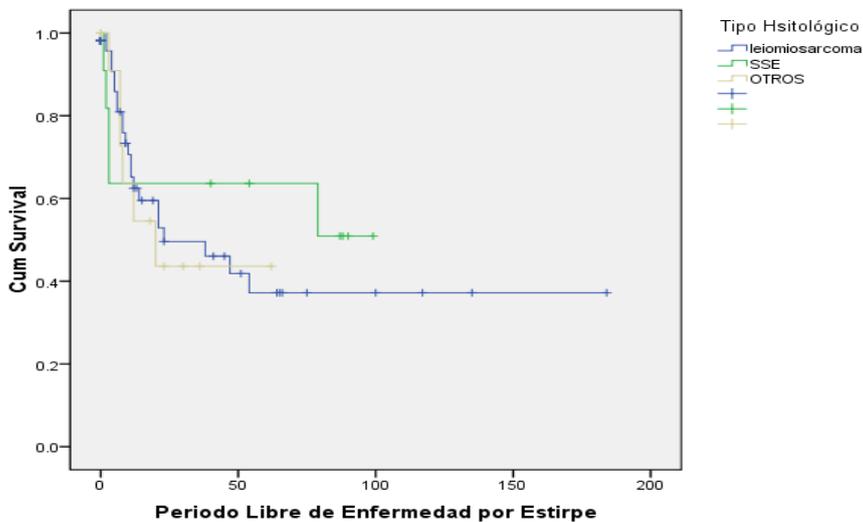
Al realizar evaluación de sobrevida global es mayor en SEE sin significancia con un promedio de 97 meses +/- 16 meses con un resultado significativo de (p= 0.063)



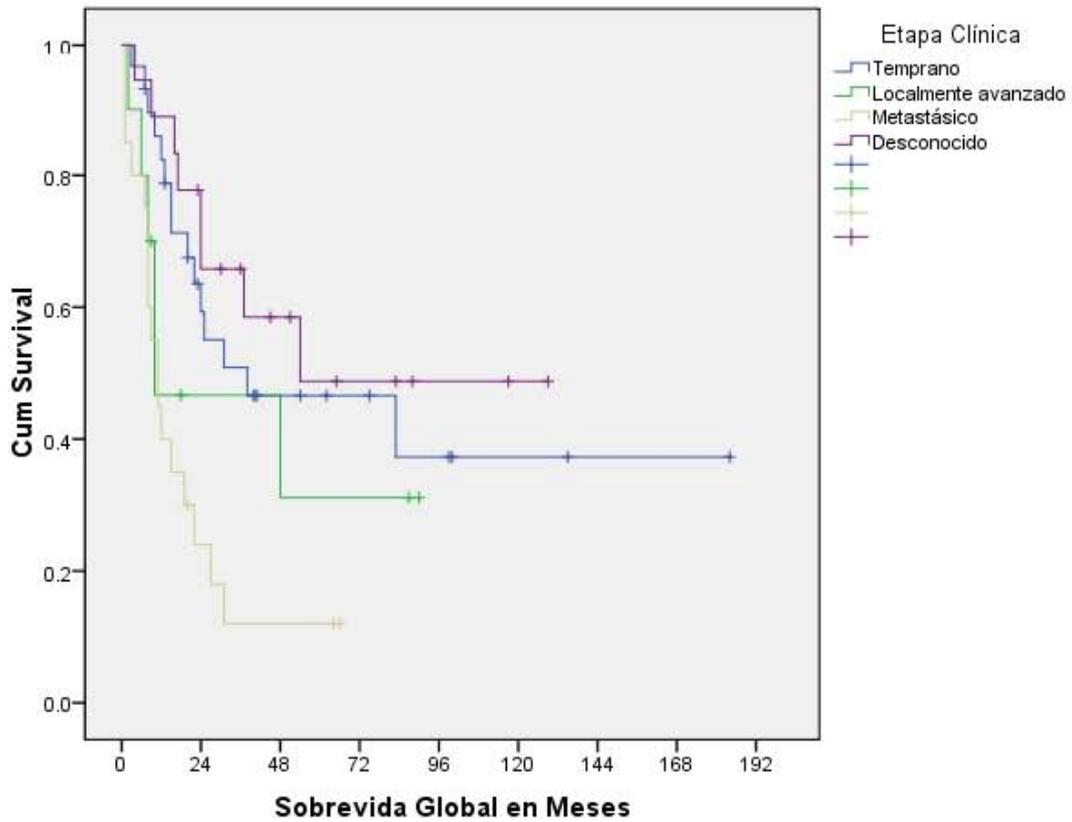
El periodo libre de enfermedad por histología es similar entre las diferentes histologías sin diferencia estadística con un valor de $p = 0.789$.



Cuando se realiza una evaluación por las diferentes histologías en comparación si se realizo estadificación o no de las mismas se encontró que se comportan de la misma forma si son estadificadas o si se desconoce la estadificación como lo podemos observar en la siguiente tabla.



Por último en la homogeneización por etapas clínicas se puede observar que los pacientes con diagnóstico de SEE presentaron mayor sobrevida al ser comparados con el resto de los tipos histológicos de sarcomas uterinos como se muestra a continuación en la siguiente tabla.



6.- DISCUSIÓN.

Los sarcomas uterinos son un grupo raro y heterogéneo de tumores originados en las células mesenquimales del útero de comportamiento biológico agresivo, la incidencia estimada es de 1.55 por 100,000 mujeres; ocupan el 1-3% de los tumores ginecológicos y 3-7% de todos los tumores uterinos (Brooks 2004, Guintoli 2004, Toro 2006). Hasta el momento actual los datos obtenidos son derivados de estudios con una pequeña cantidad de pacientes, nuestro estudio se basa en la experiencia de un centro oncológico de referencia durante 26 años comprendiendo 77 pacientes excluyendo 32 pacientes con diagnóstico de TMM. (Pautier 2000, Naaman 2011)

Los leiomiomas son tumores masas de gran tamaño en promedio 9cm (rango 1-30cm) (Barter 1985, Nordal 1995, Hsieh 2003) suficientemente diferenciados, de la misma forma se reporto en nuestro estudio con un promedio de tamaño tumoral de 12 cm, aunque una limitante de nuestro estudio es que algunas de nuestras pacientes fueron operadas fuera de nuestro centro y no se obtuvo información al respecto; con afección focal, y se limitan adecuadamente por su diferencia con el tejido circundante, al examen microscópico se reportan como neoplasias malignas, la forma de diferenciarlo es por su índice mitótico, presencia de atipia, y presencia de necrosis tumoral coagulativa, esta última (necrosis coagulativa) es obligatoria para distinguir entre una lesión hialina y una lesión ulcerativa. (Amant 2006).

LMS es el sarcoma uterino más frecuente, sin embargo solo ocupa 1-2% de todas las neoplasias malignas del útero, se presenta más frecuentemente en mujeres mayores de 40 años con sangrado transvaginal (STV) siendo el síntoma más común ocupando 56%, masa pélvica palpable 54% y dolor pélvico 22% de los casos. En caso de mujeres postmenopáusicas se debe sospechar de esta patología con la presencia de crecimiento uterino rápido sin relación con TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal). Las manifestaciones clínicas se relacionan con ruptura uterina, extensión extrauterina o metástasis. (Perri 2009), los datos antes descritos se relacionan con los resultados de nuestro estudio ya que fue el sarcoma más frecuente ocupando el 68.9% de los casos de nuestra cohorte, teniendo además al STV como el síntomas más común. Al igual que en la literatura los sarcomas menos frecuentes son SEE, SEI y adenosarcomas los cuales no pueden diferenciarse de los leiomiomas desde el punto de vista de sintomatología.

Existen pocos estudios que refieren la relación entre TRH y sarcomas uterinos en especial en relación con SEE Pink y cols (2006) reporto en su estudio 8/10 pacientes tuvieron exposición a TRH y tamoxifeno los que se presentaron con enfermedad diseminada, esto quizá se deba a que los SEE expresan receptores de estrógeno y aromatasas, sin poder demostrar esta asociación.

O Reich y S Reugauer en sus reportes de 3/10 y 5/10 pacientes con enfermedad metastásica y sarcoma de bajo grado, con sus resultados puntualizan que no debe administrarse en forma conjunta la TRH en presencia de SEE, pero sugieren que la administración de inhibidores de la aromatasas como terapia adyuvante es un concepto interesante y que debe ser estudiado en un ensayo clínico controlado, pero es cierto que esto debe ser autorizado y apoyado por la comunidad internacional ya que esta entidad (SEE) tiene una baja incidencia.

Nuestro estudio no encontró relación de la exposición a TRH o tamoxifeno ya que ninguna de ellas tenía el antecedente de administración de estos medicamentos, quizá por la poca incidencia de esta enfermedad reportada en nuestro estudio la cual coincide con los reportes generales en la literatura es la causa que no se relacionen con la exposición a TRH y en un segundo punto porque quizás no se estudio la relación de este factor desde un principio, lo cual puede tener limitado significado en nuestro estudio.

Los estudios de imagen no suelen ser de utilidad para diferenciar los diferentes sarcomas uterinos, ya que presentan con un patrón heterogéneo por ultrasonografía, con ecos mixtos en su interior, además de necrosis central que es un hallazgo común. Los hallazgos por Doppler son la distribución irregular de vasos dentro del tumor, con bajos índices de resistencia, aun con estas características es difícil de distinguir entre leiomiomas y leiomiomas. (Sahdev 2001). En la actualidad el estudio de imagen más utilizado ha sido la TAC ya que en la literatura en radiología reporta metástasis frecuentes entre los sitios más frecuentemente afectados como pulmón 32%, seguidos por afección retroperitoneal 21%, hígado 16% y epiplón 11%. (Nugent 2009), de la misma forma se reporto en nuestro estudio ya que el sitio de afección mas frecuente de recurrencia fue a nivel pulmonar seguido por los sitios antes mencionados.

La RM identifica una gran masa lobulada con una alta intensidad en las imágenes T2, además de la presencia de áreas sugestivas de hemorragia o necrosis, teniéndose como hallazgo consistente en los leiomiomas uterinos la ausencia de calcificaciones. (Kido 2003).

La acumulación de 18-fluoro-desoxigenasa (18FDG) en los sarcomas uterinos detectada por el PET en combinación con el uso de TAC son prometedores, porque ambos estudios proveen de información morfológica y anatómica. Los hallazgos por PET deben ser interpretados de forma cautelosa ya que los tumores de pequeño tamaño así como los de bajo grado son difíciles de detectar. (Chander 2002, Clement 1990).

A pesar de lo antes descrito debemos tener en cuenta que actualmente los exámenes de imagenología y biopsias tienen un valor limitado esto debido que en la gran mayoría de los casos el diagnóstico se realiza durante o después de la intervención quirúrgica (Bansal 2008), nuestro estudio tiene relación con lo reportado en la literatura debido a que la mayoría de los casos fueron diagnosticados después de haber sufrido una intervención quirúrgica, lo que hace que el clínico tenga un alto grado de sospecha de

que la neoplasia puede presentarse y así solicitar algún estudio de los antes mencionados especialmente para tratar de identificar enfermedad metastásica tanto regional como a distancia y en el momento de la cirugía inicial tener un plan quirúrgico que pueda proveer a la paciente de una mejor tasa de control local.

En el estudio israelí de Naaman y cols. Reporta que el factor pronóstico más importante para esta neoplasia es el estadio clínico lo cual es similar en nuestro estudio es decir, que las pacientes que se encontraban en estadio más avanzado corresponden a paciente que finalmente fallecerán en un periodo corto de tiempo, es importante mencionar que el estudio antes mencionado solo incluye 40 casos de sarcomas uterinos y esto debido quizá a la baja frecuencia de esta neoplasia.

Por otra parte D'Angelo en 2011 reporta en su estudio de 84 pacientes, mencionando que los factores pronósticos de mayor importancia son el tamaño tumoral, índice mitótico, sin hacer de lado que el tipo histológico, y actualmente los biomarcadores Ki67 y bcl-2, esto debido a que la evaluación convencional de los parámetros patológicos son insuficientes para predecir el comportamiento de estos tumores. Algunos estudios han mostrado que los LMS tienen índices elevados de Ki67 y P53, además de expresión de P16 mayor que en los leiomiomas benignos. Lo antes descrito debe ser ampliamente estudiado.

El procedimiento estándar para estadificación de los sarcomas uterinos incluye histerectomía abdominal con salpingo ooforectomía (SOB) citología de lavado peritoneal y biopsia de áreas sospechosas de afección. (Gaducci 2008). La estadificación es actualmente el factor pronóstico más importante entre todos los tipos histológicos; la enfermedad extrauterina aparece de forma inicial en la estadificación en un alto porcentaje de los casos por tipo histológico: 15-31% en SEE, 27-29% en LMS y 19-61% en SEI; en nuestro estudio se presentó con mayor frecuencia el leiomiোসарcoma ocupando 68.9%, seguido por SEE y otros tipos en 14.3 y 16.8% respectivamente, es decir; de forma contraria en nuestro estudio los leiomiосарcomas fueron más frecuentes que los otros tipos histológicos.

El aspecto más controversial del tratamiento quirúrgico es el papel de la citorreducción óptima en enfermedad avanzada; la necesidad de realizar linfadenectomía y la de preservar los ovarios. En algunos estudios se ha evaluado el efecto de la citorreducción en pacientes con enfermedad diseminada y hasta el momento los resultados son inconsistentes (Leath 2007), en nuestro estudio coincidimos con el manejo estándar de estadificación ya que la gran mayoría de nuestras pacientes fueron tratadas con HTA + SOB, pero también coincidimos en manejo controversial de realizar linfadenectomía (LDN) y preservación de los ovarios ya que solo 3 casos fueron llevadas a LDN y ningún caso reportó ganglios positivos. De tal forma que la linfadenectomía no se realizará en los casos de sarcomas uterinos, debido a que hasta el momento no hay estudio que apoye de forma consistente la misma.

El manejo con terapia sistémica en sarcomas uterinos actualmente ha caído en su nivel de evidencia debido a que el subtipo carcinosarcoma ha cambiado a ser tratado como un tumor epitelial del endometrio, esto ha resaltado la baja frecuencia de estas neoplasias. El LMS es un tumor con altos índices de recurrencia y una tendencia de recurrencia alta en sitios distantes, lo que refuerza el manejo con terapia adyuvante sistémica, sin embargo, existen pocos estudios al respecto, por ejemplo en un estudio realizado en la clínica Mayo se incluyó una serie de 208 pacientes con diagnóstico de LMS tratados entre 1976 a 1999, solo 34 pacientes recibieron QT adyuvante y 23 de ellos recibieron solo adriamicina en este estudio se obtuvo un peor resultado para las pacientes que recibieron adyuvancia comparados con los pacientes solo en seguimiento (2.2 vs 6.1 años). Por otro lado tenemos el reporte del hospital Gung Chan donde se incluyeron 54 casos de los cuales 16 pacientes recibieron QT, 12 de ellos solo con adriamicina, en el análisis multivariado los pacientes que recibieron QT presentaron una mejor supervivencia global.

En la literatura se encuentran 5 estudios prospectivos dirigidos a evaluar el papel de quimioterapia en los que se incluyó la adriamicina, 3 de estos estudios utilizaron poliquimioterapia y todos los estudios incluyeron solo pacientes con diagnóstico de LMS, en un estudio de Pautier y cols, reportado en el 2002, que evaluó 39 casos de sarcomas uterinos 1983 - 1991, 26 LMS y solo 8 con QT con un esquema de cisplatino, doxorubicina, dacarbacina y vindesina se reportó SVG de 45 meses, solo se comentó que este esquema presentó alta toxicidad. Posteriormente el mismo autor Pautier en 2004 evaluó 18 casos (1998-2001) de los cuales 13 recibieron poliquimioterapia (adriamicina, cisplatino e ifosfamida) y RT el resultado relevante fue la recurrencia de 38%, la SVG no fue evaluada. Lo cual es comparable con nuestro estudio ya que en nuestro instituto se presentó recurrencia en 44% de los casos.

Odunsi y cols 2004 evaluó 24 casos de los cuales 11 recibieron poliquimioterapia doxorubicina, dacarbacina, vincristina y ciclofosfamida presentó 36% de recurrencia y SVG en 88% de los pacientes en un periodo de seguimiento de 2 años.

Omura y cols. En su estudio de 156 pacientes (1973-1982) de los cuales 48 recibieron QT solo con adriamicina reportó sin diferencia con el brazo control, por último Hensley en el 2009 (2002-2006) estudio 25 pacientes todos recibieron QT en base a docetaxel + gemcitabina, reportando 45% de recurrencia con un periodo libre de enfermedad (PLE) de 13 meses y cabe destacar que todos los casos fueron resecados completamente en la cirugía.

Por lo antes descrito podemos observar que conforme han pasado las últimas 2 décadas el esquema no ha sido establecido de forma determinante, lo que se ha observado es que los esquemas en base a doxorubicina prevalecen sobre los demás esquemas ya sea como monodroga o en combinación lo que coincide en nuestro estudio lo que podemos concluir es que el uso de esta droga como única terapia no es el esquema indicado debido a que no se han obtenido respuestas favorables, en nuestro estudio se observó una recurrencia general de 44% lo que también coincide con los estudios antes reportados.

El uso de radioterapia hasta el momento es controversial, esto debido a que su utilización no se asocia con una mejoría significativa en sobrevida global (SVG). El único estudio aleatorizado que evaluó la eficacia de la RT pélvica adyuvante en sarcomas uterinos fue publicado por la European Organization for the Research and Treatment of Cancer gynecological cancer Group (EORTC GCG) (Reed 2008) en este estudio se analizaron pacientes con estadios I y II los cuales después de haber sido sometidas a HTA + SOB se aleatorizaron a recibir RT o en observación, el seguimiento fue a 6 años. Los resultados con RT tuvieron una reducción significativa en cuanto a la falla local, pero con un beneficio importante para los casos de carcinosarcoma, los autores revisaron el resultado de RT en LMS ya que este es un tumor con un alto índice de metástasis a distancia. En el grupo de RT de 54% en comparación con el grupo de observación del 33% solo en el grupo con diagnóstico de LMS lo cual se asocio en este estudio debido al gran tamaño tumoral de las pacientes incluidas en el estudio, finalmente se concluye que no hay mejoría significativa en pacientes tratadas con RT. En nuestro estudio se analizaron solo 29 pacientes con RT de las cuales 24 recibieron terapia combinada teleterapia y braquiterapia, con las dosis más comunes recibidas 50 y 35Gy respectivamente, sin lograr mostrar mejoría en sobrevida debido a la gran heterogeneidad de las dosis recibidas lo cual coincide con el reporte analizado en otro estudio.

En conclusión Se considera que los sarcomas uterinos son neoplasias de comportamiento agresivo, el diagnóstico de sarcoma uterino es difícil establecerlo antes de la cirugía debido a que no hay estudios que reporten hallazgos característicos, es decir el diagnóstico de estas neoplasias se realiza posterior a la cirugía, es por esto que el manejo estándar es la histerectomía total y salpingooforectomía bilateral, nuestro estudio solo incluyó 3 pacientes que fueron llevadas a muestreo ganglionar y en ninguna de ellas se encontró enfermedad en este sitio, por lo que es difícil emitir una recomendación sobre este punto, el manejo adyuvante no ha mostrado mejoría en periodo libre de enfermedad y en sobrevida global esto quizá debido a que en las décadas pasadas y hasta el momento no hay un esquema que muestre estos beneficios debido a la baja frecuencia de los sarcomas uterinos, por lo que es necesario más estudios prospectivos.

En el análisis multivariado se encontró que las diferentes histología de sarcoma uterino , se presentan sin diferencias significativas en su presentación por estadio clínico , de la misma forma se reporto las diferentes características histológicas , como son el grado histológico, la invasión miometrial y el tipo de recurrencia no mostraron ser diferentes en los distintos tipos histológicos, no así para la presentación de la sintomatología que mostro ser diferente y más frecuente en los leiomiomas, con una diferencia estadística. Además no parece tener importancia la estadificación de los sarcomas uterinos ya que no hay diferencias entre los diferentes estadios comparándolos por tipo histológico.

Por edad se dividieron en mayores y menores de 50 años sin mostrar significancia estadística encontrándose valor de $p = .289$, con un seguimiento promedio de 94 meses para las pacientes menores de 50 años y de 57 meses para mayores de 50 años.

Por último al analizar los casos con respecto al periodo libre de enfermedad no hay diferencia en las distintas comparaciones por estadio clínico, y por tipo histológico y no es así cuando se analiza la sobrevida global ya que como era esperado la mejor sobrevida se presenta en los sarcomas de mejor pronostico como es el sarcoma del estroma endometrial, no así para los leiomiomas en los que la sobrevida fue más corta.

7.- BIBLIOGRAFÍA.

Amant F, Moerman P, Cadron I, et al. The diagnostic problem of endometrial stromal sarcoma: report on six cases. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 37–43.

Amant F, Vergote I, Moerman P. The classification of a uterine sarcoma as high-grade endometrial stromal sarcoma should be abandoned. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 412–15.

Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505

Amant F, Debiec-Rychter M. Leiomyomata and sarcoma. In: Brosens I, ed. *Uterine leiomyomata. Pathogenesis and management*. London: Taylor and Francis, 2006: 123–37.

Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1188–98.

Bansal N, Herzog TJ, Burke W et al (2008) The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 110:43–48.

Barter JF, Smith EB, Szpak CA, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol*. 1985;21:220–227.

Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR (2004) Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 93:204–208

Chander S, Ergun EL. Positron emission tomographic–computed tomographic imaging of a uterine sarcoma. *Clin Nucl Med* 2002; 28: 443–44.

Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21:363–81.

D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):131–9.

FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:179.

Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):129–42.

Giuntoli II RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460–9.

Giuntoli RL II, Bristow RE. Uterine leiomyosarcoma: present management. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:324–327

Gorai I, Yanagibashi T, Taki A, et al. Uterine carcinosarcoma is derived from a single stem cell: an in vitro study. *Int J Cancer* 1997;72(5):821–7.

Hensley ML, Ishill N, Soslow R et al (2009) Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 112:563–567.

Hsieh CH, Lin H, Huang CC, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic study of 21 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:74–81.

Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, et al. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):466–71.

Kempson RL, Hendrickson MR, Smooth muscle, endometrial stromal and mixed Mullerian tumours of the uterus; *Mod Pathol* 2000; 13(3): 328-42

Kido A, Togashi K, Koyama T, et al. Diffusely enlarged uterus: evaluation with MR imaging. *Radiographics* 2003; 23: 1423–39.

Leath CA III, Huh WK, Hyde J Jr et al (2007) A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 105:630–634.

Lin JF, Slomovitz BM. Uterine sarcoma 2008. *Curr Oncol Rep* 2008;10(6):512–8.

Moinfar F, Regitnig P, Tabrizi AD, Denk H, Tavassoli FA. Expression of androgen receptors in benign and malignant endometrial stromal neoplasms. *Virchows Arch* 2004; 444: 410–14

Naaman Y, Shveiky D, Ben-Shachar I, Shushan A, Mejia-Gomez J and Benshushan A. Uterine Sarcoma: Prognostic Factors and Treatment Evaluation, *IMAJ* 13: (2011) 76-9.

Nam JH, Park JY. Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22(1):36–42.

Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, et al. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol.* 1995;34:797–802.

Nugent E.K, Zigelboim I, Case A. S, Gao F, Thaker P.M, Rader J.S, Mutch D.G, Massad L.S. The value of perioperative imaging in patients with uterine sarcomas. *Gyn Oncol*(2009) 115; 37-40.

O’Cearbhaill R, Hensley ML. Optimal management of uterine leiomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(2):153–69.

Odunsi K, Moneke V, Tammela J et al (2004) Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: results of long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 14:659–664.

Oliva E, Clement P, Young R. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 257–81.

Omura GA, Blessing JA, Major F et al (1985) A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 3:1240–1245.

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 (6): 1425-31.

Pautier P, Genestie C, Fizazi K et al (2002) Cisplatin- based chemotherapy regimen (DECAV) for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 12:749– 754.

Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter. *Int J Gyn Cancer* 2009;19:257–60.

Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dörken B, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;101:464–9.

Reed NS. The management of uterine sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(6):470–8.

Reed NS, Mangioni C, Malmström H et al (2008) Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 44:808–818.

Sahdev A, Sohaib S, Jacobs I, Shepherd JH, Oram DH, Reznick RH. MR imaging of uterine sarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 1307–11.

Seddon B.M., Davda R. Uterine Sarcomas –Recent progress and future challenges *Eur J Radiol* (2011)doi:10:1016/j.ejrad.2010.12.057.

Tavassoli FA, Devilee P, Tumours of the breast and female genital organs, *Int Agency of Res Can* 2003.

Toro JR, Travis LB, Wu HJ, et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006;119:2922–2930.

Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):218–26.

Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T et al (2007) A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as postsurgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 107:177–185.

World Health Organization classification of tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC Press; 2003.

Zagouri F, Linardou H, Dimopoulos AM, Papadimitriou CA. Management of advanced stage uterine sarcomas: a bone of contention. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(5):483–92.