



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**Resultados de tratamiento del sarcoma del estroma endometrial
en la Unidad Médica de Alta Especialidad. HGO4, “Luis
Castelazo Ayala”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN *GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA*

PRESENTA:

DR. FRANCISCO JOEL BORRAYO AGUIRRE

ASESOR: DR. GERMÁN MAYTORENA

CIUDAD DE MÉXICO

2016



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.

ÍNDICE

<i>Carta de Aceptación</i>	3
<i>Dedicatoria</i>	4
<i>Resúmenes</i>	5
<i>Marco teórico</i>	7
<i>Planteamiento del problema</i>	22
<i>Justificación</i>	23
<i>Objetivos</i>	24
<i>Hipótesis</i>	25
<i>Material y métodos</i>	26
<i>Análisis estadístico</i>	30
<i>Aspectos éticos</i>	30
<i>Resultados</i>	31
<i>Discusión</i>	39
<i>Conclusiones</i>	43
<i>Referencias</i>	44
<i>Anexos</i>	47

Tesis: Resultados de tratamiento del sarcoma del estroma endometrial en la unidad médica de alta especialidad, "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4
"Luis Castelazo Ayala"

Por medio de la presente informamos que el **C. Francisco Joel Borrayo Aguirre**, residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis y otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director Médico

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer
Director de Educación e Investigación en Salud

Dr. Germán Maytorena Córdoba
Encargado del servicio de Oncología Ginecológica

DEDICATORIA

A mis padres Joel Borrayo y Bertha A. Aguirre, a mi hermana Daniela. Porque la distancia que marcamos desde hace ya más de 10 años nunca ha sido un impedimento para sentirlos siempre cerca, porque conmigo han recorrido este largo camino de altas y bajas, porque siempre han estado ahí cuando los necesito. Gracias, esto es solo el principio de algo más grande, siempre más grande.

Al Dr. Alfredo Lepe Oliva, una de las primeras personas en ver ese potencial que existe en mi, en fortalecer mi confianza en las ocasiones en las que se veía mas vulnerable durante mis primeros pasos en el mundo de la medicina, por motivarme a llegar siempre mas lejos. Gracias, donde quiera que esté.

A mis grandes amigos de la universidad. Una vez escuché por ahí: “Hazte siempre de amigos que sean igual o mejores que tú” y ustedes son un claro ejemplo de ello. Estoy orgulloso de lo que hemos logrado pero mas orgulloso estoy de lo que estoy seguro que lograremos.

A todos mis maestros de Veracruz, lugar donde todo esto empezó; residentes (en aquel entonces) y médicos de base que plasmaron en mi los cimientos de la ginecología y obstetricia.

A mi asesor de tesis al Dr. Germán Maytorena que con su muy particular forma de enseñar ha despertado esa curiosidad en el mundo de la oncología, solo espero que esto no termine aquí. Muchas gracias.

Al Dr. Joel Bañuelos quien ha seguido participando en este proyecto de forma desinteresada, quien depositó su confianza en mi para iniciar este trabajo, quien me mostró que existen otros caminos en el universo de la ginecología y de igual forma ha sembrado esa curiosidad por seguirlos recorriendo. Una persona admirable. Gracias.

A todos los médicos de base y jefes de servicio de mi hospital, mi segunda casa, de la Catedral de la Ginecología y Obstetricia, “La Gineco 4”, me gustaría mencionarlos a todos, pero estoy seguro que por errores de impresión algunos no aparecerán y por respeto a todos ellos omito ese paso. Los admiro y los aprecio, muchas gracias.

Al Dr. Martínez Chéquer, Dr. Carranza, Dr. Romero, quienes encabezan el departamento de educación e investigación, son ustedes unos iconos, no se puede hablar de la GINECO 4 sin hacer mención a sus nombres. Advierto que me seguiré quejando hasta el último día como residente de este hospital. Porque tratar con jóvenes no ha de ser fácil, es admirable su tolerancia, sin ustedes nada de esto seria posible. Gracias.

Siempre he dado por hecho que **la felicidad radica en el camino que hay que recorrer para llegar a la meta y no en alcanzar la meta misma**. Proponte metas mas altas, recorrerás caminos mas largos y obtendrás satisfacciones mas duraderas.

GRACIAS

Resumen

Introducción: El sarcoma del estroma endometrial es una entidad rara para la cual no existen guías nacionales de manejo. La literatura menciona el beneficio que existe con la terapia adyuvante a base de radioterapia.

Objetivo: Analizar los resultados de tratamiento del sarcoma del estroma endometrial en la Unidad médica de alta especialidad. HGO4, Luis Castelazo Ayala.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal de pacientes intervenidas quirúrgicamente en el servicio de Oncología con diagnóstico de sarcoma del estroma endometrial (SEE) del 1 de enero del año 2000 al 31 de diciembre del año 2015. Incluye pacientes que tuvieron diagnóstico histopatológico de SEE con cirugía etapificadora. Se excluyeron pacientes sin expediente o expediente incompleto. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. La sobrevida y el periodo libre de enfermedad se analizó aplicando el método de Kaplan-Meier.

Resultados: Se identificaron 34 pacientes con SEE. La mediana de seguimiento fue 36 meses (1 - 216 meses). La supervivencia de pacientes sin tratamiento adyuvante fue del 91.7% y del grupo de cirugía mas radioterapia fue del 71.4% (P= 0.13). La mediana de sobrevida en el SEE de alto grado fue de 8 meses (95% IC 0.08 – 15.9). El periodo libre de enfermedad fue de 24 meses para el grupo de bajo grado y 3.3 meses para el grupo de alto grado (P= <0.001).

Conclusión: La radioterapia no mostró ser un factor que mejore el pronóstico en pacientes con SEE. La terapia hormonal podría ser un campo de estudio prometedor en pacientes con SEE de bajo grado.

Summary

Introduction: Endometrial stromal sarcoma is a rare condition for which there are no national management guidelines. The literature mentions the benefit that exists with adjuvant therapy based on radiotherapy.

Objective: Analyze the results of treatment of endometrial stromal sarcoma in the highly specialized medical unit. HGO4, Luis Ayala Castelazo.

Material and Methods: Retrospective, observational and descriptive study of patients who underwent the oncology department with a diagnosis of endometrial stromal sarcoma (ESS) from 1 January 2000 to 31 December 2015. It includes patients who had histopathological diagnosis of ESS. Patients without or incomplete records were excluded. Descriptive statistical measures of central tendency and dispersion was used. Survival and disease-free period was analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results: 34 patients were identified with SEE. Median follow-up was 36 months (1 - 216 months). The survival of patients without adjuvant treatment was 91.7% and surgery plus radiotherapy group was 71.4% (P = 0.13). The median survival in high-grade ESS was 8 months (95% CI 0.08 - 15.9). The disease-free period was 24 months for the low-grade group and 3.3 months for the high grade (P = <0.001).

Conclusion: Radiation therapy does not showed to be a factor that improves prognosis in patients with ESS. Hormone therapy could be a promising field study in patients with low-grade ESS.

Marco teórico

Introducción

Los tumores malignos del cuerpo uterino son el cuarto cáncer más común en las mujeres que viven en los países desarrollados de todo el mundo¹, en E. U. A. Se proyectan, para 2016, 60050 casos, con una mortalidad de 10470 casos que representa una mortalidad del 4%²

Los sarcomas uterinos son tumores que afectan a 3-7 / 10.000 mujeres en los Estados Unidos y constituyen el 3-7% de las neoplasias uterinas.³ En México las neoplasias del cuerpo uterino en 2006, ocuparon el 2.04%⁴

Los sarcomas del estroma endometrial (SEE) pertenecen al grupo de neoplasias del cuerpo uterino, se componen de células que se asemejan a células del estroma endometrial hiperplásicas o en fase proliferativa.

Son tumores relativamente poco frecuentes, que ocurren con mayor frecuencia en el útero, y de vez en cuando en el ovario y el peritoneo, a menudo asociada con endometriosis.^{5, 6}

El SEE es ahora el segundo sarcoma uterino más común, que comprende 17 a 25% de los sarcomas uterinos⁷. La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio temprano¹, y normalmente son detectados por casualidad en el momento de un legrado uterino diagnóstico, una miomectomía o histerectomía por presunta enfermedad uterina benigna⁸.

Las mujeres con SEE de bajo grado son más jóvenes que las mujeres con otros sarcomas uterinos, con una mediana de edad de entre 45 y 57 años.⁹

Desde la identificación inicial por Norris y Taylor en 1966, la clasificación de estas neoplasias ha evolucionado, sobre todo para los que no entran dentro del

rubro “Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado” (SEEBG). La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente divide estos tumores en 4 subtipos diferentes en función de las características clínicas y patológicas: nódulo estromal endometrial (NE), SEEBG, Sarcoma del estroma endometrial de alto grado (SEEAG), y sarcoma uterino indiferenciado (SUI).¹⁰

El tratamiento óptimo del SEE aún no está bien establecido. El procedimiento quirúrgico estándar incluye una histerectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral, y cirugía radical citorreductora de enfermedad extrauterina. Por otra parte, a pesar de las recomendaciones tradicionales para incluir salpingooforectomía bilateral en el tratamiento quirúrgico primario del SEE, algunos investigadores han defendido la preservación de la función ovárica, particularmente en las mujeres más jóvenes. El papel de la linfadenectomía para-aórtica y pélvica, así como la radioterapia adyuvante, quimioterapia y/o tratamiento hormonal sigue siendo controvertido.¹¹

Clasificación y características histopatológicas

Los sarcomas del estroma endometrial (SEE) se dividieron inicialmente en bajo grado y de alto grado basado en el recuento mitótico, sin embargo, otros estudios han demostrado que la actividad mitótica es irrelevante para su pronóstico. Más tarde, el sistema de clasificación de la OMS en el 2003 eliminó la categoría 'alto grado' y reclasificó estos tumores en 'SEE' (tumores de bajo grado con similitud histológica al endometrio proliferativo) y Sarcoma endometrial indiferenciado (tumores pleomórficos con ninguna semejanza con estroma endometrial). Posteriormente, se ha vuelto cada vez más evidente que

la categoría Sarcoma endometrial indiferenciado es demasiado amplia, que abarca una gama de tumores heterogéneos con diferente comportamiento clínico y evolutivo. El esquema de clasificación de 2014 de la OMS incorpora ahora hallazgos moleculares recientes en la clasificación, dividiendo estos tumores en Nódulo estromal endometrial (NE), Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado (SEEBG), Sarcoma del estroma endometrial de alto grado (SEEAG) y sarcoma uterino indiferenciado (SUI).¹⁰

Etapas del sarcoma uterino

Para asignar una etapa a la enfermedad, se combina la información sobre el tumor, los ganglios linfáticos y cualquier propagación del cáncer. Este proceso se conoce como agrupación por etapas. Las etapas se describen usando números romanos del I al IV.

Etapa I: se encuentra sólo en el útero. No se ha propagado a ganglios linfáticos ni a partes distantes.

- Etapa IA: Sólo se encuentra en el útero y no mide más de 5 centímetros de ancho. No se propagó a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
- Etapa IB: sólo se encuentra en el útero y mide más de 5 centímetros de ancho. No se propagó a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.

Etapa II: Se encuentra fuera del útero, pero no ha crecido por fuera de la pelvis. No se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.

- Etapa IIA: Está creciendo hacia los anexos. No se propagó a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.

- Etapa IIB: Está creciendo hacia los tejidos de la pelvis distintos a los anexos. No se propagó a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.

Etapa III: cualquier caso de los siguientes:

- Etapa IIIA: Crece invadiendo los tejidos del abdomen en un lugar solamente. No se propagó a los ganglios linfáticos cercanos ni a sitios distantes.
- Etapa IIIB: Crece invadiendo los tejidos del abdomen en dos o más lugares. No se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a partes distantes.
- Etapa IIIC: el cáncer en el útero puede ser de cualquier tamaño y puede que haya crecido hacia los tejidos pélvicos y/o abdominales. No se ha propagado a la vejiga ni al recto, pero se extendió a los ganglios linfáticos cercanos al útero (los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos). No se ha propagado a sitios distantes.

Etapa IV: El cáncer se ha propagado hacia la vejiga urinaria o al recto (parte inferior de intestino grueso) y/o hacia órganos distantes, como huesos o pulmones.

- Etapa IVA: Se ha propagado hacia el recto o la vejiga urinaria. Puede que se encuentre también en los ganglios linfáticos, pero no se ha propagado a sitios distantes.
- Etapa IVB: el cáncer en el útero puede ser de cualquier tamaño y puede o no haber crecido hacia los tejidos pélvicos y/o abdominales. El cáncer puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos al útero. El cáncer se ha propagado a órganos que no están próximos al útero, tal como los huesos o los pulmones, ni se ha propagado a ganglios linfáticos distantes, como los que se encuentran en el área de la ingle. ¹²

Nódulo estromal

El NE es un tumor benigno que ocurre generalmente en el grupo de edad premenopáusico, pero tiene un amplio rango de edad (23 a 86 años). Los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos, como sangrado anormal o dolor abdominal o pélvico. Aproximadamente el 10% de los pacientes son asintomáticos, sus tumores se encontraron después de la histerectomía por otra razón.

En el examen macroscópico, el NE es un nódulo bien circunscrito, no encapsulado, de tonalidad amarillo bronceado que varía en tamaño de 1 a 22cm, con una dimensión media de 7 cm. Se encuentra normalmente en el miometrio (submucosa o intramural), pero también puede implicar el endometrio, sobresaliendo en la cavidad uterina como una masa polipoide.^{7, 10}

Microscópicamente, ESN tienen bordes expansivos pero no infiltrantes, que a menudo comprimen el miometrio y endometrio circundante. Son comunes proyecciones focales en forma de dedo pero no deben exceder de 3 en número o de 3 mm de longitud. Los que exceden estas características o que tienen invasión linfática o vascular deben clasificarse como sarcomas del estroma endometrial (SEE). El NE está compuesto por pequeñas células redondas azules que se asemejan endometrio en fase proliferativa. Las células tumorales tienen pequeños, uniformes, redondos u ovalados, núcleos basófilos con cromatina finamente granular, con escaso citoplasma. La actividad mitótica suele ser baja, la mayoría contienen <5 mitosis por 10 HPF. Sin embargo, un mayor número de figuras mitóticas pueden estar presentes y no excluye el diagnóstico. El NE es benigno y es tratado adecuadamente con la escisión completa.¹³

Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado

El SEEBG es más común que el NE, es el segundo tumor mesenquimal maligno más frecuente del útero⁸, y la mayoría se producen en las mujeres premenopáusicas. El cuerpo uterino es la localización más frecuente aunque también puede surgir principalmente en una variedad de lugares extrauterinos tales como ovario, pelvis, cavidad abdominal, vulva y vagina. A menudo se produce en asociación con endometriosis^{10, 13}. Las metástasis en ganglios linfáticos se producen hasta en un 30% de los pacientes.

Macroscópicamente, los SEEBG tienen apariencia de un pólipo amarillo, suave, que puede ser hemorrágico o estar infartado. Por definición, invade miometrio y muestra un patrón de crecimiento infiltrante. Las masas tumorales pueden ser quísticas y formar un aspecto trabeculado en la superficie de corte.

Microscópicamente, el SEEBG y el NE tienen características histológicas casi idénticos, excepto que el SEEBG normalmente implica una infiltración miometrial en forma de lenguetas irregulares a menudo con invasión linfovascular. Las células tumorales son pequeñas, ovales o fusiformes, con baja atipia citológica y actividad mitótica. En raras ocasiones, el NE y el SEE pueden contener glándulas de tipo endometriode, imitando adenocarcinoma endometriode de bajo grado, adenomiosis, o adenosarcoma.¹³

Estos tumores tienen típicamente un crecimiento indolente con una tendencia a la recurrencia tardía. La recurrencia pélvica o abdominal en la enfermedad en estadio I se desarrollan en un tercio y la mitad de los pacientes respectivamente. El pronóstico para los pacientes con SEE de bajo grado se parece más a la de los pacientes con carcinomas de endometrio (60%),

mientras que a los 5 años la tasa de supervivencia general de los pacientes con lesiones de alto grado se reporta en menos del 25%.¹⁴

Sarcoma del estroma endometrial de alto grado.

Uno de los atractivos principales de la clasificación de la OMS 2014 es la reintroducción del SEEAG como una entidad distinta. La identificación del gen de fusión *ywhae-NUTM2A/B* (también conocido como *ywhae-FAM22A/B*) como un evento recurrente en este subconjunto más agresivo de tumores ha proporcionado un apoyo objetivo a la existencia de una subcategoría del SEE que es intermedio entre SEEBG y el SUI. En la actualidad, el término SEEAG se reserva para aquellos sarcomas del estroma raros que muestran la morfología de células redondas e inmunofenotipo característico, y que albergan una *t* (10; 17) (q22; p13). Además, la separación del alto grado con el bajo grado resulta importante, ya que frecuentemente parecen ser clínicamente más agresivos con la enfermedad extrauterina en la presentación inicial. El pronóstico de los casos parecen ser intermedios entre el SEEBG y el SUI. Estos tumores se presentan generalmente como sangrados vaginales anormales similares al SEEBG.

En el examen macroscópico, pueden mostrarse como una masa polipoide presentando un crecimiento extensivo a través de la pared uterina similar al bajo grado, frecuentemente con hemorragia y necrosis. Microscópicamente, el SEEAG muestra un patrón 'de lengüeta' en el miometrio y la invasión linfovascular es típica. La morfología celular, sin embargo, es distintivo y no se ve exactamente igual que las células del estroma endometrial proliferativas. Se caracteriza por una proliferación de células redondas monomórficas en un

patrón vagamente anidado o pseudoglandular. Aproximadamente la mitad de los tumores son bifásicos, en donde el componente de células redondas se mezcla con un componente similar al SEEBG que suele ser fibroso o fibromixioide. Las células redondas son más grandes que las del SEEBG con contorno nuclear ligeramente irregular, cromatina fina uniformemente dispersa y falta de nucléolos prominentes, mientras que el citoplasma puede ser de escasa a moderada en cantidad, impartiendo una apariencia epitelioide. El tumor muestra vasculatura curvilínea delicada que es diferente de las arteriolas espirales en el SEEBG. La actividad mitótica está incrementada y la necrosis es común.¹⁰

La terapia para el SEE con translocaciones YWHAE- FAM22 es la misma que para el de bajo grado: histerectomía, salpingooforectomía bilateral con citoreducción pélvica y peritoneal, además de quimioterapia adyuvante. La identificación de una translocación molecular específica abre la posibilidad de la terapia dirigida en el futuro.¹³

Sarcoma uterino indiferenciado

Los Sarcomas uterinos indiferenciados (SUI) son neoplasias uterinas raras y agresivas, con citología atípica y muy mitóticamente activo que normalmente se origina en el endometrio y, a veces coexiste con SEEBG.¹⁵ Históricamente, muchos tumores denominados actualmente SUI se clasificaron como SEE de alto grado. Los SUI ahora se han clasificado de acuerdo a la última edición de la OMS, aunque todavía es controvertido si el SEE de alto grado son en realidad SUI. Esta categoría comprende un grupo heterogéneo de tumores de alto grado que no cumplen con los criterios morfológicos e inmunohistoquímicos de los sarcomas endometriales. La gran mayoría parece

surgir a través de vías genéticas distintas de las de los SEEBG y SEEAG, demostrando cariotipos complejos pero que carecen de translocaciones específicas.¹⁰

Teniendo en cuenta su comportamiento se sabe que son uno de los tumores uterinos mesenquimales más agresivos, con un 25% de supervivencia a los 5 años.¹⁶

Groseramente, los SUI son tumores relativamente grandes, carnosos que demuestran crecimiento infiltrante y destructor en la pared uterina, por lo general asociados a extensa necrosis y / o hemorragia.^{10, 17}

Estos sarcomas se componen característicamente de células con grave pleomorfismo nuclear, alta actividad mitótica (10 mitosis por 10 campos de alta potencia), extensa invasión del miometrio, necrosis y la falta de diferenciación específica. La invasión del espacio linfoscular es común. Se caracteriza típicamente por una disposición al azar de los vasos sanguíneos de tamaño variable, en lugar de la proliferación uniforme de los vasos sanguíneos observados en el SEEBG.¹⁵ Los SUI se diagnostican por exclusión después de descartar otros tumores de útero con componente sarcomatoso.⁵

Etiología y factores de riesgo

El origen y la biología de los sarcomas del estroma endometrial es poco conocido. La patogénesis exacta no se conoce, pero la exposición a tamoxifeno, estrógenos sin oposición, y condiciones como la enfermedad poliquística del ovario están implicados.¹⁵

Los SEEBG afectan principalmente a las mujeres antes de los 50 años y los factores de riesgo más comunes son los mismos que para el adenocarcinoma

de endometrio, como la obesidad, la hipertensión y la diabetes. Por encima de todo, la obesidad parece ser un factor de mal pronóstico, ya que complica la cirugía, representa una contraindicación para el uso de progestinas y contribuye a la progresión del tumor debido al hiperestrogenismo.¹⁸

Recientemente una translocación específica t(7; 17) (p15; q21) ha sido descrita en la mayoría de los sarcomas del estroma. Estos tumores son diploides con una baja fracción de la fase S.¹⁹

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La presentación clínica habitual del SEE es el sangrado uterino anormal que se produce en aproximadamente el 90% de mujeres y 70% de los casos pueden mostrar aumento de volumen uterino. Puede presentarse de forma asintomática en un 25% de las pacientes. A pesar de que la masa principal del tumor es casi siempre intramiometrial, gran mayoría de los SEE involucran el endometrio y puede ser útil un legrado uterino en el diagnóstico preoperatorio. Debido a la gran similitud del SEE con el endometrio normal, puede ser imposible de diagnosticar con certeza sobre fragmentos extraídos de un legrado y el diagnóstico definitivo se puede hacer sólo en una pieza de histerectomía.¹⁹ En las biopsias endometriales, la identificación de fragmentos de estroma aglandular ≥ 5 mm de tamaño debe aumentar la sospecha de un sarcoma del estroma endometrial subyacente de algún tipo, con la advertencia de que la distinción entre un nódulo estromal y el SEEBG puede ser imposible con dichos especímenes.¹⁰

Para el caso del sarcoma uterino indiferenciado la presentación clínica más común es una masa pélvica y sangrado vaginal anormal. Una proporción

significativa de pacientes (> 60%) ya se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad para el momento del diagnóstico, principalmente con propagación extrauterina del tumor a la parte superior del abdomen, ganglios linfáticos pélvicos, o lugares distantes como los pulmones.²⁰

Tratamiento: Generalidades

La cirugía es el tratamiento de elección para la terapia inicial. Una histerectomía total se considera el tratamiento estándar. El papel de la disección de los ganglios linfáticos y salpingooforectomía sigue siendo controvertido. La velocidad de metástasis en los ganglios linfáticos en este tumor se ha informado que varía de 6 a 30% en series retrospectivas. Sin embargo, el significado pronóstico de la metástasis en los ganglios linfáticos no ha sido claramente definida. También existe controversia con respecto a la salpingooforectomía en el tratamiento del SEE ya que muchas pacientes son pre menopáusicas al momento del diagnóstico. La salpingooforectomía se ha asociado con una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia, pero no la supervivencia general, en algunas series publicadas^{1, 8, 11}. Aunque la radioterapia y la quimioterapia son considerados como tratamientos adyuvantes, pocos datos se ha informado sobre su eficacia.^{5, 21}

Casi todos los SEE muestran receptores para estrógeno y progesterona, lo que hace que estos tumores sensibles a dichas hormonas. Por lo que el desarrollo y/o las recurrencias pueden ser inducidas por la terapia de reemplazo hormonal, mientras que las progestinas, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y los inhibidores de aromatasa inhiben el crecimiento del tumor.^{6, 15}

Para el caso de los SUI son un tema huérfano en la literatura. Sólo una serie ha informado de más de 13 casos y el resto de los casos aislados se describen generalmente como informes de casos. Teniendo en cuenta su baja incidencia y también debido a los cambios en la clasificación de la OMS, es muy difícil llegar a conclusiones en cuanto al mejor tratamiento.⁵

Rol de la ooforectomía en el sarcoma del estroma endometrial:

La literatura reporta que la preservación de ovarios se asocia con una mayor tasa de recurrencia y una sobrevida libre de recurrencia más cortos en el SEE. Los SEE muestran una mayor afinidad hacia los receptores de estrógeno y progesterona en comparación con otros sarcomas uterinos. Sabiendo la sensibilidad hormonal del SEE y el riesgo de recurrencia, el tratamiento consiste, en gran parte, de la realización de la salpingooforectomía bilateral (SOB).^{13, 22, 23} En un estudio realizado por Aera Yoon en 2014 confirma que la SOB debe ser considerada como un tratamiento quirúrgico primario para mejorar la sobrevida libre de recurrencia. Sin embargo, coincidiendo con otros estudios, la SOB no tiene efecto en la sobrevida global.²²

En otro estudio realizado por Lisa A. Dos Santos, reporta que 11 (13%) de 87 pacientes presentaron metástasis en anexos. Todos estos pacientes tenían tumores macroscópicamente visibles, así como enfermedad extrauterina. Además, 10/11 pacientes (91%) con metástasis a los anexos tenían invasión miometrial profunda y 10/11 (91%) tenía invasión linfovascular. No se detectaron metástasis anexiales ocultas en pacientes con anexos de apariencia normal. En éste estudio la presencia de enfermedad extrauterina y mioinvasión

profunda se correlacionó significativamente con la presencia de metástasis anexiales. Entre los pacientes con enfermedad extrauterina, la presencia de metástasis anexial no afectó la sobrevida global, sin embargo no fue estadísticamente significativo.¹

La tasa de metástasis a los anexos en el sarcoma del estroma endometrial parece ser insignificante en ausencia de enfermedad macroscópica y/o de tumor extrauterino. Sin embargo, puede haber un papel para salpingooforectomía sobre todo en lo que respecta al manejo hormonal del sarcoma del estroma endometrial. Algunas series retrospectivas han informado un aumento en la tasa de recurrencia en pacientes con retención de ovarios. Varios otros han sugerido que la salpingooforectomía bilateral puede no ofrecer beneficio en la enfermedad en etapa temprana antes de la menopausia. Estos resultados sugieren que la decisión de realizar SOB como tratamiento quirúrgico inicial debe ser cuidadosamente tomada de forma individualizada.^{1,6}

Rol de la linfadenectomía

El papel de la linfadenectomía en el cáncer de útero se ha debatido ampliamente. Dos ensayos aleatorios sobre el papel de la linfadenectomía en el cáncer de endometrio en estadio temprano mostraron que la linfadenectomía pélvica de rutina mejora la estadificación quirúrgica, pero no muestran ningún beneficio en cuanto a la supervivencia. Por lo tanto, la linfadenectomía de rutina podría no ser recomendada en el tratamiento del cáncer de endometrio en estadio temprano.

En el caso de los sarcomas uterinos, las evaluaciones precisas de la participación de la metástasis ganglionar y de la función terapéutica de la linfadenectomía son extremadamente problemáticas debido a la rareza y diagnóstico inesperado de gran parte de los casos. El estudio del Gynecologic Oncology Group encontró una incidencia global de metástasis nodales de 3,5% en etapa I y II de leiomiomas. Resultados similares son reportados por Goff et al, lo que muestra que la linfadenectomía no está indicada.

Por otra parte, otros estudios han reportado incidencias del 33% y 45% en cohortes pequeñas con sarcomas de bajo grado.²⁴

Por otra parte, el impacto de la linfadenectomía en el pronóstico de los pacientes se ha evaluado con el análisis de supervivencia basado en la base de datos de una sola institución o en base a la base de datos proporcionada por Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. Todos estos análisis no mostraron un beneficio cuando hubo una comparación entre las mujeres que se sometieron a linfadenectomía y los que no lo hicieron en bajo grado y de alto grado en el SEE.²⁵

Impacto de la terapia adyuvante en el SEE

El sarcoma del estroma endometrial se caracteriza por una evolución indolente y su sensibilidad hormonal. El SEE a menudo expresa un alto nivel de receptores de estrógeno y / o progesterona y se ha reportado su respuesta al tratamiento hormonal.

Malouf et al. (2010) en un estudio donde valoran el impacto de la terapia

adyuvante en el manejo de pacientes con SEE en estadios tempranos reportaron que de 23 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante presento recurrencia alguna, en comparación con 31 pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante 13 de este grupo presento recurrencia. ²⁶

Amant et al. (2007). Reporto que entre los estadios III - IV mujeres que reciben tratamiento hormonal adyuvante y las que no, 1 de cada 5 (20%) y 3 de cada 4 (75%) presentaron recurrencia, respectivamente. Para las etapas III - IV, la supervivencia se observó en 4 de cada 5 (80%) y 2 de cada 4 (50%), respectivamente.

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una recurrencia inferior y números de supervivencia más altos para las mujeres con estadios III-IV que recibieron tratamiento hormonal adyuvante que para las mujeres con estadios III-IV sin tratamiento adyuvante. Las mujeres con estadio I que no recibieron tratamiento hormonal adyuvante tuvieron una tasa de recurrencia comparables cuando se compararon con estadios III - IV que han recibido tratamiento hormonal adyuvante. La recurrencia y supervivencia fueron peores entre las mujeres con estadio I que no tomaron hormonas al momento del diagnóstico.⁶

Factores de mal pronóstico

Behtash et al (2010) y Malouf et al (2010). Coinciden que los principales factores de mal pronóstico es la presencia de una invasión al miometrio mayor al 50%, una edad menor de 45 años y la presencia de invasión linfovascular. ^{15,}

Planteamiento del problema

El sarcoma del estroma endometrial es una neoplasia poco frecuente dentro de las neoplasias ginecológicas, esta circunstancia ha dificultado la existencia de una guía de práctica clínica nacional que aborde el estudio y tratamiento de esta neoplasia con un criterio homogeneizado. Por lo anterior los resultados en cuanto a control de la enfermedad y sobrevida son disímiles en el territorio nacional.

Justificación

Debido a la poca frecuencia del sarcoma del estroma endometrial, su abordaje terapéutico es disímbo, como consecuencia, los resultados de tratamiento son diferentes tanto a nivel nacional como internacional. Es fundamental y trascendente saber cuales son los resultados con las alternativas terapéuticas que hemos ofrecido en nuestro hospital, para, con base en ello, poder proponer a nivel nacional la mejor opción terapéutica que tenga repercusión en los resultados oncológicos de las pacientes afectadas de esta enfermedad.

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

1. Analizar los resultados de tratamiento del sarcoma del estroma endometrial en la Unidad médica de alta especialidad. HGO4, "Luis Castelazo Ayala".

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar los resultados obtenidos, en cuanto a periodo libre de enfermedad y sobrevida, de las pacientes tratadas con cirugía únicamente.
2. Determinar los resultados obtenidos con las diferentes modalidades terapéuticas
3. Determinar los resultados con la terapia combinada
4. Determinar los resultados que se obtuvieron de acuerdo a la etapa de la enfermedad
5. Identificar los factores histológicos que tuvieron implicación en los resultados de tratamiento

Hipótesis

El tratamiento combinado, de cirugía y radioterapia, da mejores resultados en cuanto a periodo libre de enfermedad y sobrevida en las pacientes con **Sarcoma del estroma endometrial** que las tratadas solo con cirugía

Hipótesis nula

El tratamiento combinado en las pacientes con sarcoma del estroma endometrial NO da mejores resultados que las tratadas solo con cirugía

Material y métodos

Universo de trabajo

Se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia “Dr. Luis Castelazo Ayala”, servicio de Oncología Ginecológica, localizado en la Ciudad de México. Avenida Río Magdalena número 289. Colonia Tizapan San Ángel. Delegación Álvaro Obregón. C.P. 01090. Ciudad de México. Teléfono 55506422.

Características del estudio:

Por el tipo de maniobra	Observacional
Por la medición del fenómeno en el tiempo	Transversal
Por la forma de recolección	Retrospectivo
Por la dirección del análisis	Descriptivo y analítico

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional descriptivo, transversal de pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente en el servicio de Oncología Ginecológica de la Unidad Médica de Alta especialidad HGO 4 “Luis Castelazo Ayala”. IMSS. Ciudad de México y que tuvieron diagnóstico histopatológico de Sarcoma del estroma endometrial entre 1 de enero del año 2000 y 31 de diciembre del año 2015.

Se tomaron los casos de la base de datos del servicio, se buscaron los expedientes en el archivo clínico y se vaciaron las variables a una base de datos electrónica.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Pacientes que tengan diagnóstico histopatológico de sarcoma del estroma endometrial a los que se les haya realizado cirugía etapificadora.

Criterios de exclusión

Pacientes sin expediente o expediente incompleto.

Técnica de muestreo

No probabilístico, por casos consecutivos en el periodo de tiempo establecido.

Cálculo del tamaño de muestra

No se requirió por la naturaleza del estudio así como por la técnica de muestreo (casos consecutivos)

VARIABLES:

1. Edad
2. IMC
3. Menarca
4. Menopausia
5. Clasificación histológica
6. Metástasis ganglionares
7. Metástasis ováricas
8. Etapa quirúrgica

Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años cumplidos por la paciente	Años	Numérica	Cuantitativa
Índice de masa corporal	Medida que asocia el peso de una persona con su talla o estatura	Se calcula obteniendo el peso (en kg) entre la talla (en mts) al cuadrado.	Número	Numérica	Cuantitativa
Menarca	Día en el cual se produce el primer episodio de sangrado vaginal de origen menstrual	Obtenido del expediente clínico referida previamente por la paciente como el año de inicio del primer episodio de sangrado menstrual	Año	Numérica	Cuantitativa
Menopausia	Desaparición de la ovulación y por tanto de la menstruación y de la capacidad de reproducción de la mujer	Obtenido del expediente clínico referida previamente por la paciente como el año del último episodio de sangrado menstrual	Año	Numérica	Cuantitativa
Clasificación histológico	División del sarcoma estipulada por la OMS en el año 2014 en base a características histopatológicas y hallazgos moleculares.	Determinada por el reporte de patología presente en el expediente en base a las características histológicas estipuladas por la organización mundial de la salud.	Nódulo estromal/SEE bajo grado/SEE de alto grado/Sarcoma indiferenciado.	Nominal	Cualitativa
Metástasis ganglionar	Reproducción o extensión de la enfermedad o del tumor hacia ganglios linfáticos	Obtenido del reporte histopatológico del expediente como el número de ganglios positivos a la presencia de tumor micro o macroscópico	Número	Numérica	Cuantitativo

Metástasis ovárica	Reproducción o extensión de la enfermedad o del tumor hacia 1 o ambos ovarios	Plasmada en el resultado de patología como presencia o ausencia de tumor en 1 o ambos ovarios	Presente/ausente	Cualitativa	Dicotómica
Etapa quirúrgica	Proceso de análisis de la información sobre un tumor para determinar cuánto se ha propagado el cáncer en función del análisis del tejido extraído durante una cirugía.	Recopilada del reporte de patología, posterior al evento quirúrgico en base a la propagación del cáncer por medio del análisis del tejido extraído.	Etapa IA Etapa IB Etapa IIA Etapa IIB Etapa IIIA Etapa IIIB Etapa IIIC Etapa IVA Etapa IVB	Nominal	Cualitativa

Recursos humanos

-Médico adscrito al servicio de Oncología Ginecológica de la unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

-Médico residente de Ginecología y Obstetricia del 4to año de la especialidad, adscrito a la misma unidad.

Recursos materiales

1. Base de datos del Servicio de Oncología ginecológica de la unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.
2. Expedientes del archivo clínico.
3. Hoja electrónica de captura de datos.
4. Equipo de cómputo propiedad del investigador.

Financiamiento

Por el tipo de estudio, no se requirió financiamiento externo ni recursos financieros del hospital.

Análisis de datos

Los datos recopilados fueron anotados en una hoja electrónica de recolección de información diseñada para fines de este estudio en el programa SPSS v.22. Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, moda, desviaciones estándar y porcentajes; todo esto para las características demográficas del paciente, histopatológicas del tumor y metástasis de ganglios. La sobrevida y el periodo libre de enfermedad se analizaron aplicando el método de Kaplan-Meier y prueba de Long-rank.

Aspectos Éticos

El presente estudio cumple con los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial; enmendada por la 59^o Asamblea general, Seúl, Corea en octubre 2008; así como lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud y en base a lo descrito en los artículos número 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 de este reglamento, la presente investigación se considera como “investigación sin riesgo” para las pacientes. Cumpliendo además con los procedimientos que rigen dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS

Resultados

Se diagnosticaron por estudio definitivo de patología 34 pacientes con algún tipo de sarcoma del estroma endometrial, de los cuales 21 pacientes fueron diagnosticados con SEE de bajo grado, 11 pacientes con SEE de alto grado, una paciente con sarcoma indiferenciado y una paciente con diagnóstico de nódulo estromal. Se excluyó a la paciente con diagnóstico de nódulo estromal por tratarse de una entidad benigna por lo que el universo del estudio está conformado por 33 pacientes.

La mediana de seguimiento fue de 36 meses (rango de 1 hasta 216 meses). La edad media de presentación en general fue de 48.8 años (DE 9.4), para el SEE de alto grado la edad promedio fue de 55.7 (43 – 75) y para el SEE de bajo grado fue de 45.1 años (36 – 67)(P = 0.034)

El IMC promedio de las pacientes fue de 28, no hubo diferencia significativa en los índices de masa corporal para el grupo de sarcoma de alto grado y el de bajo grado (28 vs 28.4 respectivamente)(P= 0.661)

La edad promedio de menarca en el grupo general fue de 12.7 años, 14 años para las pacientes con diagnóstico de sarcoma del estroma endometrial de alto grado y 12 años para las pacientes con diagnóstico de SEE de bajo grado (P= 0.64). La media de la edad de presentación de la menopausia en ambos grupos fue de 44.9 años. (47 años para el grupo de SEE de alto grado y 41.1 años para el grupo de SEE de bajo grado)(P= 0.65).

PRINCIPALES VARIABLES ESTUDIADAS					
Variable	Tipo histológico	Número	Media	Desviación estándar	Significancia
Edad	Bajo grado	21	45.1	6.53	P= 0.03
	Alto grado	11	55.7	10.8	
IMC	Bajo grado	21	28.42	4.6	P= 0.66
	Alto grado	11	28.09	5.7	
Menarca	Bajo grado	21	12	1.97	P=0.64
	Alto grado	11	14	1.70	
Menopausia	Bajo grado	21	43.6	4.7	P= 0.65
	Alto grado	11	47	3.4	

Tabla 1. Media de las principales variables estudiadas.

Referente a la etapa quirúrgica al momento del diagnóstico, 63.6% de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio I, ninguna paciente fue diagnosticada en estadio II, 27% diagnosticado en estadio III y 9% en estadio IV.

Estadio al momento del diagnóstico	Número	Porcentaje %
I	21	63.3
II	0	0
III	9	27
IV	3	9

Tabla 2. Porcentaje de diagnóstico por estadios

Hubo 12 pacientes que se manejaron únicamente con cirugía, 20 pacientes manejadas con cirugía mas radioterapia y una sola paciente con cirugía, radioterapia y quimioterapia. La presencia de necrosis, invasión miometrial de mas el 50% o la presencia de infiltración linfovascular, fueron los factores que determinaron dar o no tratamiento adyuvante a las pacientes con Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado.

Histología/tratamiento	No.	de	(%)
	recurrencias		
SEE bajo grado.	21	3	14.3
1. Cirugía	10	0	
2. Cirugía/Radioterapia	10	2	
3. Radioterapia/quimioterapia	1	1	
SEE alto grado	11	3	27.3
1. Cirugía	2	0	
2. Cirugía/Radioterapia	9	3	

Tabla 3. Número de recurrencias de acuerdo a tratamiento administrado y estadio.

En total 6 pacientes presentaron recurrencia, 50% de ellas fueron metástasis pulmonares, todas con manejo adyuvante a base de radioterapia de forma inicial. El porcentaje de recurrencias fue mayor para el grupo diagnosticado como sarcoma de alto grado (27.3%) en comparación con el grupo de bajo grado (14.3%).

El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta la presentación de la recurrencia fue de 13.6 meses para ambos grupos. Se encontró un periodo libre de enfermedad promedio de 24 meses para el grupo de bajo grado y uno de 3.3 meses para el grupo de alto grado ($P = < 0.001$)

No.	Histología	Etapas quirúrgica	Periodo libre de enfermedad (meses)	Tratamiento
1	SEE bajo grado	IC	24	Rt + Qt
2	SEE bajo grado	IIIA	24	Rt
3	SEE bajo grado	IIIA	24	Rt
4	SEE alto grado	IVB	3	Rt
5	SEE alto grado	IIIC	3	Rt
6	SEE alto grado	IIIA	4	Rt

Tabla 4. Periodo libre de enfermedad y tratamiento recibido en cada una de las recurrencias.

Cinco de las seis recurrencias se presentaron en etapas quirúrgicas tardías (83.3% a partir de la etapa III) y una sola se presentó en estadio IC. En este caso el manejo de la recurrencia fue quirúrgico y tuvo un seguimiento de 216 meses presentando actividad tumoral posterior a este periodo de tiempo.

De las 33 pacientes, hubo siete decesos de los cuales seis se presentaron en el SEE de alto grado (85%) y uno en el SEE de bajo grado. Se utilizó el método de Kaplan-Meier y Log-rank para hacer el cálculo de supervivencia de acuerdo al tratamiento adyuvante utilizado, realizando un corte a 50 meses se encontró una supervivencia global del 78%, las pacientes que únicamente se intervinieron quirúrgicamente sin recibir tratamiento adyuvante tuvieron una supervivencia del 91.7%, las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente y aparte recibieron radioterapia tuvieron una supervivencia del 71.4% (P= 0.13). La media de la supervivencia global para ambos grupos fue de 172 meses (95% IC 138 – 206).

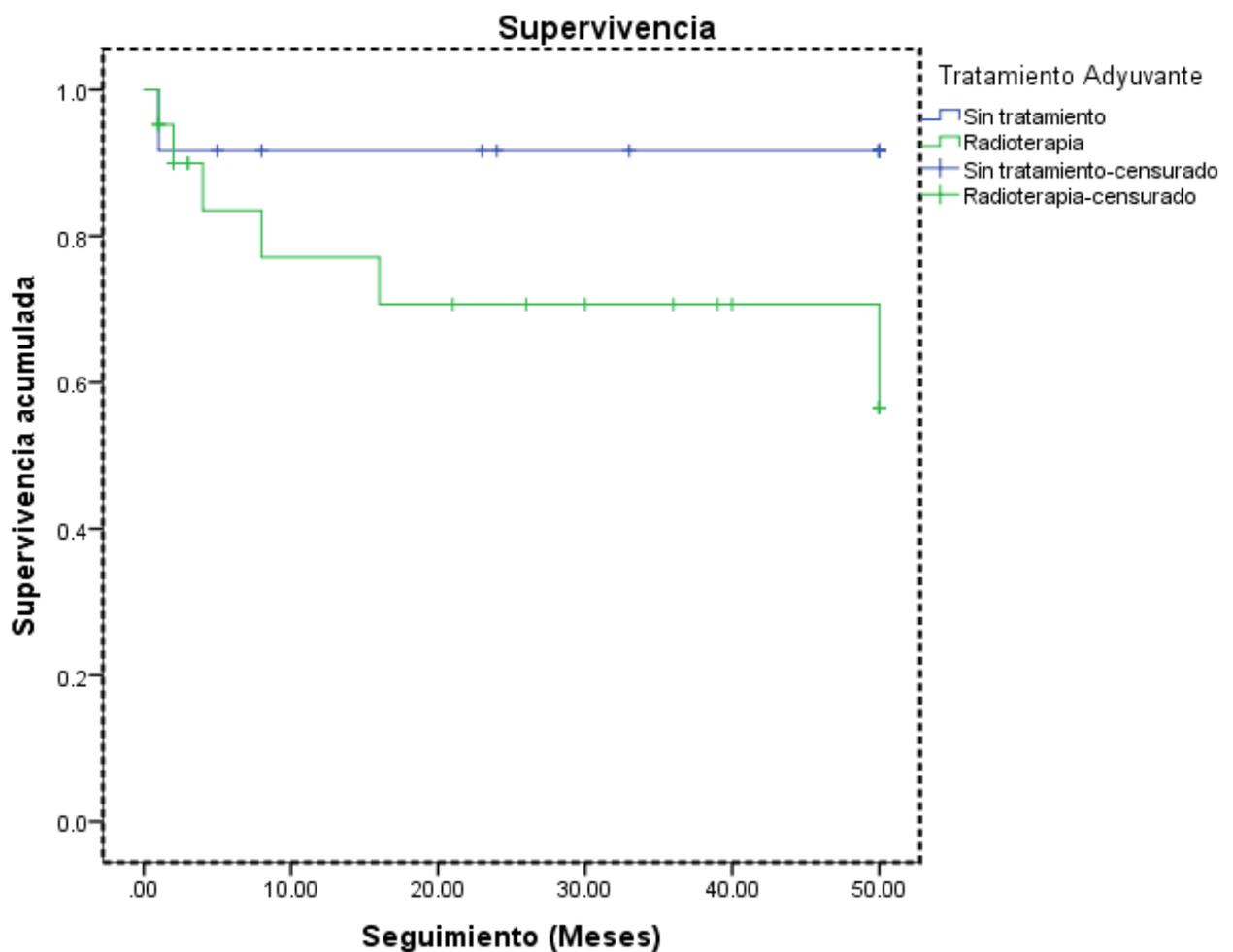
SUPERVIVENCIA				
Tratamiento Adyuvante	N total	Decesos	Censurado	
			N	Porcentaje
Sin adyuvancia	12	1	11	91.7%
Radioterapia	21	6	15	71.4%
Global	33	7	26	78.8%

Tabla 5. Supervivencia en meses de acuerdo al tratamiento adyuvante.

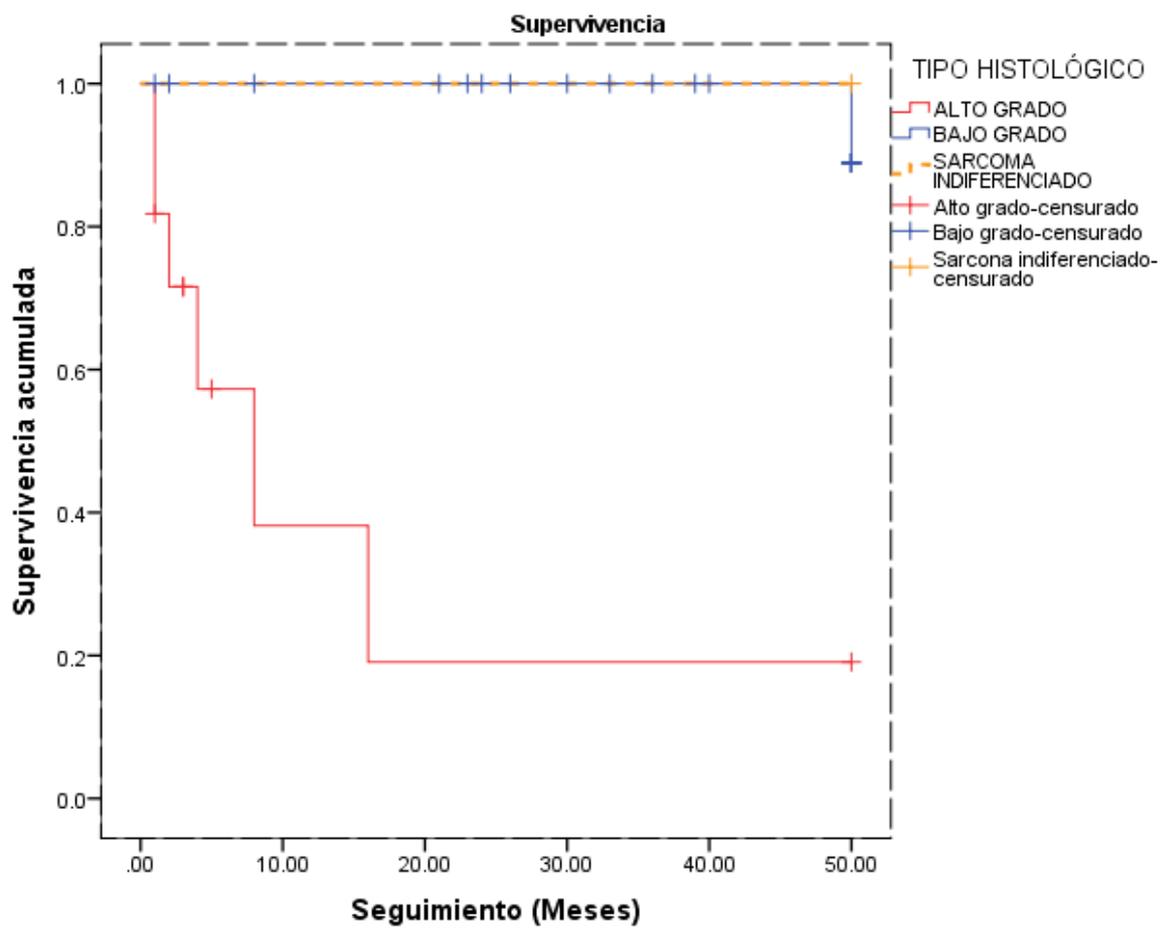
La supervivencia para el grupo de pacientes de SEE de alto grado fue de 45.5% y para el grupo de bajo grado fue del 95.2% (P= <0.001). La única paciente que presentó deceso en el SEE de bajo grado tuvo una supervivencia de 216 meses. La mediana de supervivencia en el SEE de alto grado fue de 8 meses (95% IC 0.08 – 15.9).

Sobrevida según el tipo histológico				
Tipo histológico	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Alto grado	11	6	5	45.5%
Bajo grado	21	1	20	95.2%
Sarcoma indiferenciado	1	0	1	100.0%
Global	33	7	26	78.8%

Tabla 6. Sobrevida de acuerdo al grado histológico.



Gráfica 1. Gráfica de supervivencia entre pacientes manejados sólo con cirugía vs cirugía mas radioterapia.



Gráfica 2. Grafica de supervivencia de acuerdo al grado histológico.

Discusión

Los sarcomas del estroma endometrial representan del 6 al 20% de todos los sarcomas uterinos. En México, las neoplasias del cuerpo uterino ocupan poco mas del 2%; por lo que podemos inferir la rareza de este tipo de tumores.

Dada su exigua naturaleza no existen guías o protocolos para su adecuado manejo, el cual ha sido basado en criterios de tumores similares o en las pocas series reportadas en la literatura, la gran mayoría limitadas a un corto número de pacientes. Por lo anterior, existe una necesidad por parte de los centros que tratan éste tipo de entidades de informar los datos retrospectivos sobre su diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante y el resultado de los pacientes con esta enfermedad. Apoyando lo anterior, el presente estudio analizó la experiencia durante un periodo de 15 años en el servicio de oncología ginecológica de este hospital en relación al sarcoma del estroma endometrial.

El beneficio de la terapia adyuvante en éste tipo de tumores está, como ya se mencionó anteriormente en discusión. En éste estudio de 33 pacientes, 20 fueron manejados con radioterapia, 12 sin terapia adyuvante y una sola paciente con radioterapia y quimioterapia como terapia adyuvante. Los porcentajes de sobrevida no fueron los esperado, pues las pacientes que recibieron terapia adyuvante presentaron un porcentaje de sobrevida menor (71.4%) al comparado con el otro grupo de pacientes que no la recibió (91.7%), esto es contradictorio con otros estudios reportados en la literatura. Salazar et al. recomienda un tratamiento combinado de cirugía más radioterapia, informando con esto mejores tasas de supervivencia a 5 años para pacientes

en estadio I con SEE tratados por cirugía más radiación en comparación con los pacientes tratados con cirugía sola (88% vs. 47%, respectivamente). En pacientes con estadios más avanzados, también reportaron una mejor tasa de supervivencia a 5 años (33%) en los pacientes tratados con cirugía y radiación que en los pacientes tratados con cirugía sola (0%).²⁷

En otro estudio realizado por Nola et al. se reportó recurrencia en 9 de cada 20 (45%) pacientes con SEE tratados con cirugía y radioterapia, y en 4 de cada 6 (67%) en los pacientes tratados con SEE mediante cirugía sola.²⁸ El Instituto Nacional del Cáncer recomienda radioterapia pélvica adyuvante después de la cirugía para las etapas I-III de sarcomas uterinos. Sin embargo, para el estadio IV, no se recomienda específicamente la terapia con radiación, pero se sugiere la quimioterapia sistémica. La Red Nacional Integral del Cáncer recomienda la radioterapia para todos los tipos de sarcomas uterinos resecados quirúrgicamente en etapas I y II, a excepción de los pacientes con bajo grado de SEE. En otro estudio realizado por Valduvico et al demuestra que la tasa de control local de los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante fue mayor que la de los pacientes que no lo hicieron (88,9% vs. 50%).

La discrepancia de los resultados de este estudio en relación a lo reportado en la literatura puede ser explicada debido a que casi la totalidad de los pacientes con sarcoma de alto grado recibieron tratamiento adyuvante, gran parte de ellos además en estadios tardíos (III o más), y sólo la mitad de las pacientes con SEE de bajo grado no lo recibieron. Siendo este último un tumor de mejor pronóstico la balanza se inclina a una “aparente” baja respuesta del tumor a la radioterapia que en realidad puede ser explicada por la misma naturaleza del

grado y el estadio del sarcoma de alto grado y no del tratamiento adyuvante.

Del total de las pacientes que presentaron algún tipo de recurrencia y/o metástasis (6 pacientes) 50% fue a nivel pulmonar, este dato coincide con lo reportado en la literatura. Nakayama et al. reportan una serie de 5 pacientes con sarcoma del estroma endometrial metastásico en donde todos ellos presentaron metástasis pulmonares, otros sitios menos frecuentes fueron vagina y vejiga así como otros sitios de la pelvis.

En México la edad promedio de presentación de la menopausia es de 47.6 años.³⁰ En éste estudio poco mas del 80% de las pacientes con diagnóstico de sarcoma del estroma endometrial de bajo grado se encontraban en edad pre menopáusica al momento del diagnóstico, comparado con el 27% de las pacientes en las que se presentó un sarcoma de alto grado antes de los 47.6 años. Gran parte de la literatura descrita hace referencia a la participación hormonal, sobre todo de los estrógenos, hacia este tipo de neoplasias sin embargo en gran parte de ellas se generaliza no haciendo diferencia entre el bajo grado y el alto grado. Apoyando la ultima clasificación de la OMS del 2014 referente al sarcoma del estroma endometrial en la que define nuevamente al sarcoma de bajo grado y de alto grado como dos entidades diferentes, éste estudio mostró una presentación predominantemente pre menopáusica para el sarcoma de bajo grado. Dahhar et al, reportó una respuesta objetiva del 82% en pacientes con terapia hormonal como terapia adyuvante.³¹ En la serie publicada por Nakayama se reporta un beneficio de la terapia hormonal así como extensión de las supervivencias en los 5 pacientes que conforman la serie.²⁸ Sin embargo éstas como la mayoría de las series están limitadas por el

escaso número de pacientes que las conforman. La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en sus guías del 2016 sugiere el uso de manejo hormonal a base de acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, inhibidores de aromatasa o análogos de GnRH para el sarcoma del estroma endometrial de bajo grado en cualquiera de sus estadios, no proponiendo ningún tipo de hormonoterapia para el sarcoma de alto grado, apoyando así lo comentado anteriormente.

Conclusiones

En éste estudio la terapia adyuvante con radiación no mostró ser mejor que el manejo sólo con cirugía. Esto puede ser consecuencia del poco número de pacientes que conforman el estudio así como la imposibilidad de compararlos con un grupo control de forma equitativa.

La terapia hormonal pudiera ser un campo prometedor de estudio para las pacientes con sarcoma del estroma endometrial de bajo grado.

Referencias

1. Santos LAD, Garg K, Diaz JP, Soslow RA, Hensley ML, Alektiar KM, et al. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):319–22.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
3. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst.* 1986; 76:399 – 402.
4. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría de salud. 2011.
5. Ríos I, Rovirosa Á, Morales J, Gonzalez-Farre B, Arenas M, Ordi J, et al. Undifferentiated uterine sarcoma: a rare, not well known and aggressive disease: report of 13 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):993–7.
6. Amant F, Knifj AD, Calster BV, Leunen K, Neven P, Berteloot P, et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer.* 2007;97(9):1194–9.
7. Abeler VM, Røyne 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.
8. Nam EJ, Kim JW, Lee DW, Jang SY, Hong JW, Kim YT, et al. Endometrial Stromal Sarcomas: A Retrospective Analysis of 28 Patients, Single Center Experience for 20 Years. *Cancer Res Treat.* 2008;40(1):6.
9. Zemlyak A, Hwang S, Chalas E, Pameijer CRJ. Primary Extrauterine Endometrial Stromal Cell Sarcoma: A Case and Review. *J Gastrointest Canc.* 2008;39(1-4):104–6.
10. Ali RH, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol.* 2015;68(5):325–32.
11. Kwon Y-S, Kim D-Y, Lim K-T. Endometrial Stromal Sarcomas: A clinico-pathological analysis of 27 patients. *Pak J Med Sci.* 2012Jan;29(1).
12. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2016.* Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.

13. Chan JK, Kawar NM, Shin JY, Osann K, Chen L-M, Powell CB, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2008;99(8):1210–5.
14. Garg G, Shah J, Toy E, Bryant C, Kumar S, Morris R. Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: Does the new staging system predict survival? *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):8–13.
15. Behtash N, Akhavan S, Modares M, Mousavi A, Ghaemmaghami F, Moradi M. Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma of Uterine: Review of 17 Cases. *Acta Med Iran*. 2011; 49(9).
16. D'angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):131–9.
17. Conklin CMJ, Longacre TA. Endometrial Stromal Tumors. *Adv In Anat Pathol*. 2014;21(6):383–93.
18. Landréat V, Paillocher N, Catala L, Foucher F, Descamps P, Levêque J. Low-grade Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus: Review of 10 cases. *Anticancer Res*. 2008; 28: 2869 – 2874.
19. Puliyath G, Nair MK. Endometrial stromal sarcoma: A review of the literatura. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012; 33(1): 1 – 6.
20. Leath CA, Huh WK, Hyde J, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):630 – 634.
21. Oncoguía SEGO: Sarcomas uterinos. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
22. Yoon A, Bae D, Kim B, Lee J, Lee Y, Choi C. Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: A multicenter review of 114 cases. *Gynecol Oncol*. 2014;133:126–7.
23. Yamazaki H, Todo Y, Mitsube K, Hareyama H, Shimada C, Kato H, et al. Long-term survival of patients with recurrent endometrial stromal sarcoma: a multicenter, observational study. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(3):214.
24. Reich O, Regauer S, Winter R. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol*. 2005;97(3):982.
25. Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T, Buda A, Giuliani D, Ceppi L. Lymphadenectomy in

- Uterine Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma . An Analysis of 19 Cases and a Literature Review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(8).
26. Malouf GG, Duclos J, Rey A, Duvillard P, Lazar V, Haie-Meder C, et al. Impact of adjuvant treatment modalities on the management of patients with stages I-II endometrial stromal sarcoma. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2102 – 6.
 27. Salazar OM, Bonfiglio TA, Pattern SF et al. Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer.* 1978; 42:1152 – 1160.
 28. Nola M, Babic D, Ilic J et al. Prognostic parameters for survival of patients with malignant mesenchymal tumors of the uterus. *Cancer.* 1996; 78:2543 – 2550.
 29. Nakayama K, Ishikawa M, Nagai Y, Yaegashi N, Aoki Y, Miyazaki K. Prolonged long-term survival of low-grade endometrial stromal sarcoma patients with lung metastasis following treatment with medroxyprogesterone acetate. *Int J Clin Oncol* 2010; 15:179 – 183.
 30. Blümel JE, Hernández JA, Motta E. Age at menopause in Latin America. *Menopause.* 2006; 13:706 - 12.
 31. Dahhan T, Fons G, Buist MR, Ten Kate FJ, Van der Velden J. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 144(1):80 – 84.

Anexo I

Resultados de tratamiento del sarcoma del estroma endometrial en la Unidad medica de alta especialidad. HGO4, Luis Castelazo Ayala

Instrumento de recolección de datos.

No. de registro asignado (para fines del protocolo): _____

Nombre: _____ Afiliación: _____

Edad: _____ Índice de masa corporal: _____ Menarca: _____

Menopausia: _____ Gestas: _____ Partos: _____ Abortos: _____

Inicio de vida sexual: _____ Parejas sexuales: _____

Familiar con cáncer: SI/NO. Especifique: _____

Clasificación histológica post cirugía: _____

Metástasis ganglionares: SI/NO, Número: _____

Metástasis ovárica: SI/NO . Etapa quirúrgica: _____

Tratamiento adyuvante: SI/NO Especifique: _____

Recurrencia? SI/NO Estado actual: Viva/Muerta

Anexo II



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **13 CI 09 010 173** ante
 COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 21/06/2016

DR. GERMAN MAYTORENA CORDOVA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

RESULTADOS DE TRATAMIENTO DEL SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD. HGO4, LUIS CASTELAZO AYALA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3606-23

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL