



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**CARCINOSARCOMA UTERINO: REPORTE DE UN
CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. FANNY CORTÉS CASTAÑEDA

ASESOR DE TESIS

**DR. CARLOS GERARDO SALAZAR LÓPEZ
ORTÍZ**

CIUDAD DE MÉXICO. NOVIEMBRE 2016.



HOSPITAL ESPAÑOL



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**CARCINOSARCOMA UTERINO: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

AUTORIZACIONES

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Jefe de Enseñanza

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí
Profesor Titular del curso

AGRADECIMIENTOS

“El éxito se disfruta con quien te ayuda a construirlo”

Con esta frase quiero empezar mis agradecimientos y principalmente quiero agradecer a mis padres: Gildardo Cortés y Rosa María Castañeda por el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de esta maravillosa carrera, siendo tan larga; pero cada año invertido he recibido la recompensa, y no solo la oportunidad de estudiar, si no estar ahí conmigo siempre en cada momento y porque ellos son el pilar de lo que soy ahora.

También quiero agradecer a mi pareja Jesús Félix quien me da la fuerza en cada momento, fácil y en los que no lo son tanto, a mis hermanos Rosa Daniela Cortés y Omar Cortés, por siempre caminar a mi lado y no dejarme sola nunca a pesar de la distancia. Y finalmente agradecer a Dios por permitir haber llegado hasta donde estoy a pesar de obstáculos en el camino, pero recibiendo alegrías y risas en esta experiencia que solo se vive una vez en la vida.

Al Dr. Carlos Salazar López Ortiz por ser un excelente líder, jefe y modelo a seguir. Además, por haber tenido la paciencia suficiente para coordinar esta tesis a lo largo del año y siempre mostrarse disponible y amable a pesar de la hora y del día y al Dr. Gonzalo de Jesús Siu Moguel por su paciencia y apoyo en este camino de 4 años.

A esta institución de la que me siento tan orgullosa, a todos los médicos del servicio de ginecología, que nos dan la oportunidad de crecer con ellos y con sus pacientes. Muchas gracias por sus enseñanzas y por todo el apoyo que les brindan a los residentes de este hospital.

A mis compañeros de generación, y en especial a Eder Rivera quienes me han acompañado en esta travesía: personas incondicionales y entrañables que han hecho de mi residencia desde el primer día que iniciamos la aventura más extraordinaria de todas, cada año con sus respectivos peldaños, que a veces nos costaba subir pero ya que estamos por llegar a la cima volteo y puedo ver que no solo fuimos buenos compañeros de trabajo, puedo decir que hice unos muy buenos amigos.

También a los residentes que me precedieron y cuyas enseñanzas me hicieron quien soy el día de hoy, y en especial quiero hacer mención a dos personas que quiero muchísimo y admiro, y que sin sus regaños o sus palabras de motivación en cada momento de mi formación, a Juan José Gorostizaga y María del Pilar Gómez Crespo gracias por su tiempo dentro y fuera del hospital.

Y con mucho cariño a mis maestros:

Dr. Carlos Gerardo Salazar López Ortiz.

Dr. Gonzalo de Jesus Siu Moguel

Dr. Jorge Gálvez Muñoz

Dr. Héctor Luis Mondragón

Dr. Gerardo Velázquez Cornejo

Dr. Dante Carbajal Ocampo

Dr. Manuel Álvarez Navarro

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí

Dr. Xavier Aguirre Osete

Dr. José Alberto Sahagún Quevedo

Dr. José Alberto Sahagún Plascencia

Dr. Efrén Porras García

Dr. Guillermo Santibañez

Dr. Sergio Pedraza Barajas

Dr. Oscar Mújica Calderón

Dr. Sergio Dávila Vargas

Dr. Guillermo T. Ortiz Mani

Dr. Efraín Vázquez Martínez de Velasco

Dr. Leonel Pedraza González

Dr. Sergio Téllez Velasco

Dr. Fernando Pineda de la Rosa

Dra. Ana Isabel Hernández

Dra. Sylvia Pick Steiner

ÍNDICE

- I. Objetivo
- II. Justificación
- III. Material y métodos
 - a. Introducción
 - b. Clasificación
 - c. Incidencia
 - d. Epidemiología en México
 - e. Características patológicas
 - f. Teorías sobre el origen
 - g. Características moleculares
 - h. Patogénesis
 - i. Manifestaciones clínicas
 - j. Diagnóstico
 - k. Estadificación
 - l. Tratamiento
 - i. Cirugía
 - ii. Quimioterapia
 - iii. Radioterapia
 - m. Seguimiento de la patología y recidivas
- IV. Presentación de caso
- V. Análisis del caso clínico y conclusiones
- VI. Referencias

I. Objetivo

El objetivo de esta tesis es presentar un caso de carcinosarcoma uterino que fue atendido en la División de Ginecología del Hospital Español de México ya que es un tipo de cáncer muy poco frecuente; por lo que nos permite revisar y analizar, el manejo multidisciplinario en esta patología.

II. Justificación

El carcinosarcoma uterino es un tipo de cáncer endometrial con baja incidencia a nivel mundial. La presentación clínica suele ser compatible con el diagnóstico de miomatosis uterina, ya que presenta alteraciones del ciclo menstrual, de tipo hiperpolimenorrea; y se puede acompañar de dismenorrea.

La sintomatología y la baja prevalencia de esta enfermedad hacen que el diagnóstico se retrase ya que, usualmente no se tiene presente como opción diagnóstica.

Por tal motivo consideramos importante realizar una revisión actualizada y completa sobre la enfermedad para enfatizar, la importancia de su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, y así mejorar el pronóstico.

III. Materiales y métodos

Para alcanzar los objetivos antes citados, se revisó a detalle el expediente del caso que continuación se presenta, y se sustrajo del mismo, la información relevante tal como particularidades clínicas y diagnósticas.

Se realizó también una revisión de casos reportados en la literatura médica, así como sus alternativas de tratamiento.

La revisión de la literatura médica sobre el tema, se realizó empleando los siguientes buscadores en internet y las siguientes palabras clave: carcinosarcoma uterino, cáncer endometrial, tratamiento de carcinosarcoma uterino, estudios de imagen para diagnóstico de carcinoma uterino.

1.- www.content.NEJM.org

2.- www.cancerjournal.net

3.- www.pubmed.com

4.- www.cancer.gov

5. – [www. Seom.org](http://www.Seom.org)

Introducción

El útero es un órgano muscular hueco que se encuentra en la pelvis por delante del recto y por detrás de la vejiga. Está formado por tres capas: perimetrio, endometrio y miometrio. Por lo que es importante mencionar que en el endometrio, se puede originar neoplasias malignas que tiende a presentarse en las últimas décadas de la vida de la mujer.

El carcinosarcoma uterino es un tumor poco frecuente, por lo que los datos publicados en la literatura son limitados tanto en número y calidad de las publicaciones como al número de casos incluidos, hecho que dificulta establecer pautas de tratamiento para estos tumores con un alto nivel de evidencia científica.

Se derivan de los conductos paramesonérficos o de Müller, ya que durante el período embrionario, estos conductos dan origen al endometrio (epitelio mülleriano), y al miometrio y serosa uterina (mesénquima mülleriano).

Anteriormente, también era denominado tumor mülleriano mixto maligno, siendo una tumoración infrecuente, constituyendo del 1-3 % de los tumores malignos del útero al nivel mundial. ⁽³⁸⁾. En el pasado, el carcinosarcoma uterino se consideraba un tipo de sarcoma uterino, pero actualmente es un carcinoma que es anormal y poco diferenciado. El carcinosarcoma uterino tiene un origen endometrial y características de sarcoma.

Los tumores müllerianos mixtos uterinos son neoplasias que presentan un componente epitelial y estromal. Este tipo de tumor abarca desde tumores con ambos componentes epiteliales y estromales benignos (adenofibroma), un solo componente maligno (adenosarcoma) y los dos componentes malignos (carcinosarcoma o tumor mülleriano mixto maligno).

Su mal pronóstico y la falta de consenso sobre cuál es el tratamiento óptimo de estos tumores malignos ha hecho que recientemente la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) haya creado una clasificación propia, en un intento de reflejar su diferente comportamiento biológico. Y se menciona que la tasa global de supervivencia a los 5 años, en el carcinosarcoma es de un 30% únicamente ⁽¹⁾.

Clasificación

Es importante mencionar que en el cáncer de endometrio se dividen en dos tipos: Tipo 1 es de la clase endometroide y tipo 2 de la no endometroide y que catalogado de alto grado sin importar el estadio que sea clasificada, más adelante se mencionara con detalle.

Al hablar del carcinosarcoma debemos recordar que es un tipo de cáncer de endometrio, y es importante destacar que estamos tratando dos tumores distintos no solo histológicamente, sino en su biología, pronóstico y tratamiento; considerándose un carcinoma endometrial tipo 2. Los tumores de carcinosarcomas uterinos también son conocidos como *tumores mesodermiales mixtos malignos* o *tumores müllerianos mixtos malignos* (MMMT, por sus siglas en inglés). (2)

Están conformados histológicamente por elementos epiteliales y estromales, ambos malignos. En la actualidad, se le considera un carcinosarcoma de alto grado con diferenciación sarcomatosa. Los carcinosarcomas (La Organización Mundial de la Salud [OMS]) también se les conocen como sarcomas mesodérmicos mixtos. Los componentes estromales de los carcinosarcomas se caracterizan más aún por el hecho de si contienen elementos homólogos (como tejido mesenquimatosos maligno que se considera como posiblemente nativo del útero) o elementos heterogéneos (como los músculos estriados, cartílago, o hueso que son extraños al útero).

Los carcinosarcomas resultan paralelos al cáncer de endometrio en lo que respecta a su predominio post-menopáusico y en otras de sus características epidemiológicas; con mayor frecuencia, el tratamiento de los carcinosarcomas se está tornando similar al enfoque de modalidad combinada para los adenocarcinomas del endometrio. Por lo que los carcinosarcomas no se incluyen en la clasificación de los sarcomas uterinos, ya que actualmente se consideran carcinomas de endometrio (epiteliales) con diferenciación sarcomatoide, y por tanto han de ser estadificados y tratados como tumores de endometrio de alto grado.

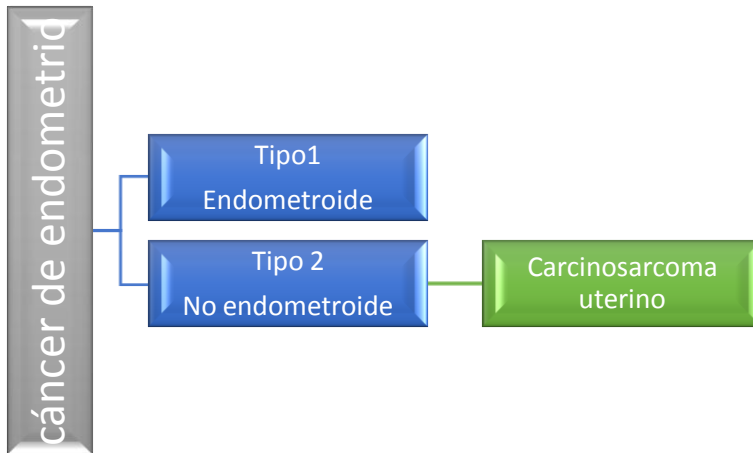


Figura 1. Clasificación de los tipos de cáncer endometrial.

En la figura 1 podemos observar los diferentes tipos de cáncer endometrial, describiendo al Tipo 1: Que es un adenocarcinoma de tipo endometrioide, hormono dependiente y desarrollado por la secuencia hiperplasia-carcinoma. Se relaciona con la exposición a estrógenos. Buen pronóstico, en general, y lenta evolución y al tipo 2: Más frecuente en la postmenopausia sin relación con la exposición a estrógenos. No responde a tratamiento hormonal. Por definición se trata de tumores de alto grado que histológicamente corresponden a los carcinomas de tipo seroso y de células claras. Evolución más agresiva y con peor pronóstico que el tipo 1, suele diagnosticarse en estadios más avanzados. (3)

Existe una corriente de opinión creciente de considerar a los Tumores Müllermanos Mixtos Malignos (Carcinosarcomas) como carcinomas que presentan una transformación morfológica hacia sarcoma. (3)

En realidad, su historia natural depende esencialmente del componente epitelial, que a menudo es de alto grado, con un pronóstico y tratamiento asimilables al carcinoma de endometrio de tipo 2.

Clasificación histología del cáncer de endometrio	
Endometriode 75% de casos. <ul style="list-style-type: none"> ○ Secretor ○ Ciliado ○ papilar ○ Villoglandular 	Tumores malignos mixtos mullerianos o carcinosarcomas 1-2%.
Adenocarcinoma con diferenciación escamosa	Adenocantoma
Adenoescamoso	Papilar seroso 5-10%
Celulas claras 1-5%	Mucinosos 1 %

Tabla 2 Clasificación histológica del cáncer de endometrio.

En la tabla # 2, podemos observar la clasificación histológica en orden de frecuencia, siendo el más común el tipo endometrioide y representado del 1-2 % el carcinosarcoma uterino o tumor maligno mixto mulleriano.

FACTORES CLINICO-PATOLÓGICOS Y MOLECULARES	
Tipo 1	Tipo 2
Endometrioide – mucinoso	Seroso - células claras
80-90% casos	10-20% casos
Asociado con la exposición a estrógenos	No relacionado con exposición a estrógenos
Hormonodependiente	Edades avanzadas
Origen en hiperplasia endometrial	No hiperplasia. Puede iniciarse en endometrios atróficos
Predominio de bajo grado	Alto grado
Lenta evolución	Evolución agresiva
Mejor pronóstico	Peor pronóstico que tipo 1. Diagnóstico en estadios avanzados
Tratamiento quirúrgico de elección	Estadificación completa como cáncer de ovario
Responde a hormonoterapia	Quimioterapia, no hormonoterapia
Diploide	Aneuploide
Presenta sobre expresión k-ras	Presenta sobre expresión k-ras
Ausencia de sobre expresión Her-2/neu	Presenta sobre expresión Her-2/neu
Ausencia de sobre expresión p53	Presenta sobre expresión p53
Presenta mutación PTEN	Ausencia de mutación PTEN
Presenta inestabilidad de microsatélites	Ausencia de inestabilidad de microsatélites

Tabla 3. Características diferenciales de los subtipos histológicos de cáncer de endometrio.

En la tabla # 3, podemos comentar los factores clínicos patológicos de los dos tipos de cáncer endometrial, siendo el tipo 2 de peor pronóstico ya que su evolución es más agresiva y catalogado de alto grado.

El componente escamoso no se contabiliza como componente sólido. Cuando la atipia citológica es desproporcionada a la complejidad arquitectónica, el grado se incrementa en un punto.

GRADO FIGO		% Tumor sólido
G1	Bien diferenciado	< 5 %
G2	Moderadamente diferenciado	6-50%
G3	Poco diferenciado	>50%

Tabla 4. Grado Histológico FIGO

En la tabla # 4 se mencionan, los carcinomas no-endometrioides, es decir de tipo 2, determinan su grado por el aspecto nuclear y por tanto siempre deben considerarse de alto grado (G3)

Por lo que es importante recordar que el grado de un cáncer de endometrio se basa en la cantidad de glándulas, que forma el cáncer y que lucen similares a las encontradas en el endometrio normal.

Los cánceres tipo 2 tienen una probabilidad mayor de crecer y propagarse fuera del útero, tienen un pronóstico más desfavorable (en comparación con los cánceres de tipo 1). El exceso de estrógeno no parece causar estos cánceres. (4). Estos cánceres no lucen en nada como el endometrio normal, por lo que son llamados escasamente diferenciados o alto grado.

Finalmente los tumores mixtos epiteliales/no-epiteliales como el Carcinosarcomas: Constituyen el 40-50% de los sarcomas uterinos. Mezclan componentes sarcomatosos epiteliales y no-epiteliales.

Epidemiología

Mundial

Representa del 1-3% de los tumores ginecológicos malignos y del 2-3% de los tumores malignos uterinos, de acuerdo a la revisión de Menczer 2015.

En la figura # 5 se presenta

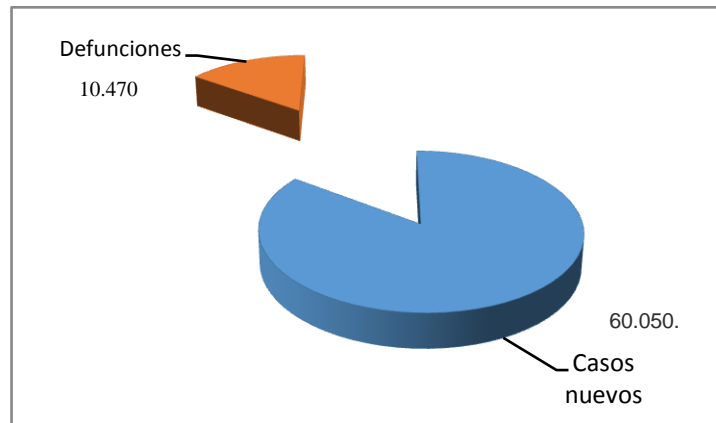


Fig. 5 Incidencia y mortalidad en Estados Unidos en 2016.

de manera gráfica, el cálculo de los casos nuevos y defunciones por cáncer de endometrio en Estados Unidos en 2016.

La tasa de incidencia por edad en España es de 10,4 por 100.000 mujeres y la de mortalidad de 2,4 por 100.000 mujeres, de acuerdo a la revisión en las oncogías SEGO (Sociedad española de ginecología y obstetrician).

El cáncer de endometrio es la neoplasia maligna ginecológica más común, después del cancer de mama, en los Estados Unidos y representa 6% de todos los cánceres que se presentan en las mujeres. El carcinosarcoma tiene peor pronóstico que el adenocarcinoma de endometrio, debido a una mayor incidencia de metástasis linfáticas, peritoneales y metástasis pulmonares, junto con un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico. (5).

En los últimos estudios del instituto nacional de cáncer sobre la vigilancia en la población de acuerdo a su epidemiología indica que hay un aumento en la incidencia de este tipo de extirpe de cáncer, cuando es asociada a la edad. En las mujeres de color que presentan carcinosarcoma uterino fueron compradas en la

sobrevida con las mujeres hispanas y se observó que presentan un peor pronóstico a pesar del tratamiento empleado.

México

En México, de acuerdo a los datos del INEGI 2008, las neoplasias malignas, el cáncer de cuerpo uterino representa el 1.1% en la mujer y un 0.8% a nivel general. De acuerdo al registro histopatológico se encuentra situado en el lugar 16 con 1 551 de casos, y representando un 1.41% de un total de 110, 094 casos. Ya que no se ha documentado literatura actualizada, sobre este tipo de cáncer, y es por eso que las referencias son de más de 13 años.

Características patológicas

Usualmente se presenta esta patología con una masa voluminosa en la cavidad uterina, que puede llegar a infiltrar hasta miometrio incluso hasta cérvix. Siendo que la invasión miometrial es la más común en presentarse.

Ocasionalmente se puede presentar una degeneración maligna de la masa uterina. Microscópicamente el tumor está compuesto por células con anaplasia, con variaciones de los tamaños del núcleo celular, con anomalías en mitosis, células gigantes y con áreas extensa de necrosis y no olvidar el tejido sarcomatoso. (6)

El carcinosarcoma uterino es parecido al carcinoma endometrial, ya que presenta una amplia extensión linfática, y las metástasis son usualmente compuestas por elemento epitelial. Los factores en esta patología son asociados a la sobrevida y a la recurrencia incluyendo el grado de profundidad en la invasión miometrial, al igual que la invasión en ganglios linfáticos, la serosa de los anexos, citología positiva y metástasis.

Al valorar el pronóstico de acuerdo a la presencia de elementos heterologos dentro del tumor, está en controversia ya que en varios estudios se demostró que cambiaba el comportamiento del tumor, ya que el tumor podía presentarse en un estadio I, pero al presentar tejido sarcomatoso heterologo ya se comportaba de mal pronóstico. (7)

La sobrevida media de esta patología en los pacientes que presentan tejido sarcomatoso heterólogo es de aproximadamente 15 meses, ya que no logran alcanzar mayor tiempo de sobrevida comparados con los que llegan a presentar tejido homologo. En un tiempo aproximado de 3 años de sobrevida, los pacientes que presentan abundante tejido heterólogo alcanzan solo un 45 %, ya que los homologo logran llegar a un 93% en 3 años de sobrevida.

En los pacientes que aparentemente se localiza el tumor confinado a útero, presentan metástasis en 60%. La incidencia en presentar metástasis en los

ganglios linfáticos varía entre un 15-20 %, por lo que es muy importante considerar la linfadenectomía en este tipo de pacientes. (8)

Teorías sobre el origen del carcinosarcoma uterino

Las teorías relacionadas para este tipo de tumores, podemos incluir dos tipos de células malignas una donde se presenta con células madre y la segunda donde las células presentan metaplasia. (9).

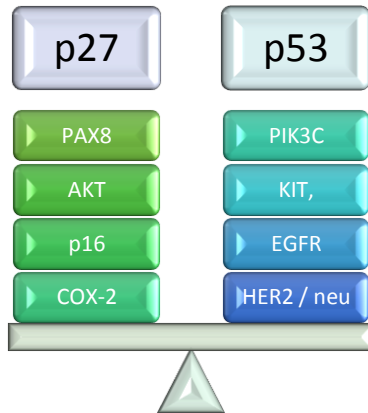


Fig. 6 Ejemplos de los tipos de marcadores en este tipo de patología. (10)

De acuerdo con ello, la célula precursora que define el origen del tumor es por la parte epitelial y de los componentes mesénquimales durante la histogénesis, pero la dominante y la que dicta el comportamiento del tumor son las células epiteliales.

Características moleculares

La inmunohistoquímica que se realiza en este tipo de cáncer, es con el fin de encontrar varios tipos de marcadores. Presentan mutaciones en p53 con pérdida de las características de heterocigosidad cromosómica.

En la figura numero #6 se mencionan los diferentes tipos de marcadores, que nos ayudan al diagnóstico histopatológico y valorar el pronóstico que podemos esperar de esta patología.

Se asocian con diseminación temprana y peor pronóstico. Es de interés que algunos tipo II pueden tener alteraciones moleculares similares a los tipo I tales como en K-ras, PTEN, β -catenina e inestabilidad satelital, esto indica que algunos tipo II pueden originarse también de la dediferenciación de un cáncer endometrial tipo I preexistente. (10)

Se reportó que en un estudio al salir positivos a COX 2 tuvieron una disminución en la supervivencia. Otro estudio encontró que el oncogén AKT se expresó significativamente más en la etapa temprana de la fase tardía de enfermedad y que la expresión de AKT en el componente epitelial se asoció con una mejor supervivencia.

Patogénesis

Este tipo de cáncer es más común que se presente en mujeres postmenopáusicas, aunque no debemos olvidar que puede presentarse en mujeres premenopáusicas también. El cáncer de endometrio ocurre frecuentemente después de los 50 años.

Cuando se observa un cáncer de endometrio en una mujer con una edad inferior a los 50 años hay que considerar a posibilidad que la paciente sea portadora de un síndrome de predisposición familiar al cáncer como el síndrome de Lynch o del cáncer de colon hereditario no polipósico.



Fig.7Factores de riesgo del cáncer endometrial (36).

El grado de diferenciación tumoral juega un papel vital en la evolución de esta enfermedad y en la selección del tratamiento. Se encontró que la exposición prolongada al estrógeno sin oposición aumenta la incidencia de cáncer de endometrio.^(11,12)

En la figura numero 7, se mencionan los factores de riesgo que son similares al carcinoma de endometrio.

La terapia con progesterona y estrógeno combinados previene el aumento de riesgo de contraer cáncer de endometrio relacionado con el uso de estrógenos sin oposición.^(13, 14) En algunas pacientes se puede demostrar antecedentes de hiperplasia compleja con atipia. Se observó también un aumento en la incidencia de cáncer endometrial concomitante al tratamiento con tamoxifeno para el cáncer de mama, incremento que está relacionado con el efecto estrogénico del tamoxifeno en el endometrio. (15,16). Por este motivo, la paciente que recibe tamoxifeno debe someterse a exámenes pélvicos de seguimiento y después de cualquier sangrado uterino anormal.

Manifestaciones clínicas

El síntoma más común en esta patología es el sangrado post-menopáusico, seguido con secreción transvaginal acuosa, acompañado con dolor abdominal y en etapas más avanzadas presenta crecimiento de circunferencia abdominal con alteraciones urinarias o gastrointestinales.

El principal síntoma es sangrado transvaginal (95%). Con características en cantidad variable, puede estar acompañado de dolor, fetidez o síntomas de presión pélvica. (11)

Los pacientes pueden presentar grados diferentes de anemia. A la exploración física se encuentra útero aumentado de tamaño. El principal diagnóstico diferencial del sarcoma es el leiomioma. (11)

El comportamiento clínico de carcinosarcoma uterino se asemeja a la del Grado 3 de diferenciación en el cáncer endometrial. (17). En el estudio de *Tong 2012* encontraron que el pronóstico del carcinoma uterino es de peor pronóstico que el carcinoma de endometrio G3. Incluso en la etapa I, el pronóstico del carcinosarcoma puede ser peor que en el carcinoma de endometrio. (18). Los sitios más comunes de metástasis son pulmón, peritoneo y ganglios linfáticos.

Diagnóstico

En el departamento del Instituto Nacional de Cancerología, se realiza exploración física y se solicita biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y marcador tumoral Ca 125, biopsia de endometrio, citología vaginal, radiografía de tórax.

Es importante mencionar que alrededor del 35 % de los carcinosarcomas, no se limitan al útero al momento del diagnóstico, y en la mayoría de los estudios obtenemos una mediana sobre la supervivencia global que fue de 21 meses (19).



El pronóstico más importante es determinar la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, siendo muy pobre el pronóstico cuando el tumor se ha extendido más allá del útero.

Los estudios que se utilizan para el apoyo clínico en el diagnóstico es el ultrasonido transvaginal, aunque en los últimos años se catalogado a la resonancia magnética es un excelente estudio para diagnóstico de esta patología.

Ante el signo de sospecha, la realización de una ecografía transvaginal nos permite:

- Descartar patología orgánica (miomatosis uterina, pólipos)

- Medición del grosor endometrial en un corte longitudinal de 18.3 +/- 6.2 mm en premenopáusicas y en las posmenopáusicas monocapa >4mm.

Ecográficamente, el carcinosarcoma se presenta como una masa polipoidea que se proyecta en la cavidad endometrial, con márgenes irregulares, heterogéneo e isoecogénico con respecto al miometrio, aunque en otras ocasiones puede ser hipoeecogénico e incluso visualizarse áreas hemorrágicas.



En la mayoría de los casos hay invasión miometrial, y en el estudio Doppler se evidencia una marcada vascularización, con índices de resistencia bajos, característicos de neovascularización (20).

En el caso de no disponer de ecografía, en pacientes sintomáticas, se puede optar por realizar biopsia endometrial con cánula de Pipelle directamente a la paciente. Esta estrategia no es recomendable de primera elección porque muchos episodios de sangrados transvaginales en postmenopausia se deben a atrofia endometrial.

Ante la sospecha clínica y ecográfica se recomienda una biopsia endometrial con dispositivos de aspiración tipo cánula de Pipelle de forma ambulatoria. En caso de clínica persistente y ecografía de baja sospecha, se recomienda realizar biopsia endometrial. Si la biopsia endometrial no es satisfactoria o es negativa y persiste la clínica, se recomienda realizar una histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida o legrado uterino.

Aunque debido a que el principal sitio de metástasis es el pulmón, la recomendación es que todos los pacientes deben someterse a tomografía torácica al conocer el diagnóstico, para detectar enfermedad oculta extrauterina. Si el diagnóstico no se conoce antes de la cirugía, se recomienda la tomografía torácica sea posoperatoria, que no es útil para valorar el grado de infiltración miometrial, pero nos ayuda a la valoración de la enfermedad extra pélvica y recomendada en todos los casos cuando el cáncer endometrial es tipo 2.(10)

Pero la RM presenta una señal alta en T2, con ser un realce intenso prolongado la característica de imagen más común. La RM está indicada en la planificación quirúrgica porque permite una evaluación precisa de la extensión del tumor y por tanto una correcta planificación del tratamiento. (21)

Estas pacientes tienen enfermedad extrauterina al diagnóstico en un 15-61% de los casos y es importante conocer con la mayor exactitud posible si hay extensión extrauterina para planificar el tratamiento.

La RM nos ayudará a valorar la extensión de la enfermedad y permite detectar ganglios aumentados de tamaño, ganglios con necrosis que nos orientan a la posibilidad de infiltración tumoral y también nos ayuda a demostrar signos que sugieran una diseminación peritoneal del tumor.

Valoración de carcinosarcoma con la resonancia magnética.

- Estadio IA. El criterio de imagen con RM más fiable para valorar la invasión del miometrio es la interrupción de la línea subendometrial en el estudio dinámico tras contraste.
- ESTADIO IB: EL tumor infiltra más de la mitad del grosor del miometrio. El estudio dinámico con contraste, tiene una exactitud de aproximadamente el 91% para detectar invasión del miometrio profundo.
- ESTADÍO II: Las imágenes potenciadas en T2 muestran una solución de continuidad o pérdida de la señal hipointensa y normal de la capa interna del estroma cervical.
- Estadio IIIA: Presencia de un contorno uterino irregular y/o extensión directa a los anexos.
- Estadio IIIC: Se observan aumentado de tamaño los ganglios linfáticos pélvicos positivos (IIIC1) y ganglios linfáticos paraaórticos positivos con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos (IIIC2).

La sensibilidad de la RM es inferior al 50% con el uso de criterios de tamaño en este tipo de tumores, debido a la alta probabilidad de micrometástasis.

Es importante mencionar que el CA 125 es una glicoproteína que se utiliza como marcador en cáncer de ovario y endometrial pero suele elevarse en diferente patologías por lo que en este tipo de cáncer se ha utilizado el Ca 125 postoperatorio, presentando una elevación que se relaciona a un factor pronóstico independiente de supervivencia, y la citología peritoneal positiva se asocia con un mal pronóstico. (22)

Cuando se encuentra elevados los niveles de CA 125 antes de la operación, se puede llegar a relacionar significativamente como un predictor independiente de metástasis en los ganglios linfáticos y pronóstico después de la intervención quirúrgica (está libre de enfermedad por 5 años).

Por último, la medición de CA 125 puede ser una prueba clínicamente útil para la detección de cáncer de endometrio si llega a presentar recurrencia y ayudar en la vigilancia de la respuesta a la quimioterapia (23).

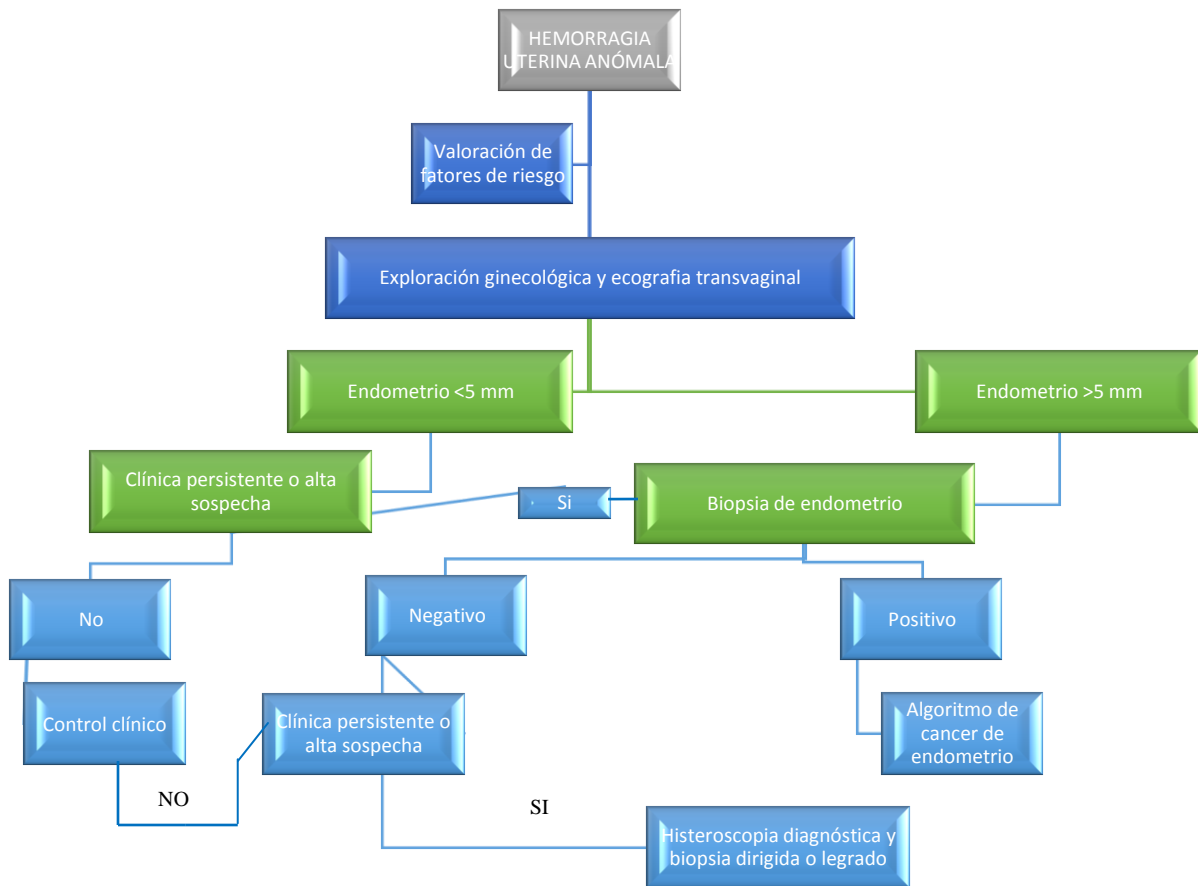


Figura 8. Algoritmo para abordar una hemorragia uterina anormal de acuerdo a la FIGO.

En la figura # 8, se puede observar el algoritmo que se sugiere seguir ante la sospecha de una hemorragia uterina anómala de primer contacto y así poder diagnosticar si es un cáncer endometrial.

Las pruebas realizadas se orientarán a decidir si la paciente es tributaria de tratamiento quirúrgico y hacer una valoración pre-terapéutica de la extensión de la enfermedad para adecuar la radicalidad de la cirugía. La edad de las pacientes y su morbilidad asociada pueden contraindicar la intervención, de forma parcial o completa

Tipo de estudio	Características
Anamnesis	Identificación de factores de riesgo
Exploración	Valoración del estado general de la paciente Exploración ginecológica Valoración de vía de abordaje
Estudios de laboratorio	Hemograma Tiempos de coagulación
Radiografía de tórax	
Biopsia endometrial	Tipo histológico
Ecografía abdominopélvica	Tamaño tumoral Valoración nivel de infiltración miometrial Valoración de anexos
Tomografía abdominopélvica	Valoración de enfermedad extrapélvica Se recomienda en todos los casos del carcinoma tipo 2
Resonancia magnética	Valoración de infiltración miometrial Se recomienda tomar en pacientes que no se pueden operar y empezar a dar radioterapia.
CA 125	No útil en el diagnóstico pero en el seguimiento y control de recidivas se recomienda en el tipo 2.

Tabla 9. Estudios para diagnóstico y valoración terapéutica de acuerdo a la oncogúa de la Sociedad española de oncología médica.

En la tabla # 9, se valoran los diferentes estudios que se pueden realizar en el diagnóstico y valoración para el cáncer endometrial.

Estadificación

Para realizar una estadificación debe de ser quirúrgico-histológica y clasificarla de la siguiente manera.

La primera clasificación fue propuesta por Ober en 1950. La cual, en base a glándulas y estroma endometrial, se encuentran los sarcomas endometriales. Los cuales se dividen en dos tipos: como lo podemos observar en la figura #10 donde se mencionan los ejemplos del tipo homólogo y heterólogo.

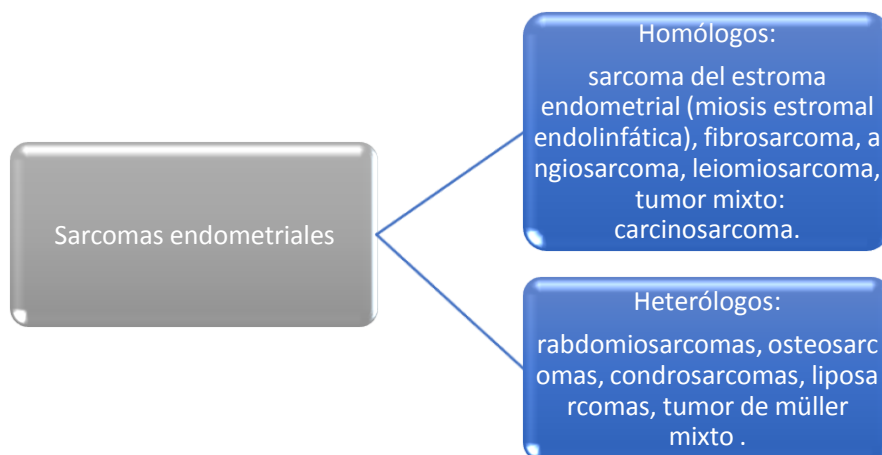


Fig. 10 Clasificación de Ober, 1950

NCCN 2008
Leiomiosarcoma
Sarcoma del estroma endometrial (antes considerado SEE de bajo grado).
Sarcoma indiferenciado, sarcoma heterólogo puro (antes considerado SEE de alto grado).
Carcinosarcoma, igual a sarcomas mixto mülleriano.

De acuerdo a las guías de la NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) 2008 se clasifican de 4 maneras, explicadas en la tabla numero 11.

Sin embargo, se observaron diferencias importantes en el comportamiento clínico entre ambos tipos de tumor, lo que hizo que la FIGO elaborase y aprobase nuevas clasificaciones que se publicaron en el año 2009:

Tabla 11 Clasificación de la NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) 2008

En la Tabla 12, se observa la nueva clasificación de la FIGO (2010) para carcinoma de endometrio, comparándose con los cambios realizados de la clasificación del 2000. (24).

Por lo que los carcinosarcomas se deben estadificar como carcinomas. (11) A su vez, los estadios FIGO se subdividen según el grado histológico del tumor, por ejemplo, estadio IC G2.

CLASIFICACIÓN DE LA FIGO DEL CARCINOMA DE ENDOMETRIO	
2000	2010
I. Confinado al útero IA Limitado al endometrio IB Invasión < 50% del miometrio IC Invasión > 50% del miometrio II. Invasión del cervix IIA Invasión de glándulas endocervicales IIB Invasión del estroma cervical III Extensión local y/o regional IIIA Invasión de serosa y anexos y/o citología positiva IIIB Crecimiento hacia la vagina IIC Extensión a ganglios pélvicos o paraaórticos IIV Extensión extrapélvica o afectación vesical o	I Confinado al útero e invasión de las glándulas endocervicales IA Limitado al endometrio o invasión < 50% del miometrio IB Invasión > 50% del miometrio II Invasión del estroma cervical III Extensión local y/o regional IIIA Invasión de serosa y anexos y/o citología positiva IIIB Crecimiento hacia la vagina IIIC Extensión a ganglios pélvicos o paraaórticos IV Extensión extrapélvica o afectación vesical o rectal G1, G2, G3 La citología positiva no modifica el estadio.

Tabla 12. Las diferencias con respecto a la estadificación previa son tres: (1) No hay tres subclasificaciones en el estadio I. (2) El estadio II sólo incluye invasión del estroma cervical. (3) Las metástasis ganglionares pélvicas y paraaórticas se clasifican en dos categorías diferentes de riesgo. (4)

Tratamiento

La cirugía es el método de elección para el diagnóstico y tratamiento primario e incluye:

- Histerectomía abdominal total
- Salpingo-ooforectomía bilateral
- Citología peritoneal
- Evaluación intraoperatoria de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos,
- Examen del peritoneo, epiplón y parte superior del abdomen.

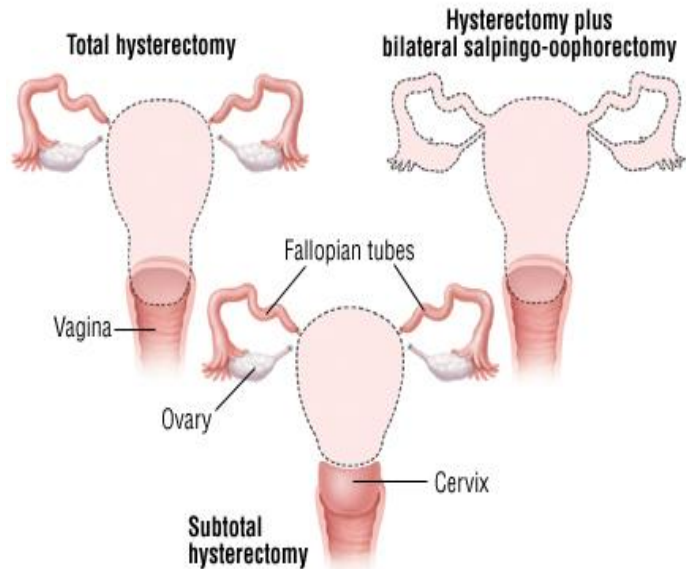


Fig 13 Tipos de histerectomía del American College of Obstetricians and Gynecologists

En el momento de la cirugía estadificadora debe realizarse estudio transoperatorio de útero en forma rutinaria por las siguientes razones:

- Descartar malignidad en caso de duda diagnóstica histológica en endometrio mayor o igual a 5 mm sin biopsia previa.
- Cuando ya existe el diagnóstico de cáncer de endometrio, la utilidad del estudio transoperatorio es: corroborar histología y grado histológico, determinar profundidad de invasión al miometrio, afección del estroma cervical y de los anexos.

La citorreducción, la linfadenectomía y la cirugía "conservadora" de la fertilidad son controvertidas y variables, dependiendo del tipo histológico del tumor. Se han reportado estudios, donde el número de ganglios resecados se correlaciona con la sobrevida y el riesgo de recurrencia de esta patología. (25)

Debemos hacer mención sobre la estadificación por medio de la cirugía laparoscópica.

Las ventajas de la laparoscopia comparada con laparotomía son varias:

- Facilita la estadificación en pacientes obesas.
- Existe menor sangrado transoperatorio.
- Disminuye el tiempo estancia postoperatoria.
- Existe mejor recuperación del evento quirúrgico.

Se recomienda realizar la laparoscopia con fines de estadificación, sólo al cumplir los siguientes requisitos:

- Entrenamiento adecuado para esta técnica por parte del oncólogo.
- Que se cuente con el equipo adecuado, tanto humano como técnico.
- Haber completado la curva de aprendizaje, recomendando entre 25 y 30 procedimientos de estadificación en cáncer de endometrio, especialmente para la disección paraaórtica.

Se mencionara el tratamiento adecuado de acuerdo a la estadificación y el riesgo que se le haya otorgado.

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Estadios IA G1/G2	Estadios IB/ G1/G2	Estadios I A/B –G3, no endometriode, carcinosarcoma, Estadios II y III, tumores mayores de 2 cm
Histerectomía total abdominal tipo I más salpingooforectomía bilateral (SOB).	Rutina de endometrio estadificadora. Tratamiento adyuvante:	Rutina de endometrio estadificadora. Tratamiento adyuvante:
Sin tratamiento adyuvante.	Ganglios negativos: Braquiterapia. Alta tasa de dosis: Cuatro aplicaciones de 6 Gy c/u. Baja tasa de dosis: 35 Gy a 0.5cm de la cúpula vaginal. Ganglios positivos: Teleterapia pelvis total a una dosis de 50 Gy (1.8 a 2 Gy por día) por 25 a 28 fracciones, con técnica de caja cuatro campos + braquiterapia.	Teleterapia + braquiterapia Quimioterapia: carboplatino / paclitaxel.

Tabla 14. Manejo quirúrgico, quimioterapéutico o radioterapia en los estadios IA, IB G1, 2 Y 3. Nota: en pacientes con afección miometrial mayor al 50% la secuencia sugerida es quimioterapia/ radioterapia/ quimioterapia.

Estadio I

Se realiza la cirugía ya mencionada para estadificación y sin no hay presencia de invasión miometrial, se realiza solamente braquiterapia en cúpula vaginal.

Estadio II

Se realiza cirugía para estadificar y se completa tratamiento a base de quimioterapia, radioterapia y braquiterapia.

Estadio III

Se realizara énfasis en el tratamiento del estadio III, ya que este caso presenta esta estadificación y que se explicara más adelante.

En general, las pacientes con cáncer de endometrio en estadio III se tratan con cirugía seguida de quimioterapia o radioterapia, o ambas. Durante muchos años, la radioterapia fue el tratamiento adyuvante estándar para las pacientes con cáncer de endometrio.

Sin embargo, en varios estudios aleatorizados, se confirmó una mejor supervivencia con la quimioterapia adyuvante en lugar de la radioterapia. En un ensayo que se llevó a cabo con un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio III o IV con tumores residuales menores de 2 cm y sin compromiso del órgano parenquimatoso, la administración de la combinación de cisplatino y doxorubicina dio como resultado una mejor supervivencia general (SG), en comparación con la radioterapia total del abdomen, tasas de supervivencia a 5 años de 55 vs. 42%).⁽¹⁴⁾

En un ensayo posterior, la combinación de paclitaxel con doxorubicina tuvo un resultado similar a la de cisplatino con doxorubicina. ^(15,16) Sin embargo, el régimen de tres fármacos (doxorubicina, cisplatino, y paclitaxel) con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) fue notablemente superior a la combinación de cisplatino más doxorubicina: las tasas de respuesta fueron de 57 vs. 34%; la supervivencia fue de 8,3 vs. 5,3 meses y la SG fue de 15,3 vs. 12,3 meses, respectivamente.

Según la última revisión de Cochrane (2013), que evalúa la efectividad y seguridad de la radioterapia y la quimioterapia sistémica en el tratamiento del carcinosarcoma uterino en estadio III ⁽²⁶⁾, debe considerarse la quimioterapia combinada adyuvante con ifosfamida y paclitaxel en el tratamiento primario y en el tratamiento de primera línea del carcinosarcoma uterino metastásico, así como en la enfermedad recidivante.

La radioterapia abdominal total frente a la quimioterapia tiene un bajo nivel de recomendación:

- En estadios avanzados (III) con una cirugía subóptima o resto importante, la radioterapia únicamente tendrá un papel paliativo
- No existe evidencia para el uso rutinario de radioterapia abdominal total debido al predominio del patrón de recidivas a distancia.

Radioterapia y braquiterapia: así como en los estadios III, con una cirugía óptima sin resto tumoral o mínimo.

Estadio IV

Se valora si la enfermedad puede llegar a ser:

RESECABLE	IRRESECABLE
Cirugía citorreductora Con citorreducción óptima+ Tratamiento adyuvante con quimioterapia: (carboplatino/ paclitaxel) + teleterapia+ braquiterapia.	Manejo sistémico +/- radioterapia paliativa

En el estudio de Alagkiozidis 2015, incluía 54 pacientes en la etapa IV en el carcinosarcoma uterino se encontraron que aquellos que no presentaban enfermedad tenían una supervivencia mediana de 25 meses frente a 13 meses, comparado con los pacientes que si presentaban enfermedad residual macroscópica (P = 0,03) (27). Los tumores serosos y células claras demuestran una historia natural con alto riesgo de recidiva local y a distancia por lo que son siempre tributarios de quimioterapia adyuvante.

La radioterapia abdominal total frente a la quimioterapia tiene un bajo nivel de recomendación:

- En estadios avanzados (IV) con una cirugía subóptima o resto importante, la radioterapia únicamente tendrá un papel paliativo
- No existe evidencia para el uso rutinario de radioterapia abdominal total debido al predominio del patrón de recidivas a distancia.

Quimioterapia

Al iniciar el tratamiento a base de quimioterapéuticos es importante que mencionemos que varios agentes quimioterapéuticos han sido examinados como agente terapéutico único en el carcinosarcoma con tasas de respuesta de la siguiente manera:

- Un 16% a 19% con adriamicina.
- Un 32% a 36% con ifosfamida.
- Un 19% con cisplatino y un 18% con paclitaxel.

ESTADIO IA	En ausencia de infiltración miometrial profunda en G1 Y G2 no está indicado ningún tratamiento En el G3 se puede añadir braquiterapia exclusiva sobre todo si hay factores de riesgo.
ESTADIO IB	En G1 Y G2 añadir braquiterapia, en ausencia de linfadenectomía se aplicara radioterapia externa.
ESTADIO II	Radioterapia pélvica y evaluar quimioterapia
ESTADIO III A, B	Radioterapia pélvica, braquiterapia y quimioterapia.
ESTADIO III C	Radioterapia pélvica + paraaórtica y braquiterapia y secuencial quimioterapia.
ESTADIO IV	Citorreducción quirúrgica + quimioterapia y valorar radioterapia, braquiterapia Si es IV B Paliativo

Tabla 15. Se valora por estadio para decidir el tratamiento para el carcinosarcoma uterino de acuerdo a las oncogúas de la Sociedad española de ginecología oncológica.

En la tabla #15 se valoran los diferentes tipos de tratamiento que se han utilizado para los varios tipos de agentes quimioterapéuticos combinados, que parece ser superior a la de usar solo agente para la supervivencia.

Sin embargo, estas terapias de combinación pueden estar asociadas con un aumento de la toxicidad y la irradiación abdominal entera ha sido investigada en un estudio retrospectivo sobre el carcinosarcoma uterino en el tratamiento adyuvante y no mejoró la supervivencia. Cabe mencionar que sólo ante un estadio IA, sin infiltración miometrial y con estadificación quirúrgica completa y negativa, puede obviarse el uso de quimioterapia adyuvante.

Radioterapia

No hay datos para prescindir de radioterapia (RT), ya que tenemos resultados de un estudio realizado por el Danish Endometrial Cancer Group también indican que la ausencia de radiación no mejora la supervivencia de las pacientes con enfermedad en estadio I y riesgo intermedio (grado 1 y 2 con >50% de invasión miometrial o grado 3 con <50% de invasión miometrial). (12)

Podemos observar que el tipo de recidiva más frecuente es la extrapélvica, por lo que sería aconsejable iniciar la secuencia de tratamiento con quimioterapia. La

braquiterapia vaginal de manguito está vinculada a una menor morbilidad relacionada con la radiación que la RHE y mostró ser equivalente a la RHE en el entorno adyuvante para las pacientes con enfermedad en estadio I. (13)

Un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio I tiene un riesgo mayor de recidiva y es apto para recibir tratamiento adyuvante. La mayoría de las pacientes tendrán un buen pronóstico con cirugía sola.

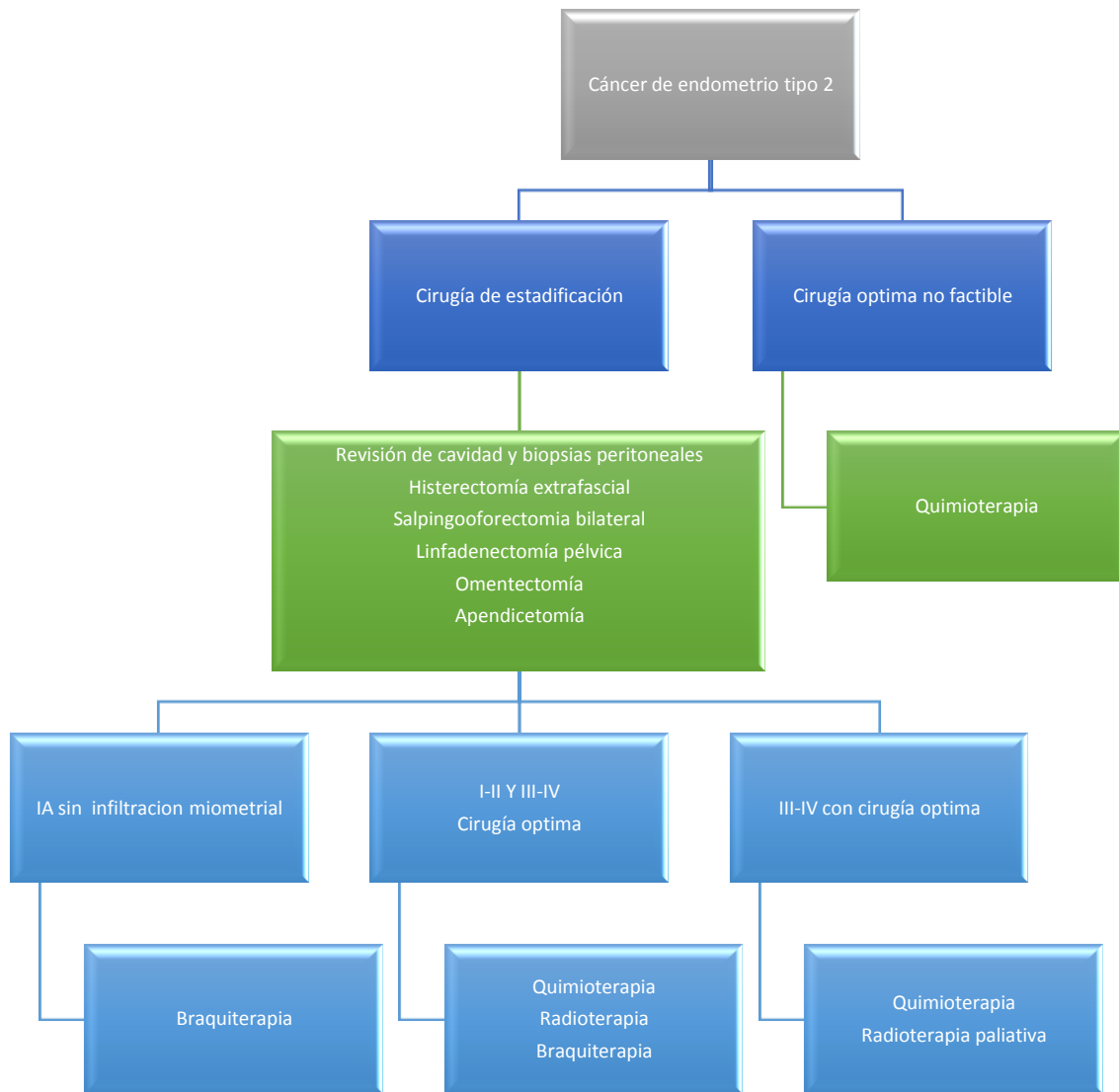


Figura 16. Algoritmo para manejo de cáncer endometrial de alto grado de la Sociedad española de ginecología oncológica.

En la figura #16 se menciona el algoritmo del cáncer de endometrio de alto grado, reportando la técnica quirúrgica y el tratamiento adyuvante dependiendo del estadio.

Seguimiento

En pacientes en estadios avanzados se puede incluir el CA 125 en el seguimiento, especialmente en tipo 2 y si ha demostrado que si se encuentra elevado en el momento del diagnóstico.

Debe informarse a la paciente de los posibles signos de recidiva: sangrado transvaginal, detección de una masa en región pélvica, distensión abdominal persistente, dolor local persistente en la región pélvica, cansancio, estreñimiento persistente de nueva aparición y pérdida de peso inexplicada. (28)

Y se debe realizar un seguimiento con los siguientes paraclínicos:

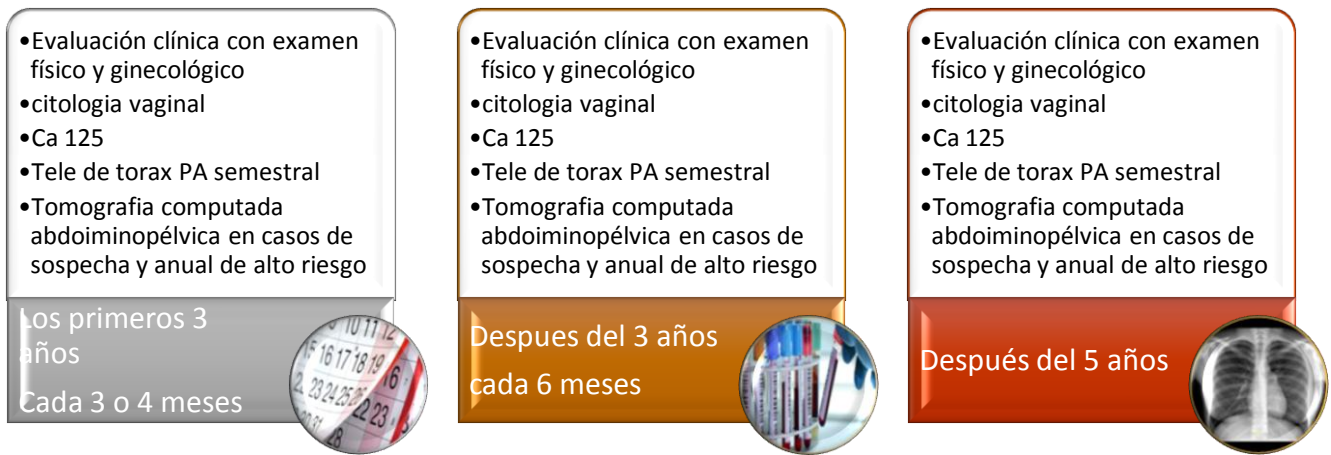


Fig. 17 Se estudian los paraclínicos que se deben solicitar en cada etapa posterior al tratamiento ya estadificado, de acuerdo a las oncogías de la sociedad española de ginecología oncológica.

En la figura # 17, podemos describir los estudios solicitados que son la evaluación clínica, citología vaginal, CA 125, tele de tórax y una tomografía computarizada en casos de sospecha o de alto riesgo, solicitándolos cada 4 meses en los primeros 3 años, cada 6 meses después de los 3 años y después del quinto año, se solicitara de una manera anual.

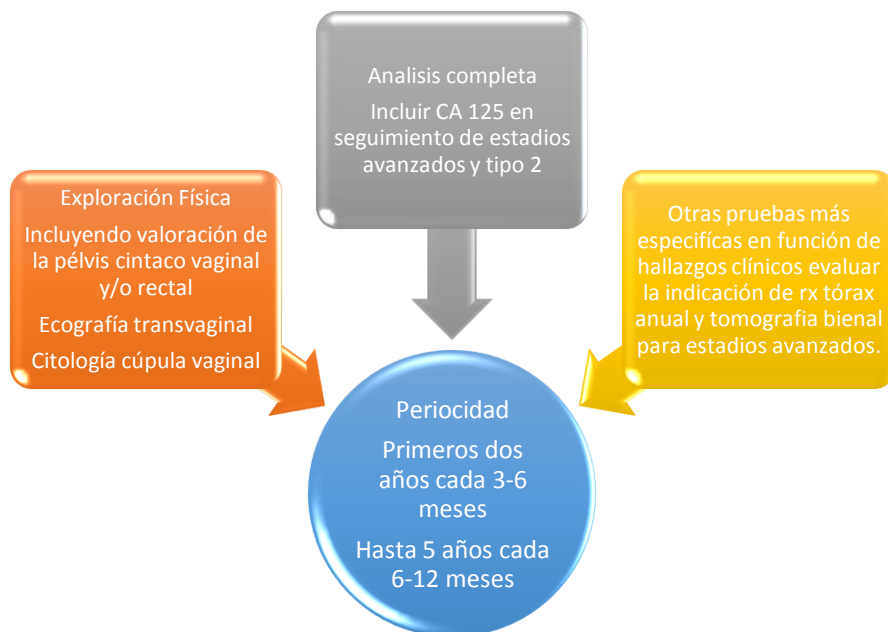


Figura 18. Algoritmo para valoración de cáncer endometrial en recidivas de la Sociedad española de ginecología oncológica.

En la figura # 18, se menciona en que tiempo determinado, que debemos solicitar a nuestra paciente como los laboratorios de sangre, estudios de imagen para una adecuada valoración para las recidivas.

El Carcinosarcoma uterino recordemos que es una enfermedad con alto índice de recurrencia (40 % a 60 %), y el aumento de la tendencia a metástasis, por lo tanto, una terapia sistémica efectiva puede mejorar los resultados de esta enfermedad.

El tratamiento que se utilice deberá tomar en cuenta la edad de la paciente, el nivel de actividad, sitio de recaída y período libre de enfermedad.

Y al presentar un episodio de recurrencia se debe seguir el siguiente manejo:

Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Hormonoterapia
<p>Evaluar cirugía de salvamento (incluyendo la posibilidad de exenteración pélvica) en caso de recaída pélvica.</p> <p>El objetivo es la citorreducción óptima.</p>	<p>Radioterapia de salvamento dirigida al sitio donde hubo mayor carga tumoral en forma inicial y/o a pelvis externa.</p> <p>Radioterapia en técnica de caja, 4 campos, 50 Gy (1.8 a 2 Gy/día) 25 a 28 fracciones. Indicada en pacientes que no son candidatas para cirugía y que no hayan recibido previamente radioterapia.</p>	<p>A base de platino por cuatro a seis ciclos:</p> <p>Paclitaxel + carboplatino cada 21 días</p> <p>Doxorubicina + cisplatino cada 21 días.</p>	<p>Acetato de medroxiprogesterona 200mg diarios, reservado para tumores de bajo grado y con receptores progesteronales positivos.</p>

En el caso de pacientes con recidivas localizadas (ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos) o metástasis a distancia en sitios determinados, la radioterapia puede ser una terapia paliativa eficaz. En casos aislados, la radioterapia pélvica puede ser curativa en la recidiva puramente vaginal cuando no se usó radiación. Las pacientes que presentan receptores de estrógeno y progesterona positivos son las que mejor responden a la terapia de progestinas.

Entre 115 pacientes con cáncer de endometrio estadio II-IV que fueron tratadas con progestinas, respondieron al tratamiento 75% (42 de 56 pacientes) de aquellas en las que se detectaron receptores tumorales de progesterona antes del tratamiento, comparadas con sólo 7% de las que no tenían receptores de progesterona detectables (4 de 59 pacientes).⁽²⁹⁾

El estado tumoral pobre en receptores puede predecir tanto la respuesta desfavorable a las progestinas como mejor respuesta a la quimioterapia citotóxica.⁽³⁰⁾ Las pruebas indican que el tamoxifeno (20 mg dos veces al día) produce una tasa de respuesta de 20% en quienes no responden a la terapia estándar de progesterona. ⁽³¹⁾.

Tomar en cuenta la quimioterapia previamente recibida para elegir el mejor fármaco, en caso de haberse utilizado esquemas previos y dependiendo de las condiciones de la paciente se puede optar por: Monodroga como Doxorubicina y Paclitaxel o la quimioterapia combinada: Doxorubicina + cisplatino o Carboplatino + paclitaxel. Varios agentes quimioterapéuticos que han sido demostrados que llegan a producir una falsa respuesta objetiva en pacientes con carcinosarcoma avanzado, además que actúan en conjunto con una irradiación abdominal que se ha utilizado en el tratamiento adyuvante.

Varios estudios o ensayos aleatorizados del Grupo Oncológico Ginecológico utilizaron la conocida actividad antitumoral de la doxorubicina. El añadir cisplatino a la doxorubicina aumentó las tasas de respuestas y la supervivencia sin evolución (SSE) sobre la doxorubicina sola pero sin efecto sobre la supervivencia general (SG). ⁽³¹⁾

Sin embargo, en un ensayo llevado a cabo con un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio III o IV con tumores residuales menores de 2 cm y sin compromiso de órganos parenquimales, el uso de la combinación de cisplatino y doxorubicina resultó en una mejoría de SG en comparación con radioterapia abdominal total (ajuste de cociente de riesgo instantáneo = 0,68; 95% límite de intervalo de confianza, 0,52–0,89; $P = 0,02$; tasa de supervivencia de 5 años de 55 contra 42%).⁽³²⁾

En un ensayo subsiguiente, el paclitaxel con doxorubicina mostró un resultado similar al cisplatino con doxorubicina. ⁽³³⁾ ⁽⁶⁾. El régimen de tres fármacos (doxorubicina, cisplatino y paclitaxel) con factor estimulante de la colonia de granulocito, sin embargo, fue significativamente superior al cisplatino más

doxorubicina: las tasas de respuestas fueron de 57 contra 34%, la SSE fue de 8,3 meses contra 5,3 meses, y la SG fue de 15,3 meses contra 12,3 meses, respectivamente.

Las sustancias biológicas en evaluación para pacientes de cáncer de endometrio avanzado o recidivante incluyen:

- Bevacizumab, que se administró como fármaco único en un ensayo de fase II; la tasa de respuesta general fue de 13,5%.
- Bevacizumab y temsirolimús.⁽³⁴⁾

Los ensayos clínicos resultan apropiados en aquellas pacientes cuya enfermedad recidive con metástasis a distancia y que no responden a la terapia hormonal. De los fármacos empleados, el más activo es la doxorubicina, con una respuesta útil pero temporal en el 33% de las pacientes con enfermedad metastásica. El paclitaxel en combinación con platinos o como sustancia única también muestra una actividad significativa.

Estas modalidades de tratamiento pueden estar asociadas con algunos términos de toxicidad y calidad de vida. Por lo tanto había una necesidad de evaluar la eficacia y seguridad de forma rigurosa.

IV Presentación del caso clínico

Paciente femenino de 45 años de edad, alergias negadas, Grupo O+, tabaquismo positivo con un índice tabáquico de 15 (moderado), Antecedente del 2000 donación renal, antecedente de menarca a los 11 años. Fecha de última menstruación el 12 de mayo 2014. Ritmo 30x5. G4 P 4. Nunca se ha realizado mastografía ni citología cervical. Método de planificación familiar: salpingoclasia bilateral tipo Pomeroy modificada.

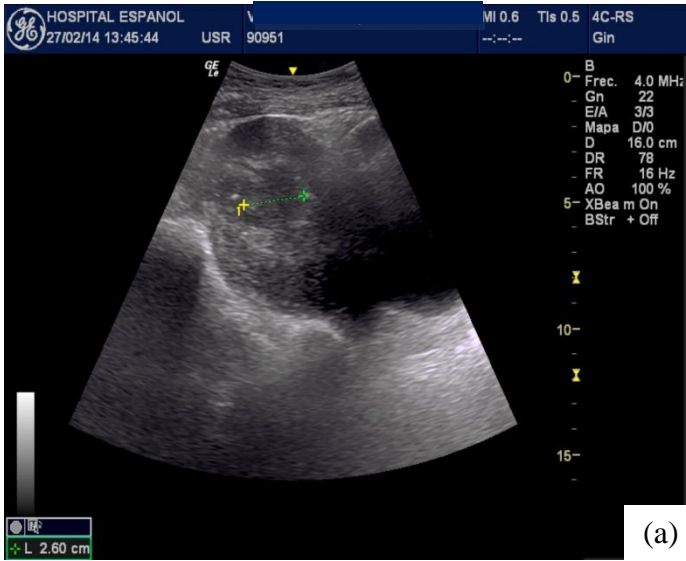
Inicia padecimiento actual 6 meses previos con sangrado uterino anormal de tipo hiperpolimenorrea acompañado de dismenorrea incapacitante y dolor tipo cólico en region de hipogastrio, por lo que acude con facultativo quien indica tratamiento médico a base de visannette (dienogest) 2 mg y ergotrate 0.20 mg, sin mejoría de la sintomatología y exacerbándose en las ultimas 24 horas previas a su ingreso por lo que acude a urgencias y se ingresa para manejo médico.

TA	FC	FR	TEMP	LLENADO	PESO	TALLA	IMC
110/80	75	17	36	2 SEG	55.5KG	1.56CM	23

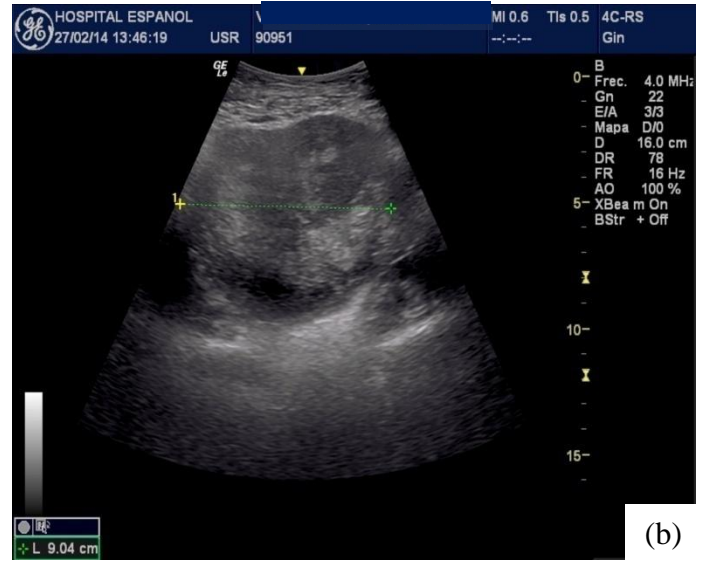
En la exploración física, se encuentra alerta, consciente, orientada, adecuado estado de hidratación y coloración mucotegumentaria, Isocoria y normorreflexia. Cuello sin adenomegalias palpables. Tórax anterior con ruidos cardiacos rítmicos sin agregados. Tórax posterior con murmullo vesicular generalizado, sin estertores ni sibilancias, no se integra síndrome pleuropulmonar. Abdomen plano depresible, no doloroso a la palpación media o profunda, peristalsis normoactiva sin datos de irritación peritoneal, no se palpan masas ni visceromegalias. Tacto vaginal con trazas de sangrado transvaginal abundante no fetido; útero aumentado de tamaño 3 cm por arriba del pubis, en anteroversoflexion, anexos no palpables y cérvix sin alteración aparente. Extremidades integras eutróficas eutémicas llenado capilar de 2 segundos

Durante su estancia en el servicio de urgencias se solicitan paraclínicos donde se reporto un hemograma con los siguientes valores: Leucocitos 8.200 Hemoglobina 10.4gr/dl, Hematocrito 32.5% MCV 82.3 HCM 26.2 CHCM 31.9 Plaquetas 362 mil NT 75.6% Linfocitos 13.8% Monocitos 4.1% Eosinofilos 5.3% Basófilos 1.2% Neutrófilos 6.2 Linfocitos 1.1 Monocitos .30 Eosinofilos .40 Basófilos .10

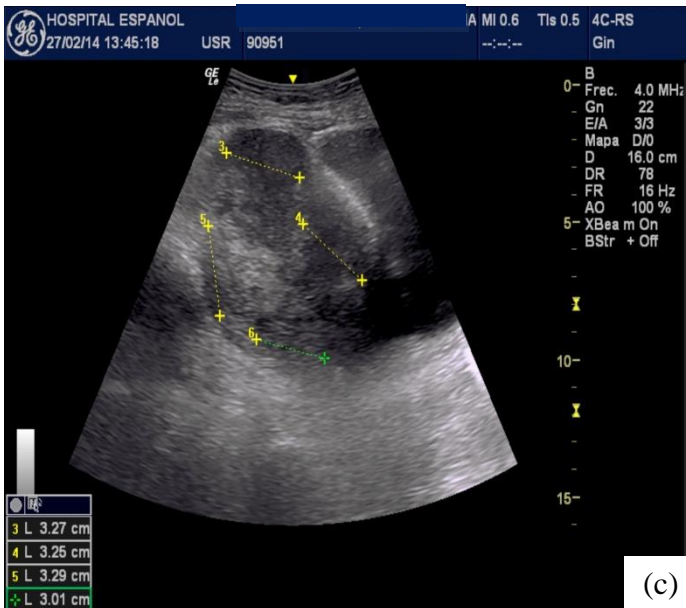
Para completar los estudios se realizo una ecografía pélvica con útero en anteversión de 12.4cmx7.5cm x4.1cm diámetro longitudinal, anteroposterior y transversal, con presencia de miomas intramurales siendo el mayor diámetro de 3 cm con imágenes hiperecogénicas en su interior siendo compatible con zonas de hemorragia, no se aprecia grosor endometrial. Ovario derecho 5cmx2.7cm, izquierdo sin alteraciones.



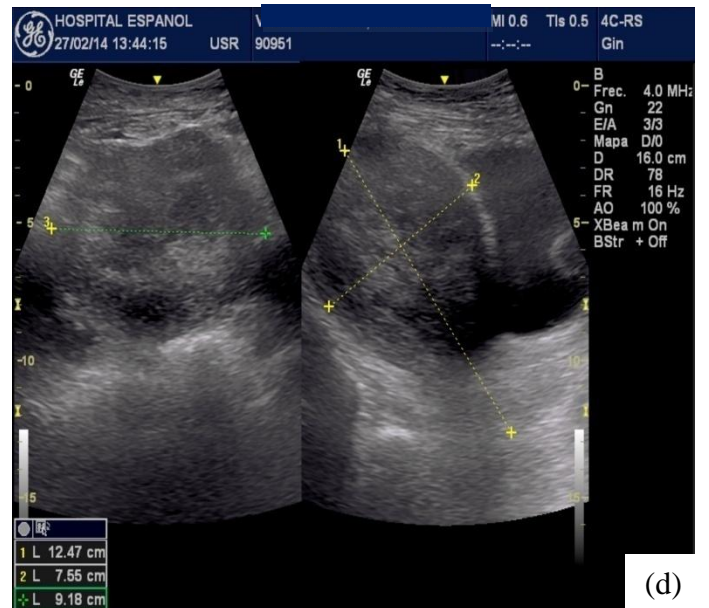
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 19 Se observan múltiples cortes donde se reportan los miomas uterinos. (a) Se observa mioma de 2.6 cm, (b) Se observa mioma en un corte longitudinal de 9 cm (c) Se observan múltiples miomas desde 3. 27cm, 3.25cm, 3.29cm, y 3.01cm que deforman la cavidad y no permiten observar el grosor endometrial (d) Se observa corte longitudinal uterino de 12.47cmx7.5cmx4.1 cm.

Se solicitó una tomografía computada axial donde se describió aumento del volumen uterino a expensas de una masa de 4 cm de localización endometrial, y sin evidenciar la presencia de ganglios de tamaño significativo.



Fig.20. Se observa en la figura (a) corte coronal con presencia de masa uterina y con presencia bilateral de ovarios. (b) corte sagital donde se observa mioma uterino que distorsiona cavidad endometrial, (c) y (d) cortes transversales donde se observan múltiples miomas uterinos.

Se solicitan laboratorios clínicos durante su estancia hospitalaria donde se reportaron los siguientes cambios:

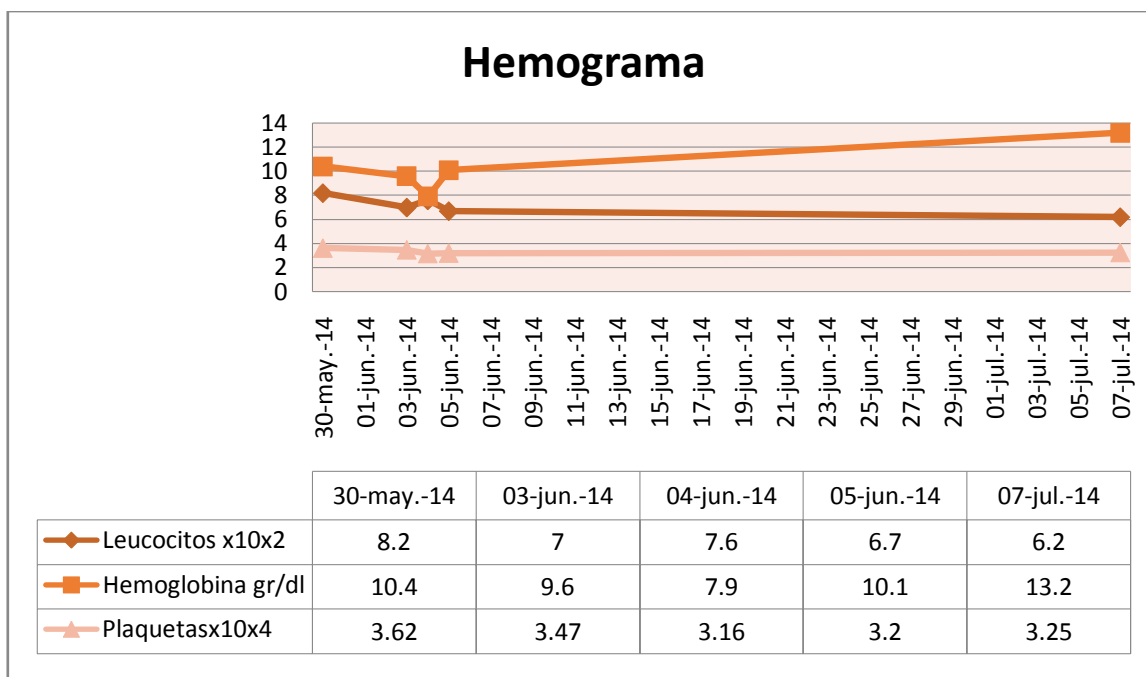


Tabla 21. Resultados de laboratorios clínicos que presentaron cambios durante su estancia intrahospitalaria.

En la tabla #21, se analizan las variaciones en el hemograma de la paciente y se observaron, cambios de hemoglobina teniendo a su ingreso 10.4 mg/dl hasta presentar una disminución de 7.9 mg/dl por lo que se transfundió 3 paquetes globulares teniendo un incremento hasta un 13.2 mg/dl a su egreso. Y los leucocitos y plaquetas tuvieron oscilaciones variadas sin cambios relevantes que afectaran clínicamente a la paciente.

Finalizando el estudio de extensión y los prequirúrgicos, se informa a la paciente del tratamiento médico-quirúrgico que se tiene que realizar, se solicita valoración prequirúrgica y se firman consentimientos informados.

Se procedió a la primera intervención quirúrgica, realizándose una histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral, se envía la pieza a patología por lo que 3 días posteriores del primer procedimiento se programa para la segunda reintervención ya que se reportó cáncer endometrial. Se termina de realizar la citorreducción con una linfadenectomía pélvica donde las piezas son mandadas a definitivo. Se obtiene 1 ganglio pélvico izquierdo y 5 ganglios paraórticos libres de neoplasia.

En el estudio microscópico se identificó una neoplasia de alto grado, un carcinosarcoma / tumor mixto mulleriano con componente de adenocarcinoma de

endometrio de tipo endometriode moderadamente diferenciado (grado 2, FIGO) y componente sarcomatoso de tipo homólogo, sin diferenciación, con afectación de endometrio posterior y anterior, hasta la zona del istmo; con una invasión miometral: 100% del miometrio, márgenes de resección quirúrgica: con lesión en la serosa y con una invasión linfovascular: presente.

Se observa una extensión a cérvix y a otros órganos: presente en salpinge izquierda. Hallazgos adicionales: cérvix con cervicitis crónica quística y papilar con metaplasia escamosa madura. Ovario izquierdo con fibroma de 4.0 cm de eje mayor, quistes foliculares, folículos quísticos, cuerpos blancos e hiperplasia estromal nodular y un ovario derecho con quistes foliculares, cuerpos blancos e hiperplasia estromal nodular y salpinge derecha sin alteraciones.

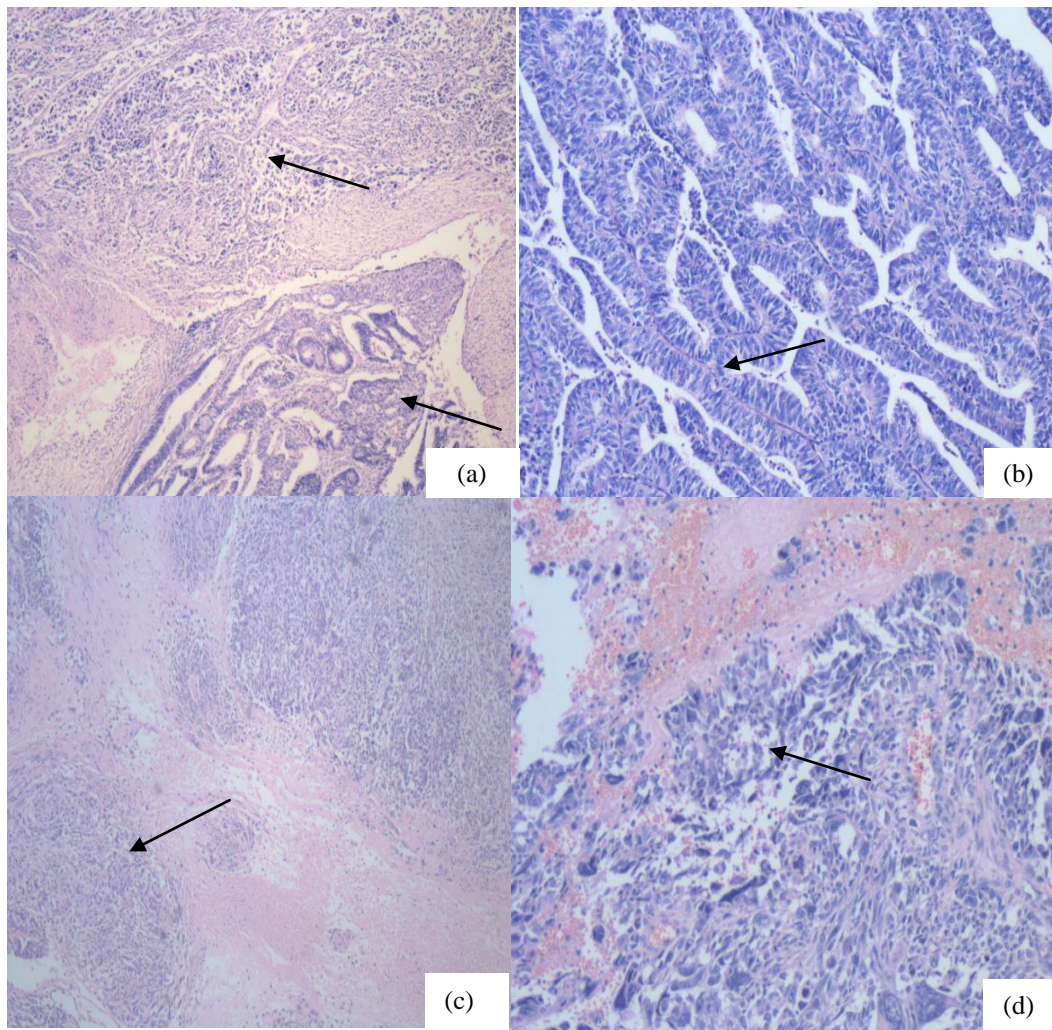


Fig. 22 (a) HE 5x, lesión bifásica con un componente glandular y un componente sarcomatoide. (b) HE 10x, componente glandular, glándulas espalda con espalda, sin estroma entre ellas. (c) 5x, HE, componente sarcomatoide; lesión con células fusiformes con infiltración del miometrio. (d) 10x, HE, componente sarcomatoide; células pleomorfas con áreas necrosis y hemorragia reciente.

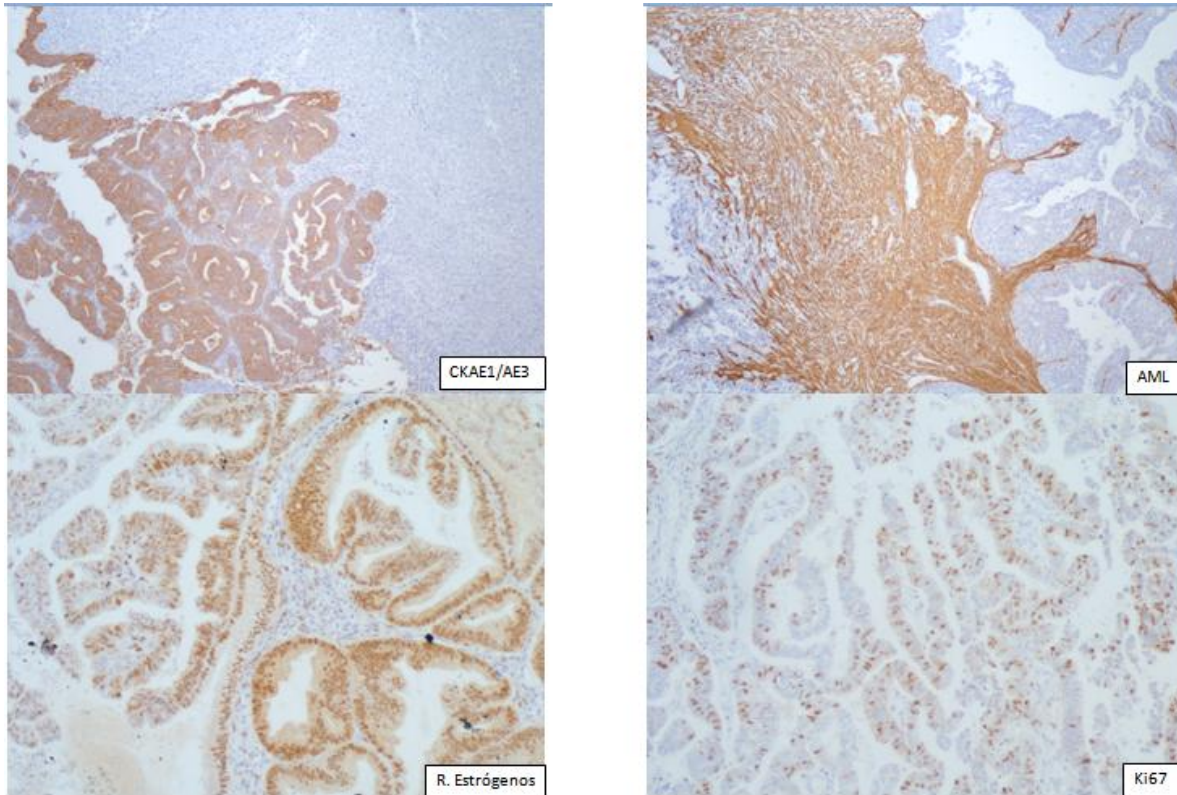


Fig. 23 Descripción de la inmunohistoquímica: Imágenes y un cuadro comparativo en tabla 24.

	Componente epitelial	Componente sarcomatoso
Citoqueratinas AE1/AE3	Positivo	Positivo, en parches
Actina de músculo liso	Negativo	Positivo, en parches
PAX-8	Positivo	Negativo
Desmina	Negativo	Negativo
Receptores de estrógenos	Positivos, 100% ++	Negativos
Receptores de progesterona	Positivos, 100% +++	Negativos
Proteína p53	Positivo, parches 40%	Positivo, parches
Proteína p16	Positivo, parches	Negativo
Ki-67	70%	No se realizo
Citoqueratina5/6	Positivo, focal	Negativo
CD10	Positivo, parches	Positivo, focal

Tabla 24 se mencionan los componentes epitelial y sarcomatoso con los diferentes marcadores positivos para hacer el diagnóstico.

La extensión de la invasión fue más allá de las salpinges, por lo que de acuerdo a la clasificación de la FIGO 2010 le corresponde un estadio IIIa ya que presentó una invasión de la serosa y/o anexos y los ganglios linfáticos que fueron aislados en la linfadenectomía, siendo 1 ganglio pélvico y 4 ganglios paraaórticos resultando libres de metástasis.

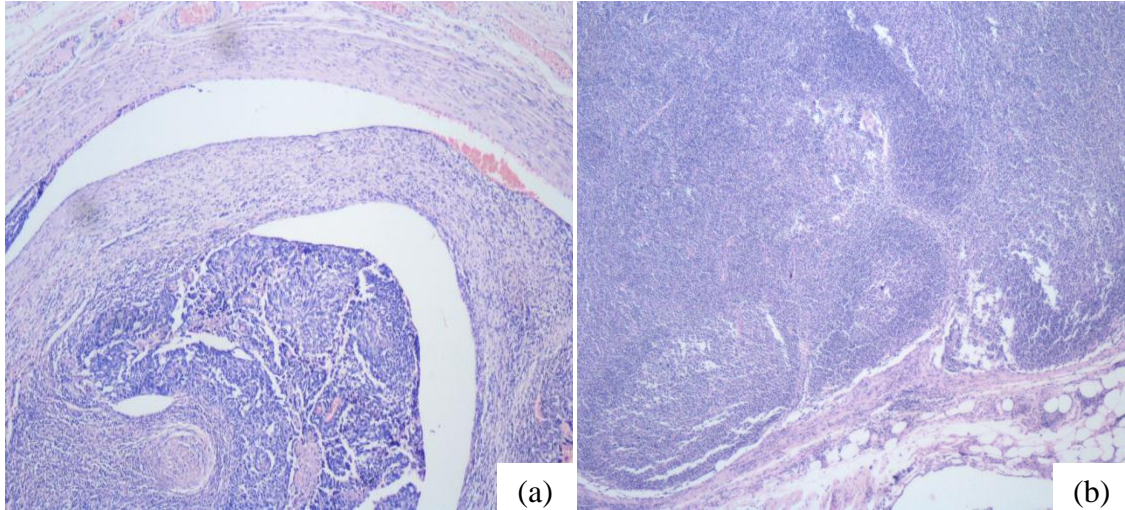


Fig. 25 5x, HE, (a) 5X, HE, salpinge izquierda con infiltración neoplásica. (b) ganglio linfático con hiperplasia folicular y paracortical, reactiva. Negativo a metástasis.

Se propuso completar el tratamiento con radioterapia-quimioterapia adyuvante, que incluyó radioterapia adyuvante pélvica seguida de 50fy/25/x BRT 3fr, recibiendo 25 sesiones con un total de 5000 gy, en cada sesión administrándose 200 gy, siendo la última sesión el 16 agosto del 2014.

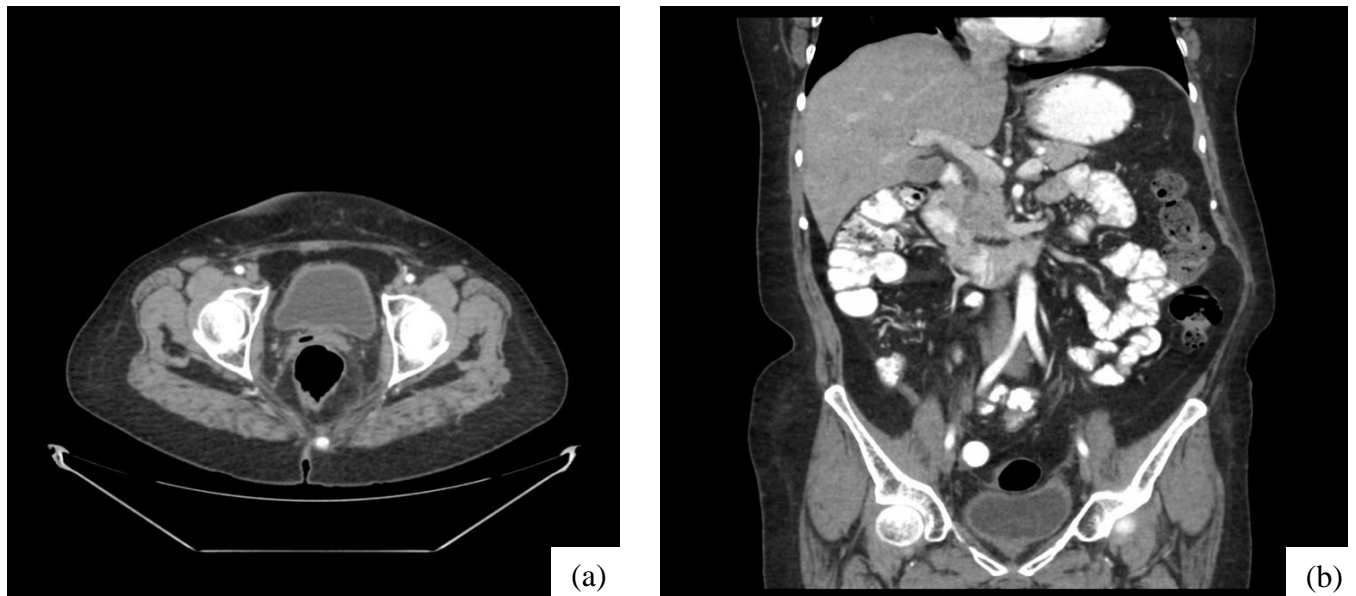


Fig. 25 Se observa corte transversal y coronal (a) y (b) con tomografía axial computarizada de control, posterior a los ciclos de radioterapia; donde se observa ausencia de útero y ovarios.

IV Análisis del caso con base en literatura médica

Es una paciente, que presenta un factor de riesgo de importancia para el padecimiento actual que es la edad materna avanzada (8), del resto de factores de riesgo, no muestra exposición a estrógenos exógenos, tamoxifeno, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, nuliparidad o menarca temprana (28).

Podemos observar que la paciente presentó un cuadro clínico, propio de esta patología, con los trastornos del sangrado uterino que son de tipo hiperpolimenorra y que está asociado a un 20% de probabilidad para cáncer de endometrio asociándose con factores de riesgo (28).

Así como se realizaron estudios paraclínicos de primer contacto, siendo solicitado en primer lugar el ultrasonido transvaginal (28), donde se reportan imágenes compatibles con miomatosis uterina pero al deformar cavidad no se aprecia adecuadamente grosor endometrial, recordemos que ecográficamente, el carcinosarcoma se presenta como una masa polipoidea que se proyecta en la cavidad endometrial, con márgenes irregulares, heterogéneo e isoecogénico con respecto al miometrio, aunque en otras ocasiones puede ser hipoecogénico e incluso visualizarse áreas hemorrágicas. En la mayoría de los casos hay invasión miometrial, y en el estudio doppler se evidencia una marcada vascularización, con índices de resistencia bajos, característicos de neovascularización (35), por lo que se solicita tomografía abdomino-pélvica computarizada (4) que junto con la resonancia magnética son estudios estándar de oro para diagnóstico de patologías endometriales.

Cuando se recibieron los resultados de dicho estudio, se corroboraron imágenes nuevamente correspondientes con miomas uterinos de varios tamaños siendo el mayor de 4 cm con distorsión de la cavidad, por lo que se decide tratamiento quirúrgico y se programa para histerectomía total abdominal sin conservación de anexos (10). Ésta se realiza en un primer tiempo sin observar alteraciones macroscópicas en cavidad abdomino-pelvica y sin conservación de anexos. Se envía pieza a patología y se da por terminado procedimiento quirúrgico. Tres días posterior al procedimiento quirúrgico, se reciben resultados donde el servicio de patología reporta un carcinosarcoma uterino, el cual recordemos que de acuerdo a la literatura tienen una incidencia anual global entre 0,5 y 3,3 casos por 100 000 mujeres (34). La tasa global de supervivencia a los 5 años, en el carcinosarcoma, es de 30% (36). El factor pronóstico más importante es el estadio I al realizar el diagnóstico en esta etapa. Pero, en más de un tercio de los casos el diagnóstico se realiza en estadios avanzados como III o IV, empobreciendo todavía más las expectativas de supervivencia (10). Por lo que en la segunda intervención fue citorreductora y consistió en salpingooforectomía, linfadenectomía, toma de epiplón para mejorar la supervivencia (10), ya que se han reportado estudios *Vorgias 2010*, donde el número de ganglios resecados se correlaciona con la sobrevida y el riesgo de recurrencia de esta patología. (25) y así al estadificar el carcinosarcoma es un estadio III A de acuerdo a la FIGO (8).

Se propuso completar el tratamiento con radioterapia-quimioterapia adyuvante, que incluyó radioterapia adyuvante pélvica seguida de 50fy/25/x BRT 3fr recibiendo 25 sesiones con un total de 5000 gy, en cada sesión administrándose 200 gy. Mencionando la última revisión de Cochrane (2013), que evalúa la efectividad y seguridad de la radioterapia y la quimioterapia sistémica en el tratamiento del carcinosarcoma uterino en estadio III y IV ⁽³⁷⁾, debe considerarse la quimioterapia combinada adyuvante con ifosfamida y paclitaxel en el tratamiento primario y en el tratamiento de primera línea del carcinosarcoma uterino metastásico, así como en la enfermedad recidivante, que se debió realizar un seguimiento dentro de los primeros 3 o 6 meses con estudios de imagen, CA 125 para disminuir el riesgo de recidivas ⁽⁴⁾, pero en este caso la paciente ya no acudió a consulta y no se pudo realizar un seguimiento adecuado.

En conclusión, con este caso clínico quiero resaltar la importancia de un adecuado tratamiento del carcinosarcoma, tanto quirúrgico como médico. Como hemos observado, la paciente del caso presentó pocos factores de riesgo y un cuadro clínico parecido a miomatosis uterina, por lo que es importante recordar que por ello se solicitó de segunda instancia la tomografía axial computarizada en lugar de la resonancia magnética, ya que esta es el estudio ideal para el cáncer de endometrio ⁽²¹⁾ y a si dificultarse en poder hacer el diagnóstico de carcinosarcoma uterino y este pasar inadvertido, dándole un abordaje diferente. Recordar, también, que el carcinosarcoma es un tumor altamente agresivo con muy mal pronóstico, el cual va a estar determinado principalmente por el estadio clínico al diagnóstico. Será muy importante que realicemos una adecuada estadificación quirúrgica del tumor, ya que entre 10 y 40% de las mujeres con enfermedad clínicamente localizada en útero tienen afectación ganglionar, que en este caso no lo presentó y por ello, tuvo mejor pronóstico.

Por último, que el carcinosarcoma tiene un comportamiento clinicopatológico más parecido a un carcinoma endometrial de alto grado que a un sarcoma. Y poder valorar que está en nuestras manos el sospechar esta patología, para poder ofrecer resultados más allegados a diagnosticar este tipo de tumor, que en el momento actual presenta un pronóstico tan sombrío en el marco de nuestra especialidad.

V BIBLIOGRAFIA

1. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* ;51(6):694-705.2012
2. Bosquet J,*, Terstriep S, Cliby W , Brown-Jones M,. Kaur J, Podratz K, Keeney G The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas *Gynecologic Oncology* 116, 419–423, 2010
3. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al.: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497 (7447): 67-73, 2013.
4. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 978-84-612-7418-2 - Vol. 82010.
5. Abupama R. Kuriakose S. Carcinosarcoma of the uterus- a single institution retrospective analysis of the management and outcome and a brief review of literature. *Indian J. Surg Oncol*; 4 (3); 222-228, 2013.
6. Mccluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* ; 12:687-690.2002
7. Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma, *journal of cancer research and therapeutics* volume 10, 2014
8. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016. .
9. El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. *Clin Obstet Gynecol*; 54:292–304. 2011
10. Joseph Menczer, MD Review of Recommended Treatment of Uterine Carcinosarcoma *Curr. Treat. Options in Oncol.* 16:53, 2015
11. Corpus uteri. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, pp 403-18. 2010
12. Bertelsen K, Ortoft G, Hansen ES: Survival of Danish patients with endometrial cancer in the intermediate-risk group not given postoperative radiotherapy: the Danish Endometrial Cancer Study (DEMCA). *Int J Gynecol Cancer* 21 (7): 1191-9, 2011.
13. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al.: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk : an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375 (9717): 816-23, 2010.
14. Andall ME, Filiaci VL, Muss H, et al.: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* : 36-44, 2006.
15. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* : 2159-66, 2004.

16. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al.: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* : 1173-8, 2004
17. Zhang C, Hu W, Jia N, Li Q, Hua K, Tao X, et al. Uterine Carcinosarcoma and High-Risk Endometrial Carcinomas: a clinicopathological Comparison. *Int J Gynecol Cancer*;25:629–36.2015
18. Tong SY, Lee JM, Choi YJ, Lee JK, Kim JW, Cho CH, Kim SM, Park SY, Park CY, Kim KT. The comparison of clinicopathological characteristics in primary malignant mixed müllerian tumour with epithelial endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*;52(1):44-8.2012
19. Tong SY, Lee JM, Choi YJ, Lee JK, Kim JW, Cho CH, Kim SM, Park SY, Park CY, Kim KT. The comparison of clinicopathological characteristics in primary malignant mixed müllerian tumour with epithelial endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*;52(1):44-8.2012
20. Lee EJ, Joo HJ, Ryu HS. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: sonographic spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol*;39:348–53,2012
21. Desai NB, Kollmeier MA, Makker V, Levine DA, Abu- Rustum NR, Alekter KM. Comparison of outcomes in early stage Uterine carcinosarcoma and uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*;135:49–53.2014
22. Nikolaos T, Alexandros R, Flora Z, Dimitrios Z ,Maria S, Nikolaos A, Dimitrios H• Christos A. , Meletios-Athanassios D , Aris A Serum CA 125, CA 15-3, CEA, and CA 19-9: a prognostic factor for uterine carcinosarcomas? *Arch Gynecol Obstet* 287:97–102, 2013
23. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 84:12–16, 2015
24. FIGO Committee on Gynecologic Oncology: FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* : 97-8, 2014.
25. Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas [malignant mixed Mullerian tumours]: a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet*;282:659–64, 2010
26. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 .
27. Alagkiozidis I, Grossman A, Tang NZ, Weedon J, Mize B, Salame G, et al. Survival impact of cytoreduction to microscopic disease for advanced stage cancer of the uterine corpus: a retrospective cohort study. *Int J Surg*;4: 61–6, 2015.
28. Ward KK, Shah NR, Saenz CC, et al.: Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*: 176-9, 2012
29. Higpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* : 3902-8, 2004
30. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al.: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in

- advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* : 36-44, 2006.
31. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*: 2159-66, 2004
 32. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al.: Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*: 2259-65, 2011.
 33. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, et al.: Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*: 22-7, 2013.
 34. Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, et al. Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcomas. *Gynecol Oncol*;100:561-4, 2006
 35. Lee EJ, Joo HJ, Ryu HS. Malignant mixed Müllerian tumors. of the uterus: sonographic spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol*.39:348–53, 2012
 36. Bharwani N, Newland A, Tunariu N, Babar S, Sahdev A, Rockall AG, Reznek RH. MRI appearances of uterine malignant mixed müllerian tumors. *AJR Am J Roentgenol*:1268-75, 2010
 37. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28.
 38. Arimoto T, Nakagawa S, Yasugi T, et al.: Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*: 32-5, 2007.
 39. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol.*;51(6):694-705.2012
 40. Otsuki A, Watanabe Y, Nomura H, Futagami M Paclitaxel and carboplatin in patients with completely or optimally resect carcinosarcoma of the uterus. *International journal of gynecological cancer*. Vol 25;number 1, 2015.
 41. Lourdes Sánchez Gutiérrez¹, Asunción Martínez Verdú, María Francisca Oltra Escoda, José María Rodríguez Ingelmo Carcinosarcoma uterino: presentación de un caso y manejo actual. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*;177-181; 2014 .