



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

***“SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL, ESTUDIO  
CLINICOPATOLÓGICO DE 18 CASOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO.”***

***TESIS DE POSGRADO***

***QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN:  
ANATOMÍA PATOLÓGICA  
P R E S E N T A  
DR. ADRIÁN ANTONIO LÓPEZ VERA***

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. MONICA B. ROMERO GUADARRAMA.  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA UNAM**

**MÉXICO, DF, 2009**



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.

**Dra. Patricia Alonso y Viveros.**  
Jefa de servicio de patología del HGM.

---

**Dra. Mónica B. Romero Guadarrama.**  
Jefa del curso de especialidad y Tutora de tesis.

---

**Dedico este trabajo de tesis a:**

**Mis hijos.**

Porque ustedes son la razón que le da sentido a mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Mónica Romero Guadarrama por la orientación y tutoría de esta tesis, y su esmerada dedicación a su trabajo diario en el Hospital General de México. Sin su especial apoyo y colaboración no se habría llevado a cabo este proyecto de tesis.

A mis padres por todo su afecto y sustento económico durante tantos años de estudio, es mi pago hacerlos sentir siempre orgullosos. Gracias por confiar en mí.

A mi esposa por su paciencia, comprensión y apoyo en las largas horas de trabajo durante la elaboración de esta tesis. Muchas gracias.

A dios por dejarme disfrutar cada día y cada momento, de la vida otorgada y de ejercer medicina y con una nueva pasión “la patología”.

Al Dr. Carlos Humberto Cruz Ortiz por las fotografías macroscópicas otorgadas del sarcoma del estroma endometrial para la elaboración de esta tesis.

## **TABLA DE CONTENIDOS.**

<b>DEDICATORIA</b>	<b>Pag.3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>Pag.4</b>
<b>1. OBJETIVO</b>	<b>Pag 6</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>Pag 7</b>
<b>3. ANTECEDENTES</b>	<b>Pag 8</b>
<b>4. DESARROLLO</b>	<b>Pag 29</b>
<b>4.1 MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>Pag 29</b>
<b>4.2 RESULTADOS</b>	<b>Pag 30</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>Pag 38</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>Pag 41</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>Pag 43</b>

## **1. OBJETIVO.**

El objetivo de la presente tesis es la de conocer la incidencia del sarcoma del estroma endometrial, sus características clínicas, y el de evaluar y correlacionar los diferentes factores pronósticos de pacientes tratados en el Hospital General de México, OD.

Las variables clínicas y patológicas se obtuvieron de estudios de piezas quirúrgicas del servicio de patología quirúrgica de la Unidad de Patología en el periodo que comprendió del año 2002 a 2008 del Hospital General de México O.D. de la Secretaría de Salud.

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

Los tumores uterinos con patrón sarcomatoso son un grupo heterogéneo de neoplasias con mal pronóstico a pesar del tratamiento. Diferentes factores pronósticos han sido referidos en diferentes estudios. Sin embargo, hay discrepancias por parte de los autores al respecto de la relevancia de cada uno de ellos, con excepción del estadio clínico. No se ha definido la influencia de cada factor pronóstico: como en la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de recidiva local y sobrevida libre de metástasis.

El cuerpo uterino representa el segundo sitio mas común de tumores malignos del órgano genital femenino, estas neoplasias son divididas en epiteliales, mesenquimales, mixtas, y tumores trofoblásticos.

El carcinoma endometrial ocurre predominantemente en países desarrollados, y esta frecuentemente asociado con obesidad. Se han distinguido dos grandes tipos. El tipo I es estrógeno dependiente y se desarrolla a través de la secuencia hiperplasia-carcinoma. El tipo II no es estrógeno dependiente y se desarrolla independientemente de la hiperplasia endometrial. Estos se presentan en mujeres de edad avanzada y son más agresivos.

El carcinosarcoma es clasificado morfológicamente como tumor mixto (epitelial y mesenquimal) aunque si bien es considerado monoclonal, con estudios inmunohistoquímicos y moleculares se encuentran incluidos en el grupo de los tumores epiteliales. Su pronóstico es peor que aquellos de la categoría epitelial.

Esta tesis muestra un panorama general en nuestra Institución de este tipo de tumores del cuerpo uterino, ya que los datos que se obtuvieron, fueron de piezas quirúrgicas en un periodo de 7 años en el Hospital General de México O.D. donde se reciben un promedio de 21,000 a 22,000 biopsias y piezas quirúrgicas anuales..

### **3 ANTECEDENTES.**

#### **3.1 Epidemiología y situación geográfica actual**

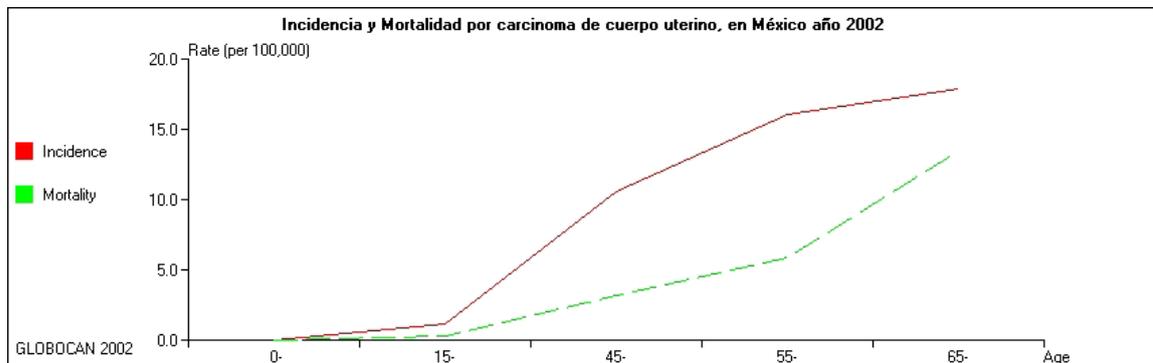
Los tumores uterinos con patrón histológico sarcomatoso son un grupo heterogéneo de neoplasias constituidas por diferentes tipos morfológicos, que en conjunto representan entre el 1 y el 3% de las neoplasias ginecológicas y del 3 al 7% de las neoplasias del útero<sup>1</sup>. En un estudio realizado en Estados Unidos por el National Cancer Institute entre los años de 1973 y 1981, su incidencia anual fue del 1.71/100,000<sup>2</sup>. Sin embargo, esta frecuencia es variable: pues en países como Israel, se convierte en la cuarta neoplasia ginecológica y en mujeres de raza negra también es frecuente<sup>3,4</sup>.

En México según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) en el año 2000 se registraron 91,913 tumores malignos que corresponden a 92.3 casos por 100, 000 habitantes. En el sexo femenino se reportó el 65.7% de los casos. Los principales tumores malignos que se registraron en mujeres para el año 2000 son el cáncer cérvico uterino con 36%, mama 17% y piel 11%<sup>5</sup>.

En los tumores del cuerpo uterino que se registraron según el RHNM en el año 2000. 1,583 casos que corresponden a 3.2 casos por 100,000 habitantes y al 1.7% del total de las neoplasias malignas registradas y al 2.6% de aquellas neoplasias malignas en mujeres, presentando su mayor incidencia en mujeres entre 45 a 64 años de edad con 746 casos registrados ocupando el quinto lugar en este grupo de edad<sup>5</sup>.

Según las estadísticas de Globocan 2002 la situación para nuestro país en lo que se refiere a la incidencia y mortalidad del carcinoma del cuerpo uterino se ejemplifica en la grafica 1, donde se observa que a mayor edad mayor incidencia y mayor mortalidad<sup>6</sup>.

## GRAFICA 1



Sin embargo no hay estadísticas en nuestro país sobre la incidencia y mortalidad del sarcoma del estroma endometrial, siendo los pocos casos registrados motivo de publicaciones de casos<sup>5</sup>.

Los principales tipos histológicos, por orden decreciente de frecuencia, son los carcinosarcomas (50%), leiomiomas (30%), sarcoma del estroma endometrial (10%), adenosarcomas (8%), y otros (2%)<sup>7</sup>.

La sobrevida global de estos tumores varía en función de las series, oscilando entre el 15%-50% a los 5 años; en estadios tempranos están descritas entre un 40%-70% de sobrevida a 5 años, mientras que para los estadios avanzados estos valores descienden al 0-20%.

Su rareza, la diversidad histológica con comportamientos diferentes, las pocas series amplias descritas se basan en un número relativamente pequeño de pacientes, lo cual ha contribuido a crear una atmósfera de confusión en lo referente a su pronóstico y tratamiento. Además, los factores de pronóstico estudiados no son los mismos, el único aceptado por los autores es el estadio clínico; el resto de los factores de pronóstico son valorados de modo heterogéneo, lo que ha llevado a la ausencia de consenso a lo largo de los años entre los diferentes grupos de investigación<sup>7,8,9,10,11,12-15</sup>.

### 3.2 Clasificación y anatomía patológica.

Los tumores mesenquimatosos uterinos, constituyen un grupo variado y heterogéneo, dentro del cual se incluyen tumores mesenquimales puros, como el leiomioma y el sarcoma del estroma endometrial y el grupo de aquellos que presentan además de un componente mesenquimal un componente epitelial, el mejor ejemplo el carcinosarcoma o tumor mixto mülleriano maligno.

En ocasiones, algunos tumores predominantemente, pero no exclusivamente de éste último grupo, pueden contener tejidos no propios del útero, como músculo estriado, hueso o cartílago.

Estos componentes no propios se denominan “heterólogos”, para distinguirlos de los componentes “homólogos”, constituyentes normales del útero.

La OMS (Organización mundial de la salud 2003) clasifica histológicamente los tumores del cuerpo uterino de la siguiente manera (Tabla1).

**TABLA 1**

Tumores epiteliales y lesiones relacionadas.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma endometrial.<ul style="list-style-type: none"><li>○ Adenocarcinoma endometriode</li><li>○ Adenocarcinoma mucinoso.</li><li>○ Adenocarcinoma seroso.</li><li>○ Adenocarcinoma de células claras.</li><li>○ Adenocarcinoma de células mixtas</li><li>○ Carcinoma de células escamosas</li><li>○ Carcinoma de células transicionales.</li><li>○ Carcinoma de células pequeñas</li><li>○ Carcinoma indiferenciado</li></ul></li><li>• Hiperplasia endometrial</li><li>• Polipo endometrial.</li></ul>
--	---

<b>Tumores mesenquimales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Del estroma endometrial y tumores relacionados <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Sarcoma del estroma endometrial</b></li> <li>○ Nódulo del estroma endometrial</li> <li>○ Sarcoma endometrial indiferenciado.</li> </ul> </li> <li>• Tumores de músculo liso. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leiomiosarcoma</li> <li>○ De potencial maligno incierto.</li> <li>○ Leiomioma</li> <li>○ Miscelaneos.</li> </ul> </li> </ul>
Tumores mixtos (epiteliales y mesenquimatosos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinosarcoma. (tumor mixto mülleriano)</li> <li>• Adenosarcoma</li> <li>• Carcinofibroma</li> <li>• Adenofibroma</li> <li>• Adenomioma</li> <li>•</li> </ul>
Enfermedad trofoblástica gestacional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias trofoblásticas <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Coriocarcinoma</li> <li>○ Tumor trofoblástico del sitio placentario.</li> <li>○ Tumor trofoblástico epitelioides</li> </ul> </li> <li>• Embarazo molar.</li> <li>• Lesiones trofoblásticas no molares, no neoplásicas.</li> </ul>
Tumores miscelaneos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor de los cordones sexuales</li> <li>• Tumores neuroectodérmicos</li> <li>• Paraganglioma melanotico</li> <li>• Tumores de tipo célula germinal</li> </ul>
Tumores hematopoyeticos y linfoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia</li> <li>• Linfoma.</li> </ul>
Tumores secundarios	

### **3.2.1 Sarcoma del estroma endometrial**

Son poco frecuentes, representando el 10-20% de los tumores uterinos malignos, aparecen en mujeres jóvenes, con una media de edad entre los 40 y 50 años.

Se ha descrito un incremento de su frecuencia en mujeres con estímulo estrogénico aumentado y continuo, y también en mujeres con historia previa de radiación pélvica.

El signo más frecuente de presentación es la metrorragia<sup>16, 17</sup>.

El sarcoma del estroma endometrial ha sido tradicionalmente dividido en bajo y alto grado, basado en el conteo mitótico.

Sin embargo desde que los sarcomas de alto grado carecen de diferenciación específica y no se asemejan al estroma endometrial, se ha propuesto que estos deben ser sarcoma uterino endometrial indiferenciado<sup>18</sup>.

Para diferenciar entre sarcomas del estroma endometrial de bajo grado y sarcoma endometrial indiferenciado es importante tomar en cuenta el pleomorfismo nuclear y la necrosis. En este último no es importante el índice mitótico.

#### **3.2.1.1 Histopatología**

Estos tumores son redondos a ovals con una superficie de corte amarillo a gris, miden generalmente 4cm de diámetro sin embargo han sido reportados tumores desde 0.8cm-15cm., la degeneración quística o mixoide con áreas de necrosis y hemorragia son observadas ocasionalmente. (Figuras 1 y 2)

**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



Figura 1: Sarcoma del estroma endometrial, Tumor de 12cm de diámetro, superficie heterogénea, con áreas de necrosis y hemorragia, blanco grisáceo. Figura 2: Sarcoma del estroma endometrial con degeneración quística. (Cortesía del Dr. Carlos Humberto Cruz Ortiz)

Los tumores del estroma endometrial están compuestos de células que recuerdan aquellas del estroma endometrial proliferativo, y son menos frecuentes que los tumores de músculo liso. (Figura 3)

**FIGURA 3**

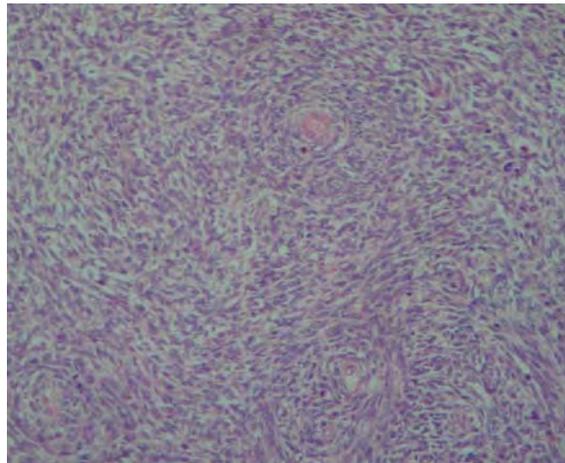


Figura 3: Imagen microscópica del Sarcoma del estroma endometrial, donde las células están dispuestas concéntricamente alrededor de las arteriolas espirales.

Los tumores del estroma endometrial son subdivididos en benignos y malignos basado en el margen del tumor<sup>19, 22</sup>. Aquellos con márgenes empujantes son nódulos del estroma benignos, mientras que aquellos con márgenes infiltrantes son calificados como sarcomas estromales.

Hay un acuerdo general sobre la definición morfológica de los casos típicos del sarcoma endometrial indiferenciado y de bajo grado. Característicamente el sarcoma del estroma endometrial de bajo grado es una neoplasia indolente clínicamente con una vascularización plexiforme característica, mínima atipia citológica y poca actividad mitótica. El sarcoma indiferenciado usual, una neoplasia altamente agresiva carece de vascularidad plexiforme, presenta principalmente atipia citológica y tiene frecuentes y atípicas figuras mitóticas.

No es una evidencia valida que el conteo de 10 o más mitosis por 10 campos de alto poder sea un pronóstico adverso encontrado en una neoplasia que es contraria a un sarcoma del estroma de bajo grado.

Una pequeña minoría de casos parten de características de sarcoma del estroma endometrial de bajo grado y sarcoma indiferenciado, siendo controversiales sus clasificaciones.

### **3.2.1.2 Inmunohistoquímica**

Las células neoplásicas del nódulo estromal y del sarcoma del estroma endometrial de bajo grado son inmunoreactivas para vimentina, CD10<sup>23, 24</sup>, y en menor grado para actina<sup>25</sup>. Estos tumores son usualmente, pero no siempre negativos para desmina y caldesmosina-H<sup>26, 27, 28</sup>. El sarcoma del estroma endometrial de bajo grado es casi siempre positivo para receptores de estrógenos y progesterona<sup>29, 30, 31</sup>. Raramente los tumores del estroma endometrial de bajo grado, particularmente aquellos que muestran áreas con patrón de cordones sexuales, son positivos para alfa-inhibina<sup>32</sup>, CD99<sup>33</sup> y citoqueratinas<sup>34</sup>.

### **3.2.1.3 Genética**

En los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado esta presente la translocación 7; 17 de los genes JAZF1 y JAZ1<sup>35, 36</sup>.

Los tumores del sarcoma del estroma endometrial de bajo grado y los nódulos del estroma endometrial son típicamente diploides<sup>37</sup>.

### **3.2.1.4 Pronóstico y factores predictivos.**

La distinción histológica entre el sarcoma endometrial indiferenciado y el sarcoma del estroma endometrial tiene importantes implicaciones con respecto al pronóstico<sup>38</sup>.

Los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado son tumores indolentes con propensión a la recurrencia local, usualmente algunos años después de la histerectomía.

Las metástasis a distancia son poco comunes, en contraste con el sarcoma endometrial indiferenciado los cuales son tumores altamente agresivos, donde la mayoría de las mujeres, presentan enfermedad extrauterina al momento del diagnóstico y fallecen dentro de dos años después del diagnóstico<sup>39, 18</sup>.

### **3.3 Factores pronósticos.**

En la Tabla 2, se ejemplifican las diferentes publicaciones con las series de casos en donde analizan los factores pronóstico para algunos tumores del cuerpo uterino.

**TABLA 2**

<b>Publicación</b>	<b>Muestra</b>	<b>Factor pronóstico analizado</b>	<b>Conclusiones</b>
Vontagma y cols (1976)	104	Invasión miometrial	SEE mejor pronóstico, CS=LS.
Kahanpää y cols.(1986)	209	Grado, índice mitótico, invasión miometrial	SEE mejor pronóstico, CS=LS
Chiara y cols. (1988)	48	Invasión vasculolinfática, invasión miometrial	CS componentes heterólogos peor.
Olah y cols. (1992)	367	Grado, índice mitótico	CS mejor, LS peor.
Major y cols. (1993)	453	Tamaño tumoral, grado, índice mitótico, invasión vasculolinfática, invasión miometrial.	CS mejor, LS peor.
Arrastra y cols. (1997)	97 CS	Invasión miometrial	Heterólogos peor.
Gerszten y cols. (1998)	60 CS	Invasión miometrial	Heterólogos=Homólogos
Chauvenic y cols. (1999)	73	Grado, índice mitótico, invasión miometrial.	SEE mejor, LS peor.
Ferre y cols (1999) GOCO	103	Tamaño tumoral, grado, índice mitótico, invasión vasculolinfática, invasión miometrial.	SEE mejor, CS=LS
Pautier y cols (2000)	147	Tamaño tumoral, grado e índice mitótico.	SEE mejor, LS peor.
<b>SEE.-</b> Sarcoma del estroma endometrial. <b>CS.-</b> Carcinosarcoma. <b>LS.-</b> Leiomiomasarcoma. <b>CS=LS.-</b> Pronósticos semejantes.			

Al analizar los diferentes factores pronóstico nos encontramos con que hay diferencias entre los diferentes autores. Los problemas que dificultan una valoración adecuada de los resultados y que explican las discordancias son: Las series que analizan los factores pronóstico no son abundantes y en algunas el número de mujeres incluidas suele ser inferior de 100;

además las series son retrospectivas a lo largo de 20-30 años, lo que puede causar heterogeneidad al momento de la evaluación de los resultados y muchos de los autores no incluyen todos los factores pronósticos.

En los tumores uterinos con patrón sarcomatoso se han considerado factores pronóstico los siguientes: El estadio clínico, el índice mitótico, la invasión miometrial, el tamaño tumoral, la necrosis, la invasión vascular y linfática, el estado de los márgenes después de la cirugía, la presencia de metástasis peritoneales o ganglionares, la edad y el tipo histológico.

Si bien todos los autores coinciden en el hecho de que el estadio es el factor pronóstico más importante, no hay consenso en lo que hace referencia a los demás, si bien los más citados después del estadio son la presencia de invasión miometrial y el índice mitótico elevado<sup>1, 40-60</sup>.

### **3.3.1 Estadio clínico**

Es el factor pronóstico por excelencia. Los estadios tempranos presentan sobrevida del 40-70% a los 5 años, mientras que los avanzados la sobrevida es del 0-15% según algunos autores. En las diferentes series de la literatura analizadas se constata que la mayoría de las recidivas suceden en los dos primeros años tras el diagnóstico, y las pacientes fallecen en los primeros tres años. En los estadios avanzados, prácticamente todas las pacientes recidivan localmente y desarrollan metástasis a distancia, siendo los sitios más frecuentes en pulmón y hueso<sup>1-4, 7-10, 12, 15,41-53, 55, 56,60-72</sup>.

En un estudio publicado por Rovirosa y cols. En 1998<sup>73</sup>, en 39 mujeres afectadas de sarcomas uterinos, se constató que el estadio clínico fue el factor pronóstico más importante. Todas las pacientes con estadios avanzados fallecieron por recidiva local y/o metástasis a distancia. El estadio avanzado influyó en la supervivencia libre de recidiva local y sobrevida libre de metástasis al efectuar el análisis multivariado.

### 3.3.1.1 TNM y clasificación de Figo

La clasificación de TNM y la clasificación de FIGO de los tumores del cuerpo uterino no trofoblástico. (Tabla 3) aplica para los carcinomas y para los tumores mesodérmicos mixtos malignos. Los ganglios linfáticos regionales son los pélvicos (hipogástricos (obturador, iliacos internos) iliacos externos y común, parametriales y sacros) y los paraaorticos.

**TABLA 3**

<b>Clasificación TNM y FIGO.</b>		
<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
<b>T.-Tumor primario</b>		
TX		Tumor primario que no puede ser valorado.
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis	0	Carcinoma in situ, (Carcinoma preinvasor)
T1	I	Tumor confinado al cuerpo uterino.
T1a	IA	Tumor limitado al endometrio.
T1b	IB	Tumor que invade menos de la mitad del endometrio.
T1c	IC	Tumor que invade más de la mitad del endometrio.
T2	II	Tumor que invade el cérvix pero que no se extiende más allá del útero.
T2a	IIA	Solo involucra a las glándulas endocervicales.
T2b	IIB	Invasión al estroma cervical.
T3	III	Extensión regional y/ó local.
T3a	IIIA	Tumor que involucra serosa y/ó anexos, y/ó células neoplásicas en ascitis o lavado peritoneal.
T3b	IIIB	El tumor involucra vagina.
T4	IVA	El tumor invade mucosa de vejiga o de intestino.
<b>N.-ganglios linfáticos regionales.</b>		
NX		Los ganglios regionales no pueden ser valorados.
N0		Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1	IIIC	Metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
<b>M.-Metástasis a distancia.</b>		
MX		La metástasis a distancia no puede ser valorada.
M0		Sin metástasis a distancia.
M1	IVB	Metástasis a distancia.

Estadio clínico (Tabla 4)

**TABLA 4**

<b>Estadio clínico</b>			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0
Estadio IC	T1c	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T3b	N0	M0
Estadio IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IVA	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

### 3.3.2 Edad

La edad avanzada se ha considerado como un factor de mal pronóstico. Los sarcomas del estroma endometrial, tienen mejor pronóstico y aparecen en mujeres más jóvenes, sin embargo, este tipo histológico es poco frecuente como para concluir una peor evolución en las pacientes de edad avanzada. Por otra parte, los leiomiomas, que también aparecen en edades más tempranas, parecen tener un peor pronóstico como tipo histológico. Cuando en diferentes estudios se ha tenido en cuenta la influencia de la edad conjuntamente con el tipo histológico y el estadio, no se ha visto que la edad avanzada contribuyese a condicionar una disminución en la supervivencia<sup>42, 70,74</sup>.

### 3.3.3 Tipo histológico.

Los adenocarcinomas y los sarcomas del estroma endometrial tienen mejor pronóstico que los carcinosarcomas, y estos a su vez tienen mejor pronóstico que los leiomiomas<sup>1, 11, 49, 51, 60,75</sup>. Sin embargo, cuando los adenocarcinomas y los sarcomas del estroma endometrial

tiene un alto grado histológico también se ha descrito una alta de recidivas locales y metástasis a distancia<sup>75</sup>. Los carcinosarcomas heterólogos tienen una peor evolución; sin embargo, Silverberg y cols constataron que lo más importante en cuanto al pronóstico es el componente de carcinoma más que el sarcomatoso<sup>69</sup>.

### **3.3.4 Diseminación peritoneal, citología peritoneal positiva, metástasis ováricas y metástasis ganglionares.**

Las metástasis ganglionares se han considerado el segundo factor pronóstico en importancia después del estadio clínico. Son frecuentes en los sarcomas uterinos. El 45% de los carcinosarcomas presentan adenopatías positivas al momento del diagnóstico, mientras que en el caso de los leiomiomas la afección a ganglios linfáticos es del 15%. Las metástasis peritoneales se han descrito hasta en un 20% de los casos al momento del diagnóstico. La práctica de una linfadenectomía permite la estadificación clínica correcta; además, se convierte en una maniobra terapéutica en aquellos casos sin factores de mal pronóstico y con estudio ganglionar negativo para metástasis al evitar la asociación de otros tratamientos como la radioterapia. Es por ello, que en la actualidad se recomienda el estudio ganglionar quirúrgico e incluso hay autores que recomiendan la omentectomía<sup>1, 51-53, 69, 70, 76,77</sup>.

Aunque las metástasis ganglionares se consideran un factor de pronóstico importante, la mayoría de los estudios no analizan la influencia de la afectación ganglionar. Con frecuencia es un dato que no se encuentra registrado en la literatura. Incluso los autores que realizan estudio ganglionar, a menudo este no se lleva a cabo en todas las pacientes de una misma serie, lo cual dificulta la evaluación de los resultados. Pero el estudio limitado de la afectación ganglionar puede ser explicado porque al ser series de muchos años, las actitudes quirúrgicas han cambiado y el diagnóstico de sarcoma es obtenido después de la histerectomía.

La presencia de células malignas en los lavados peritoneales se ha relacionado con un peor pronóstico. Con frecuencia se asocia a enfermedad extrauterina y se refiere ausencia de supervivientes a largo plazo si se constata citología peritoneal positiva<sup>51, 77</sup>. Major y cols<sup>51</sup> demostraron en 1993, en una serie con 301 carcinosarcomas en estadios I y II, que la

incidencia de afectación ganglionar se relaciona con la presencia de metástasis anexiales, citología peritoneal positiva, afectación ítmica y cervical y con la presencia de invasión miometrial mayor al 50%.

En el leiomiosarcoma no pudo confirmarse este dato por la baja incidencia de metástasis ganglionares, metástasis anexiales y citología peritoneal positiva (3.5%, 3.5% y 5.3% respectivamente). Kanbour y cols. Refieren en un grupo de 62 pacientes que la afectación peritoneal fue un factor pronóstico independiente para una mala evolución<sup>52</sup>.

Las recidivas de la enfermedad son superiores en aquellas pacientes con afectación anexial. En la serie de Major y cols<sup>51</sup>. Incluso la afectación anexial microscópica tiene peor pronóstico. El riesgo relativo ajustado de recidiva en estas pacientes fue 2.56 veces superior.

### **3.3.5 Enfermedad residual o márgenes de resección afectos después de la cirugía.**

Como en los adenocarcinomas de endometrio, la sobrevida se ve disminuida cuando hay enfermedad residual macroscópica o microscópica después de la cirugía<sup>1, 3, 7, 48, 63, 78</sup>.

### **3.3.6 Índice mitótico e invasión miometrial**

El índice mitótico elevado junto con la presencia de invasión del miometrio son los factores pronósticos de mayor importancia después del estadio clínico. Ambos, al igual que en el adenocarcinoma de endometrio, se han relacionado con peor pronóstico.

Sin embargo, hay autores que no coinciden en este hecho, no encontrándolos como condicionantes de mala evolución en sus estudios, y otros más que no los incluyen en sus análisis. (Figuras 4, 5 y 6)

**FIGURA 4**

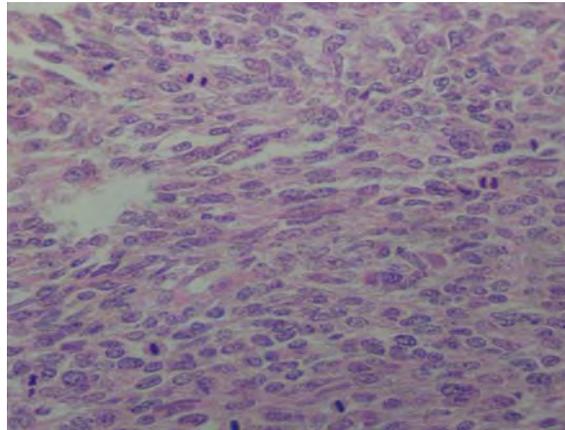
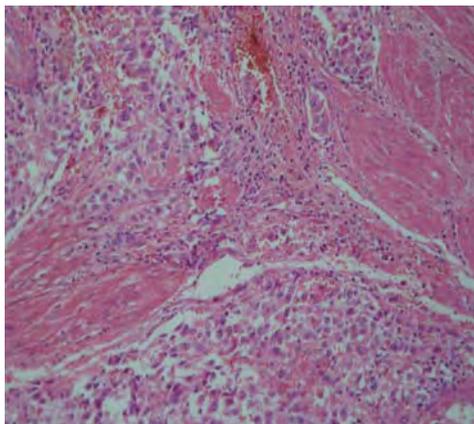
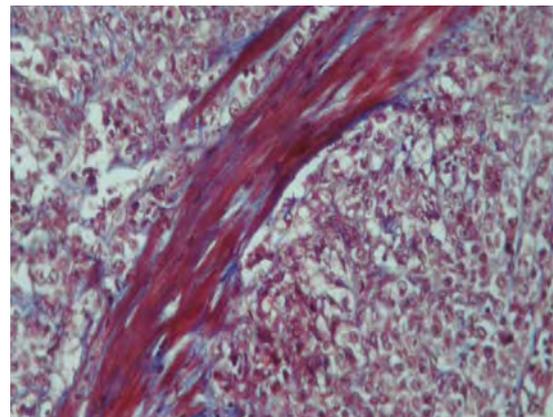


Figura 4: Sarcoma del estroma endometrial con abundantes mitosis, algunas de ellas atípicas.

**FIGURA 5**



**FIGURA 6**



Figuras 5 y 6: Células tumorales invadiendo el miometrio, se observa como disecan las fibras musculares, se hace evidente con la tinción de MASSON en la figura 6.

Nielsen y cols<sup>48</sup>. En un estudio de 60 pacientes con diagnóstico de carcinosarcoma, encuentran como únicos factores pronósticos el estadio y la invasión miometrial. Cuando se estratificó a las pacientes por estadios, la invasión miometrial fue factor pronóstico solamente en los estadios I y II, siendo la evaluación en los estadios III y IV imposible debido a la distribución de la invasión miometrial en este grupo (la mayoría de las pacientes la tenían). Vontagma y cols<sup>44</sup>. En una serie de 104 casos, constataron un 29% de supervivientes a los 5 años cuando la invasión miometrial era profunda, mientras que el caso de ser una invasión superficial sobrevivieron el 58%. Arrastra y cols<sup>40</sup>. En 97 carcinosarcomas, refieren sobrevida

a los dos años del 9% cuando la invasión miometrial junto con el estadio fueron factores pronósticos independientes. La invasión miometrial se ha asociado con la presencia de metástasis a distancia, al igual que sucede en el estudio publicado por Major y cols<sup>51</sup>.

En esta serie de Major y cols<sup>51</sup>. El índice mitótico tuvo importancia como factor pronóstico en las pacientes con leiomiomas. Mientras que las pacientes con menos de 10 mitosis no recidivaron, las mujeres con 10-20 y más de 20 mitosis por campo de 10 HPF recidivaron en un 61 y 79% respectivamente a los tres años.

En los carcinosarcomas, solamente el grado histológico de diferenciación fue factor pronóstico; las pacientes con tumores de bajo grado tuvieron un intervalo libre de progresión mayor en comparación con las que tenían tumores moderadamente o mal diferenciados.

Pautier y cols<sup>57</sup>. Encuentran únicamente influencia negativa del índice mitótico en los leiomiomas.

A. Gadducci<sup>47</sup>, en un estudio con 126 pacientes con leiomiomas en estadios I y II, encuentran como únicos factores pronósticos: el estadio clínico, el índice mitótico y la edad.

Moskovic y cols<sup>45</sup>, en una serie de 76 pacientes, constataron que las que presentaban un alto grado tenían una mayor incidencia de recidivas locales y corta supervivencia.

### **3.3.7 Necrosis.**

Aunque también se ha considerado a la presencia de necrosis como condicionante de peor evolución, la mayoría de los estudios no lo analizan, y su presencia en el estudio histológico es poco claro en relación a un peor pronóstico<sup>17, 42, 73</sup>. (Figura 7)

## FIGURA 7

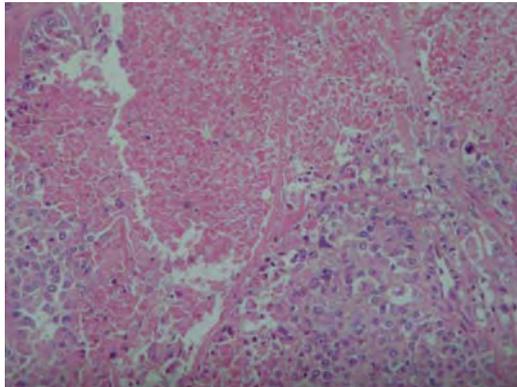


Figura 7: Se observa tumor acompañado de necrosis y detritus celulares.

### 3.3.8 Tamaño tumoral

La presencia de una masa tumoral importante condiciona una peor evolución. De hecho, masas tumorales de gran tamaño se asocian a estadios avanzados o a tumores no resecables quirúrgicamente. No hay consenso en lo referente a que tamaño tumoral es de peor pronóstico, aunque los tumores de más de 5 a 8cm. se asocian a peor evolución<sup>46, 51, 57</sup>.

Major y cols<sup>51</sup>. Refieren una mayor incidencia de recidivas locales en 301 pacientes con carcinosarcoma donde el tamaño del tumor era superior a 5cm. en aquellos tumores de tamaño inferior a 5cm. las recidivas fueron del 45% a los tres años, mientras que si el tamaño estaba entre seis y 10cm.o era superior a 10cm. las recidivas locales fueron de 57% y 69% respectivamente.

### 3.3.9 Invasión vascular y linfática

La invasión vascular y linfática en la evolución de la enfermedad en las diferentes localizaciones tumorales se le ha dado valor en la última década y se ha correlacionado con mal pronóstico. La aparición de células tumorales en el interior de estructuras vasculares se asocia a un potencial elevado de diseminación del cáncer con metástasis a distancia; refleja una mayor agresividad de la neoplasia con tendencia a recidivar localmente y a distancia.

La importancia de la invasión vasculolinfática se ha descrito en el cáncer de cérvix y en el cáncer de útero<sup>79, 80</sup>. En el caso concreto del cáncer de endometrio, la invasión vasculolinfática es un factor de mal pronóstico junto con la afectación ganglionar metástasica paraaortica. (Figura 8)

### FIGURA 8

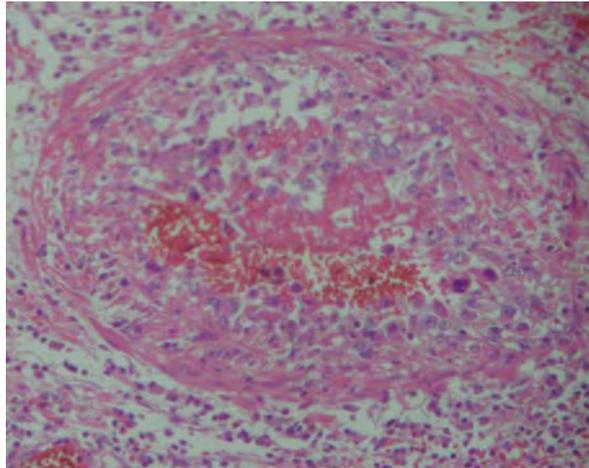


Figura 8: Se observa un vaso sanguíneo con células tumorales alrededor del mismo y dentro de su luz.

Se asocia a recidiva local, enfermedad extraperitoneal y metástasis a distancia. Además, el 50% de las pacientes con invasión vasculolinfática presentan afectación ganglionar<sup>81</sup>.

En dos estudios del GOG (Gynecology Oncology Group) en sarcomas uterinos, la presencia de invasión vascular y linfática se asoció con metástasis a distancia y como consecuencia con una disminución de la supervivencia<sup>51, 69</sup>.

Pero, a pesar de que parece un factor relevante, sólo se ha referido su influencia en la sobrevida en el caso de los sarcomas uterinos en otros seis estudios; además, al revisar la literatura médica se ha podido constatar que no ha sido suficientemente estudiado.

En la serie de Major y cols<sup>51</sup>, que corresponde a uno de los estudios del GOG publicado en 1993, se demostró que la presencia de invasión vasculolinfática estaba relacionada con una peor sobrevida libre de enfermedad en el análisis univariado, pero no se mantuvo la importancia de esta variable cuando se llevo a cabo el análisis multivariado.

Chiara y cols<sup>50</sup>, en una serie de 48 sarcomas uterinos, encuentran que la invasión vasculolinfática es un factor de mal pronóstico en pacientes con carcinosarcoma; sin embargo, el número de pacientes en esta serie con carcinosarcomas es de 12 lo cual no permite obtener conclusiones definitivas.

En un estudio efectuado en 1998 por Rovirosa y cols<sup>73</sup>. La invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico importante. Las pacientes que mostraron invasión vasculolinfática fallecieron todas. El hallazgo de invasión vascular y linfática fue mucho más frecuente en estadios avanzados (89% en los estadios clínicos avanzados versus el 23% en estadios clínicos iniciales).

Arrastia y cols<sup>40</sup>. En una serie de 97 carcinosarcomas uterinos, demostraron una mayor incidencia de invasión vasculolinfática en estadios clínicos avanzados (77%), en comparación con los estadios I y II (22%). En este estudio, la presencia de infiltración vascular se asoció de modo importante con la aparición de metástasis a distancia. Además en las pacientes con invasión miometrial profunda, este hallazgo apareció en el 76%, mientras que sólo estuvo presente en el 22% de los casos con invasión superficial.

Sartori y cols. En su serie de 118 pacientes con carcinosarcoma, encuentran que la invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico importante en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad en los estadios I y II<sup>53</sup>.

Mayerhofer y cols. En 71 casos de leiomioma demuestran que las pacientes con estadios avanzados presentan una mayor incidencia de invasión vascular y linfática; además, en esta serie la invasión vasculolinfática fue un factor pronóstico independientemente conjuntamente con el estadio clínico<sup>55</sup>.

Yamada y cols encontraron en un estudio de 62 pacientes que la invasión de espacios vasculares conjuntamente con la invasión miometrial se asoció a enfermedad extrauterina<sup>52</sup>.

### **3.3.10 Factores pronóstico moleculares**

Estudios moleculares se han efectuado con la intención de determinar aquellos que serían condicionantes de peor evolución. Sin embargo son pocos los estudios que evalúan estos factores pronósticos.

Wolfson y cols estudiaron en 62 pacientes el contenido de ADN. En los tumores diploides, la supervivencia a los cinco años fue del 72%, mientras que en los casos con hiperploidía e hipoploidía fue de 18 y 12 meses respectivamente<sup>82</sup>. Otros autores no han encontrado mejores resultados en cuanto a la sobrevida en aquellas pacientes con tumores que presentaban diploidía<sup>83, 84</sup>.

Estudios de la (proteína) p53 han mostrado su sobreexpresión en un 45-63% de los casos analizados en función de las series. Esta incidencia es una de las más altas referida en el cáncer ginecológico. Su presencia es más frecuente en los carcinosarcomas que en los leiomiomas.

Aunque este hallazgo podría corroborar el comportamiento agresivo de estos tumores, todavía se requieren estudios que confirmen el impacto de este marcador en el pronóstico<sup>14, 85, 86</sup>.

En los leiomiomas y en los sarcomas del estroma endometrial se ha descrito una correlación positiva entre la sobre-expresión de p53 y su mutación. Asimismo, se ha demostrado en estos tumores que la recidiva local y la sobrevida se correlacionan con la mutación del p53 y el estadio clínico.

La sobreexpresión del bcl-2, como marcador de crecimiento tumoral, se ha asociado a una buena evolución y se correlaciona negativamente con la presencia de mutaciones en p53 en los leiomiomas. Sin embargo, no todos los autores coinciden en estos hechos y se necesitan estudios más amplios para clarificar el papel de los marcadores moleculares<sup>87, 88</sup>.

En la actualidad se requieren estudios más amplios de estos factores moleculares para poder llegar a conclusiones claras en cuanto a su valor en la determinación del pronóstico de los tumores uterinos, con patrón sarcomatoso, y cual es su utilidad en determinar las diferentes opciones terapéuticas.

La baja incidencia de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso condiciona que un estudio de factores pronósticos para poder llegar a conclusiones en factores moleculares, requiera de un número muy importante de años de estudio o realizarlos en forma multicéntrica.

## 4 DESARROLLO

### 4.1 MATERIAL Y MÉTODOS.

Se efectuó un estudio retrospectivo y transversal de 7 años (2002-2008), en el que se analizaron los registros de patología quirúrgica del Hospital General de México para conocer lo siguiente:

- Incidencia del sarcoma del estroma endometrial y su relación estadística con otros tumores uterinos.
- Edad de presentación.
- Características morfológicas
  - Índice mitótico
  - Invasión miometrial
  - tamaño tumoral
  - Necrosis
  - Invasión vascular y linfática
  - Metástasis peritoneales, ganglionares y a distancia.
  - Tipo histológico.
- Clasificación TNM y estadio clínico.

Se efectuó revisión de los expedientes del servicio de oncología para conocer la evolución clínica de las mujeres tratadas.

## 4.2 RESULTADOS

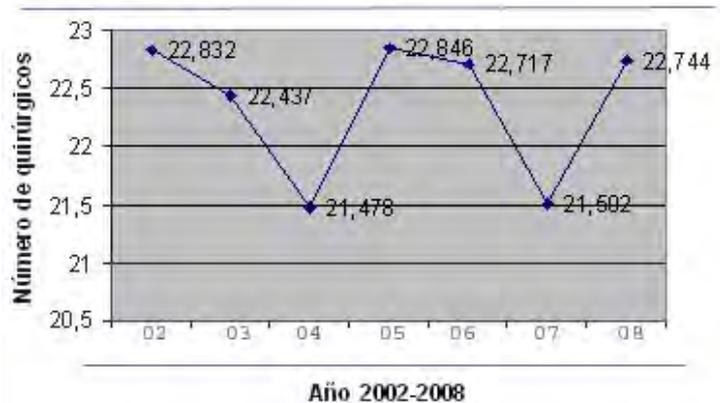
### 4.2.1 Análisis y descripción estadística del sarcoma del estroma endometrial en relación con los tumores de útero y el número total de biopsias y piezas quirúrgicas.

El número total de biopsias y piezas quirúrgicas registradas en el HGM entre los años 2002 al 2008 se representa en la siguiente tabla 5 y graficas 2, 3, 4.

**TABLA 5**

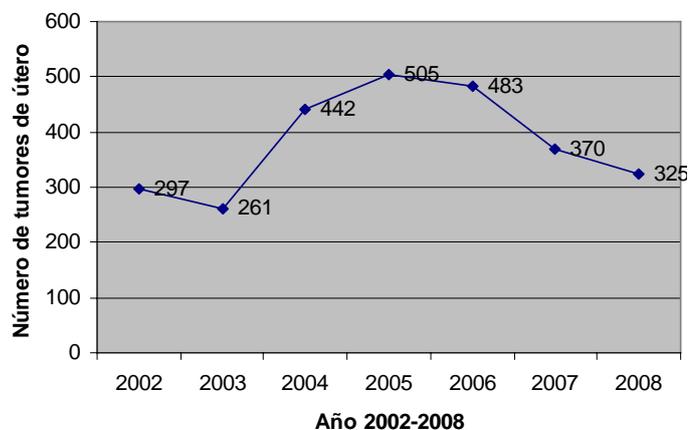
Año	Numero total de quirúrgicos	Numero total de tumores de útero
2002	22,832	297
2003	22,437	261
2004	21,478	442
2005	22,846	505
2006	22,717	483
2007	21,502	370
2008	22,744	325
<b>Total</b>	<b>156,556</b>	<b>2683</b>

**GRAFICA 2**

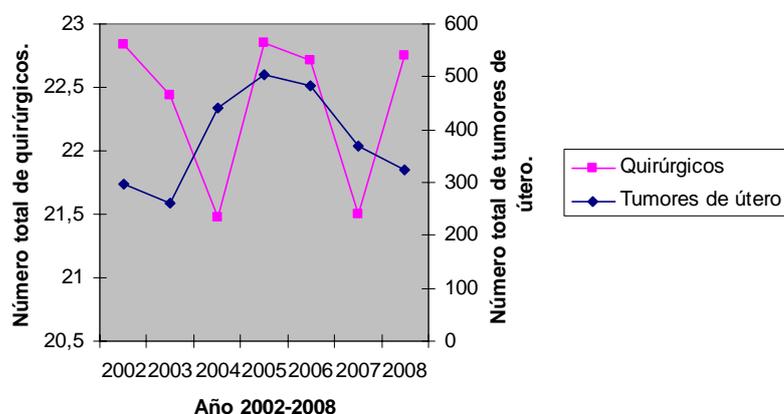


Se observa que el número total de quirúrgicos estudiados en un periodo de 7 años es de 156,556, con una media de 22,365 quirúrgicos al año, y una mediana de 22,717 quirúrgicos.

**GRAFICA 3**



**GRAFICA 4**



El número total de tumores de útero en el mismo periodo de años estudiados fue de 2,683, con una media de 383 tumores por año, y una mediana de 370 tumores.

El número total de tumores uterinos estudiados durante el periodo del año 2002 al año 2008 corresponde al 1.8% del total de quirúrgicos registrados en el HGM.

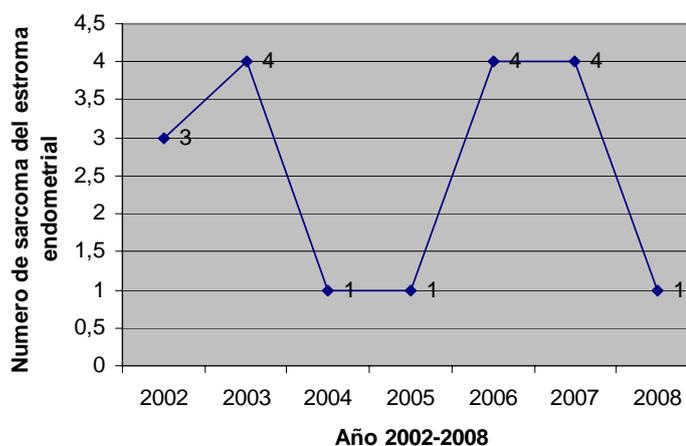
Al comparar los datos en las graficas se observa que el número de quirúrgicos estudiados por año se mantiene dentro de un promedio, los tumores de útero a partir del año 2004 hasta el año 2006 tienden a sobrepasar la media y por lo tanto la incidencia de presentación.

La relación entre el número total de tumores uterinos en comparación con el sarcoma del estroma endometrial en los años de estudio se representa en las siguiente tabla 6 y graficas 5 y 6 donde se observa que de el total de los tumores de útero estudiados, el 0.6% corresponden a sarcomas del estroma endometrial.

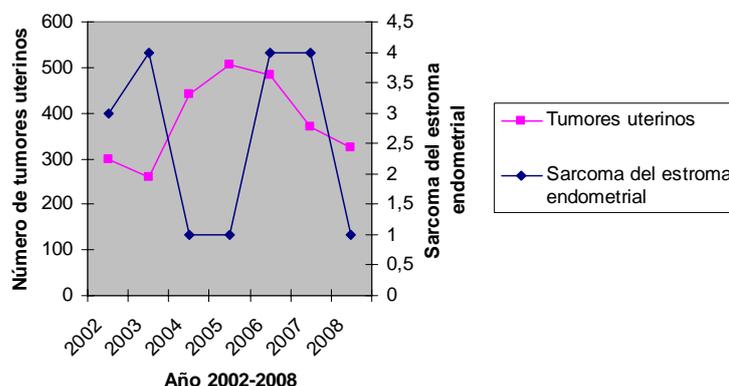
**TABLA 6**

Año	Numero total de tumores uterinos	Número total de Sarcoma del estroma endometrial.
2002	297	3
2003	261	4
2004	442	1
2005	505	1
2006	483	4
2007	370	4
2008	325	1
Total	<b>2683</b>	<b>18</b>

**GRAFICA 5**



**GRAFICA 6**



La media de los tumores uterinos es de 383 casos y la mediana de 370 casos; los sarcomas del estroma endometrial presentan durante el mismo periodo una media de 2.5 casos y una mediana de 3 casos. Al comparar las graficas se demuestra que la incidencia de los tumores uterinos en el HGM va en discreto aumento a partir del año 2004, el comportamiento del sarcoma del estroma endometrial es muy variable con la aparición del mayor número de casos en el año 2003, 2006 y 2007, con 4 casos respectivamente.

#### **4.2.2 Análisis y descripción de las características clínicas y anatomopatológicas de los sarcomas del estroma endometrial**

El estudio de los casos del sarcoma del estroma endometrial en el HGM durante los años 2002 a 2008 se representa en la siguiente tabla 7.

**TABLA 7**

**Relación de casos de sarcoma del estroma endometrial estudiados en el HGM en los años 2002-2008.**

<b>Año</b>	<b>Edad años</b>	<b>Tamaño del tumor</b>	<b>Ad*</b>	<b>P/A**</b>	<b>M^</b>	<b>Grado Hist.</b>	<b>Ne/He.</b>	<b>V/L</b>	<b>IM.</b>	<b>Metástasis</b>	<b>EC</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>AT y S</b>
2002	64	8cm	No	Si	13	Alto	Si	No	50%	No	I		Sin AT 36meses
2002	40	12.5cm	No	Si	7	Bajo	Si	Si	80%	endocérvix	II	Quistes foliculares de ovario.	Sin AT 48meses
2002	46	D	Si	Si	12	Alto	Si	No	90%	No	I	Leiomioma uterino	Con AT 24meses
2003	58	D	No	Si	1	Bajo	No	D	D	D	D	Laminillas de revisión	Sin AT 18meses
2003	50	4cm	No	No	4	Bajo	Si	D	D	D	D	Laminillas de revisión	Sin AT 18meses
2003	57	34cm	No	No	0	Bajo	Si	No	90%	No	I		Con AT 12meses
2003	68	13cm	No	No	20	Alto	No	D	D	D	D	Laminillas de revisión	Con AT 12meses
2004	34	4cm	No	No	0	Bajo	No	No	50%	No	I		Sin AT 5 años
2005	36	8cm	Si	No	0	Bajo	No	No	50%	No	I		Sin AT 24meses
2006	71	4.3cm	No	No	3	Bajo	Si	No	50%	Ganglios iliacos	IIIC		Con AT 12meses
2006	46	2cm	No	No	2	Bajo	Si	No	No	Sacro y vagina	IIIB		Sin AT 12meses
2006	45	1cm	No	No	0	Bajo	No	D	D	D	D	Laminillas de revisión	D
2006	33	D	No	No	0	Bajo	S1	D	D	Pulmón y vagina.	IVB		Con AT 12meses
2007	51	9cm	No	No	2	Bajo	Si	No	No	No	I	Agregado Cistadeno-Carcinoma papilar de ovario.	Finada 24meses
2007	54	2.1cm	Si	No	1	Bajo	No	No	50%	No	I	Agregado Cistadeno-Carcinoma papilar de ovario.	Finada 24meses
2007	32	13cm	Si	No	2	Bajo	Si	No	50%	No	I		ovario Sin AT 12meses
2007	54	7cm	No	No	0	Bajo	No	No	50%	D	D	Laminillas de revisión	Sin AT 12meses
2008	37	D	Si	Si	1	Bajo	No	No	80%	No	I		Sin AT 12meses

**Ad\*.-**Adenomiosis.

**P/A\*\*.-**Pleomorfismo y atipia nuclear.

**M^.-** Número de mitosis.

**Grado Histológico.-**Según el número de mitosis Alto grado 10 a mas mitosis de en 10 campos de alto poder, bajo menos de 10 mitosis.

**Ne/He.-**Necrosis y Hemorragia

**V/L.-**Invasión vascular y linfática.

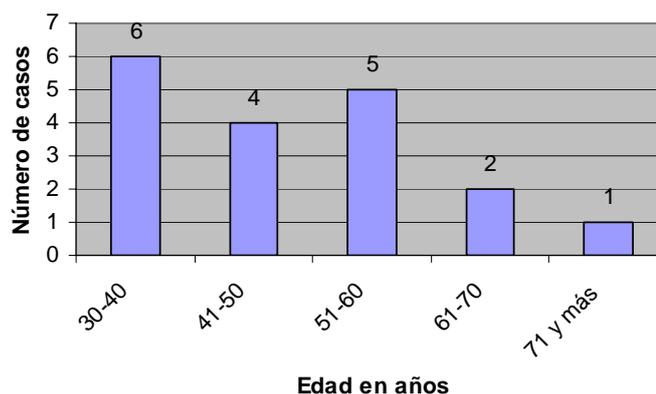
**IM.-**Invasión miometrial.

**EC.-**Estadio clínico.

**AT y S.-**Actividad tumoral, Sobrevida y seguimiento.

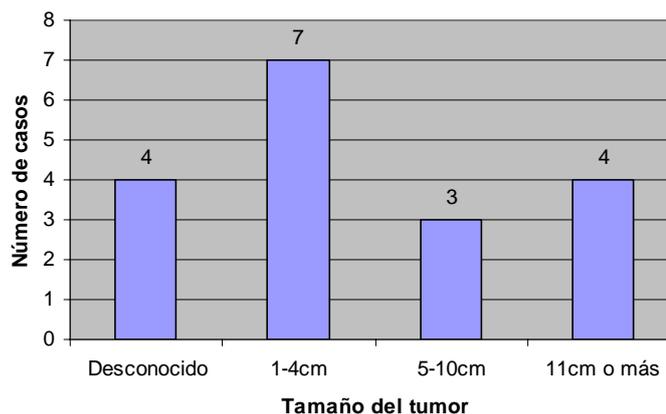
La edad de presentación del sarcoma del estroma endometrial oscila entre los 32 a los 71 años de edad con una media de 48.6 años, una mediana de 48 años y una moda de 46 y 54 años, en la grafica 7 se ilustra que la edad más afectada esta entre los 30 a los 40 años.

**GRAFICA 7**

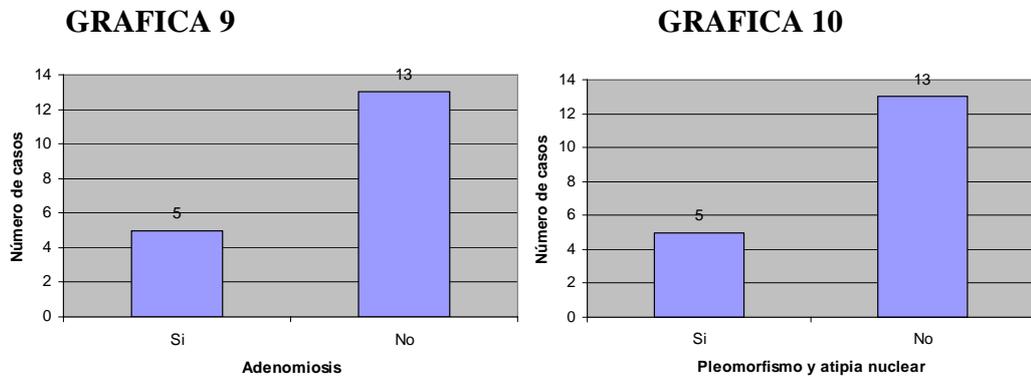


De los 18 casos 50% de los tumores miden 8cm o más, su tamaño oscilo entre 1cm hasta los 34cm, en cuatro casos se desconoce el tamaño del tumor, en tres casos tratarse de laminillas de revisión sin el antecedente en la solicitud, y otro más por tratarse de biopsia de útero. El promedio del tamaño del sarcoma del estroma endometrial fue de 8.7cm. (Grafica 8)

**GRAFICA 8**

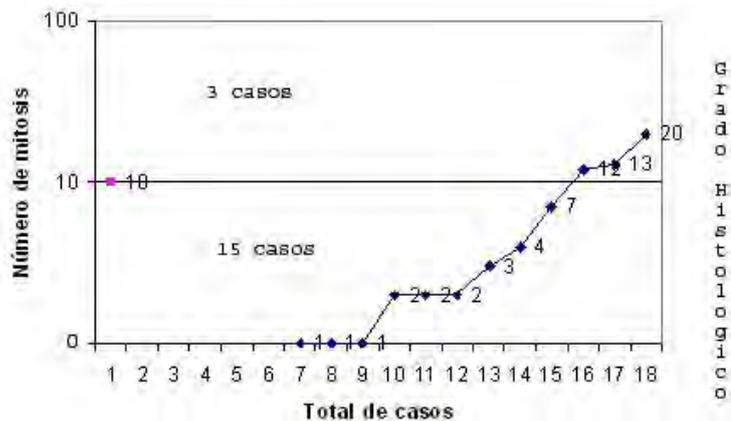


La presencia de adenomiosis se presentó en 5 de los 18 casos (27%). (Grafica 9)  
 Mismo número y porcentaje de casos presentaron pleomorfismo y atipia nuclear. (Grafica 10)



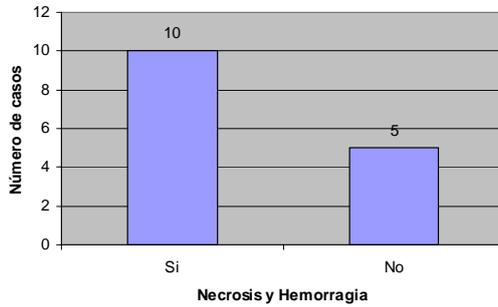
El grado histológico se determinó en base al conteo mitótico<sup>18, 45, 51</sup> dividiéndose para el estudio en bajo y alto grado, y tomando como parámetro aquellos de bajo grado con un conteo de menos de 10 mitosis por 10 campos de alto poder y como de alto grado aquellos casos con 10 mitosis o más en 10 campos de alto poder. Se encontró que 15 casos fueron de bajo grado y 3 casos de alto grado. (Grafica 11)

**GRAFICA 11**

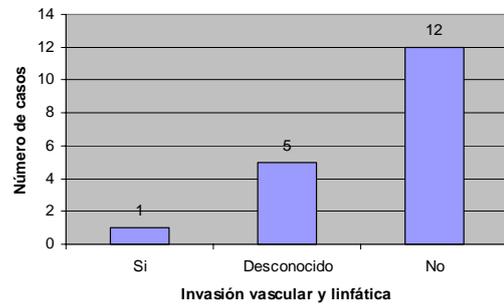


Diez casos presentaron necrosis y hemorragia, (55%), y solo un caso mostró evidente invasión vascular y linfática, en cinco casos se desconoce si presentaron invasión vascular o linfática por ser casos de revisión y las laminillas no lo mostraron. (Grafica 12 y 13)

**GRAFICA 12**



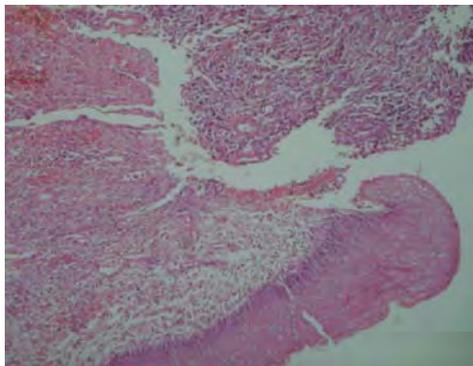
**GRAFICA 13**



La invasión del miometrio se estudio en 13 casos, siete de ellos (53%) mostraron invasión hasta el 50% del miometrio, dos casos hasta 80% de invasión, dos casos mostraron 90% de invasión y en dos casos no se observó invasión miometrial.

Las metástasis se observaron en un caso (invasión al endocérvix), otro caso presentó metástasis a ganglios iliacos y dos casos mas presentaron metástasis a sacro y a pulmón respectivamente. (Figuras 9 y 10)

**FIGURA 9**



**FIGURA 10**

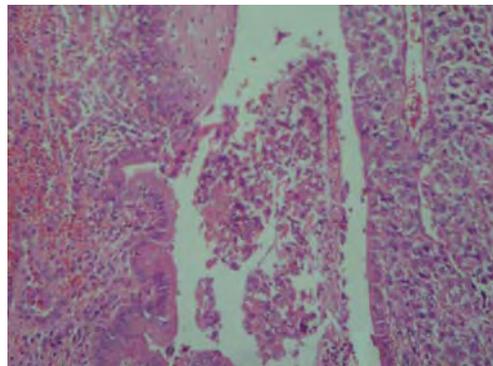


Figura 9 y 10: Se observa invasión de las células tumorales al canal endocervical, a las glándulas y al estroma.

El estadio clínico según la clasificación de TNM, 69% (9 casos) correspondieron estadio I, un caso a estadio II, dos casos a estadio III y un caso a estadio IV.

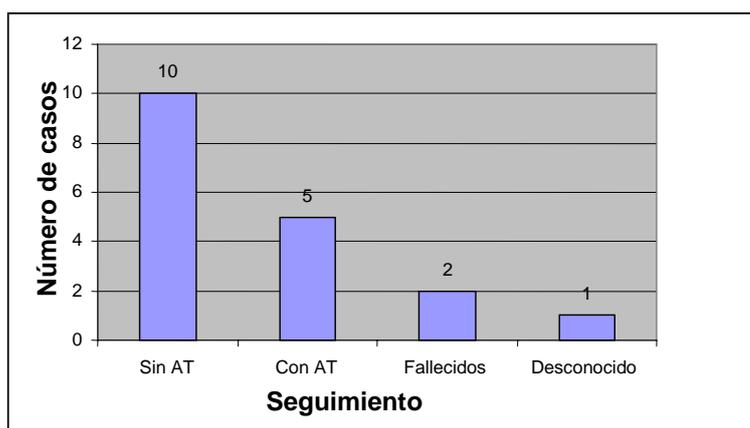
De los expedientes clínicos, se determinó la actividad tumoral presente o ausente en un periodo de seguimiento, según la última nota clínica, solo dos casos continúan en vigilancia y seguimiento en la actualidad (11%), dos casos esta reportado el fallecimiento de la paciente (11%) pero no a causa del tumor uterino si no, por el carcinoma de ovario que dio metastasis a pulmón y peritoneo en un caso y a epiplón y cavidad pélvica en el otro.

Cabe señalar que el segundo tumor primario se diagnóstico seis meses después del diagnóstico del tumor uterino. De la gran mayoría de los casos (78%) se desconoce el estado de salud.

En 10 casos (55%) no presentaron actividad tumoral en un periodo que comprende de los 12 meses a los 5 años de seguimiento según la última nota clínica. (No hay nota clínica donde especifique el alta de la paciente, próxima cita, deserción o cambio de tratamiento)

5 casos (27%) continúan con actividad tumoral en un periodo de consulta clínica según última nota de 12 meses a 24 meses, dos casos fallecieron a causa un segundo tumor primario localizado en ovario que originó metástasis a distancia en un periodo de 2 años. y un caso se desconoce por abandonar tratamiento hospitalario. (Grafica 14)

**GRAFICA 14**



## 5. DISCUSIÓN

Los carcinomas uterinos han mostrado aumento en su incidencia en las últimas décadas, el registro estadístico mundial y en México se encuentra en 1.7% aproximadamente; de las neoplasias malignas registradas. Del sarcoma del estroma endometrial su incidencia se desconoce en el país.

En nuestro hospital las estadísticas muestran que de las piezas y biopsias quirúrgicas (neoplásicas y no neoplásicas) que se estudian el 1.8% corresponde a tumores de útero con aumento de la incidencia en los años 2004, 2005, 2006 y de estos el 0.6% corresponden a sarcomas del estroma endometrial.

Mientras que en la literatura internacional se reporta el sarcoma del estroma endometrial una edad de presentación entre los 40 y 50 años de edad, en el HGM la edad de presentación es entre los 30 a los 40 años de edad, con otro pico a partir de los 51 a 60 años de edad.

De los 18 casos estudiados el número del tamaño tumoral oscila entre los 1 a 4cm en el 50% de los casos, la otra mitad 50% el tumor midió mas de 8cm, el promedio del tamaño del tumor fue de 8.3cm, cifras muy similares a las de otras referencias.

La adenomiosis, la atipia y el pleomorfismo nuclear estuvieron presentes en 27% de los casos.

La gran mayoría de los sarcomas del estroma endometrial (83%) presentaron un conteo mitótico menor de 10 mitosis en 10 campos de alto poder por lo que fueron clasificados como sarcomas de bajo grado.

55% del total de los casos presentaron necrosis y hemorragia y solo un caso de los 18 analizados mostró evidente invasión vascular y linfática.

11 de los 18 casos de sarcoma del estroma endometrial (61%) mostraron invasión miometrial en 50% del espesor o más.

Al analizar y relacionar las variables con la actividad tumoral persistente, se puede observar que el tamaño del tumor en relación con la actividad tumoral, el promedio de tamaño es de 17cm, dos casos con actividad tumoral se desconoce el tamaño por ser laminillas de revisión, sin embargo llama la atención, que de esta serie de casos dos de los cuatro tumores mayores a los 10cm presentaron actividad tumoral.

Con respecto a la relación entre la actividad tumoral y la adenomiosis asociada se observo que solo un caso (20%) de los cinco con actividad tumoral presentó adenomiosis.

En lo referente a la atipia y pleomorfismo nuclear se observó que solo un caso de aquellos con actividad tumoral presentó dichas características.

Por conteo mitótico para la clasificación histopatológica de bajo y alto grado se observo que solo dos casos (40%) con conteo de mayor de 10 mitosis por 10 campos de alto poder presentaron actividad tumoral vigente.

Cuatro casos (80%) con actividad tumoral persistente se asociaron con necrosis y hemorragia.

En relación a la invasión vascular y linfática se observó que dos casos con actividad tumoral se desconoce si presentaron invasión vascular y linfática por ser casos de revisión de laminillas, y de los restantes casos con actividad tumoral, ninguno se asoció a invasión vascular y linfática.

Dos casos con actividad tumoral se desconoce si presentaron invasión miometrial, sin embargo los tres casos (60%) restantes con actividad tumoral presentaron invasión al miometrio de 50% o más de su grosor.

Uno de los casos con actividad tumoral persistente estuvo asociado a metástasis ganglionar, y otro caso presentó tumor en pulmón. Dos casos (40%) no presentaron metástasis y un caso se desconoce por ser caso de consulta.

El estadio clínico avanzado III y IV estuvieron asociados a actividad tumoral persistente en dos de los tres casos (66%) con dicho estadio, dos casos con actividad tumoral presentaron estadio I y un caso se desconoce por ser caso de consulta.

## 6. CONCLUSIONES.

En resumen se puede concluir que el sarcoma del estroma endometrial pertenece al grupo de los tumores mesenquimales del cuerpo uterino, según la OMS, donde su incidencia es baja representando el 10-20% de los tumores uterinos malignos.

La incidencia del sarcoma del estroma endometrial en el Hospital General de México es del 0.6%, una incidencia muy baja en relación a lo reportado en otros países. La edad de presentación reportada en la literatura es de mujeres jóvenes oscilando entre los 40-50 años de edad, en nuestro trabajo, se reportan dos picos de incidencia a edades de 30 a 40 años de edad y de 50 a 60 años de edad.

En general es un tumor de pronóstico favorable, aunque las diferentes referencias bibliográficas muestran discrepancias en cuanto a variables de pronóstico. Este trabajo de tesis trato de conjuntar todas las variables posibles de los 18 casos presentados en 7 años de estudio, en relación a la actividad tumoral persistente ya sea por recidiva o aparición de metástasis en un seguimiento según la última nota clínica referida, y se pudo observar algunos puntos de interés, como el estadio clínico que juega un factor importante para el pronóstico al igual que lo reportado en la literatura.

El 50% de aquellos tumores que miden 10cm o más se asocian a una actividad tumoral persistente, la mayoría de los casos con actividad tumoral (80%) se asocian a necrosis y hemorragia.

La invasión miometrial, cuando se presenta en un 50% o más tiene una asociación del 16% de asociarse a actividad tumoral persistente

Generalmente el pleomorfismo y atipia nuclear acompañado con invasión vascular, tiene poca relación o nula a presentar actividad tumoral persistente.

40% de los casos reportados como sarcoma del estroma endometrial de alto grado se asocian a actividad tumoral persistente.

Las metástasis a ganglios linfáticos y a distancia se asocian a actividad tumoral persistente.

Los factores pronósticos analizados en esta tesis concluyen que el estadio clínico avanzado, acompañado de metástasis ganglionar y a distancia y la asociación a necrosis y hemorragia, esta fuertemente ligado a actividad tumoral persistente.

Factores como el conteo mitótico, y el tamaño tumoral presentan una asociación intermedia con la actividad tumoral persistente.

Y finalmente variables como la presencia de adenomiosis, atipia y pleomorfismo nuclear, invasión al miometrio e invasión vascular y linfática muestran poca asociación con actividad tumoral persistente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Olah KS, Gee H, Blunt S, Dunn JA, Kelly K, Chan KK. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur. J. Cancer* 1991; 27:1095-199.
2. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcoma of the uterus. *J.Natl. cancer Inst.* 1986; 76:399-402.
3. Salazar OM, Bonfiglio TA, Pattern SF, Uterine sarcomas. Natural history treatment and prognosis. *Cancer* 1978; 42:1152-1160.
4. Madison T, Shottenfeld D, Baker V. Cancer of the corpus uteri in white and black women in Michigan, 1985-1994. *Cancer* 1998; 83:1546-1554.
5. Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHPNM) 2000. Grupos etáreos, DGE/SSA.
6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: Cancer incidente, mortality, and prevalence worldwide. Internacional Agency for Research on Cancer Cancer Base 5, Versión 1.0.* Lyon, IARC Press; 2001 No. 5.
7. Salazar OM, Dunne ME. The role of radiation therapy in the manegement of uterine sarcomas. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 1980; 6:899-902.
8. Roviroso A, Sarcomas uterinos: un reto para el oncólogo. *Neoplasia* 1995; 12(5):141-153.
9. Piura B, Rabinovich A, Yanai-inbar I, and cols. Uterine sarcoma in the south of Israel: Study of 36 cases. *Journal of Surgical Oncology.* 1997; 64:55-62.
10. Spanos WJ, Peters LJ, Oswald MJ. Patterns of recurrence in malignant mixed müllerian tumor of the uterus. *Cancer* 1986; 57: 155-159.

11. Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumors when adjusting for known prognostic factor: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1992; 99: 590-94.
12. Querejeta A, Rodríguez R, Roiz M. y cols. Tratamiento radiológico de los sarcomas uterinos. Análisis retrospectivo. *Radiología* 1984; 26(6):449-453.
13. Van Dinh T, Woodruff JD. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J. Obstet. Gynecol* 1982; 144: 817-823.
14. Iwasa Y, Haga H, Konishi I, and cols. Prognostic factors in uterine carcinosarcoma. A clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer*, 1998; 82: 512-519.
15. Punnonen R, Lauslahti K, Pystinen P, Kauppila O. Uterine sarcomas. *Annales Chirurgiae et Gynecologiae* 1985; 74 (suppl.197) : 11-14.
16. Scully RE, Bonfiglio J, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. *Histological typing of the female genital tract tumors*. Second edition Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 1994.
17. Uterine sarcomas and related tumors. En: Morrow CP & Townsend DE. *Synopsis of gynecologic oncology*. Thrid edition. Churchill Livingstone Ed., NY 1987: 207-226.
18. Evans HL 1982. endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 50: 2170-2182.
19. Kempson RL, Hendrickson MR. 2000. smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Müllerian tumors of the uterus. *Mod Pathol* 13: 328-342.
20. Norris HJ, Taylor HB, 1966. Mesenchymal tumors of the uterus. I.A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 19: 755-756.

21. Oliva E, Clement PB, Young RH, Scully RE 1998. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Ant Pathol* 7: 257-281.
22. Tavassoli FA, Norris HJ 1981. Mesenchymal tumors of the uterus. VII. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology* 5: 1-10.
23. Chu PG, Arber DA, Weiss LM, Chang KL 2001. Utility of CD10 in distinguishing between endometrial stromal sarcoma and uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical comparison of 34 cases. *Mod Pathol* 14: 465-471.
24. McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P 2001. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 39: 273-278.
25. Franquemont DW, Frierson HF Jr., Mills SE 1991. An immunohistochemical study of normal endometrial stroma and endometrial stromal neoplasm. Evidence for smooth muscle differentiation. *Am J Surg Pathol* 15: 861-870.
26. Nucci MR, O'Connell JT, Huettner PC, Cviko A, Sun D, Quade BJ, 2001. h-caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 25: 455-463.
27. Oliva E, Young RH, Clement PB, Bhan AK, Scully RE 1995. Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. *Am J Surg Pathol* 19: 757-768.
28. Rush DS, Tan J, Baergen RN, Soslow RA 2001. h-Caldesmon, a novel smooth muscle-specific antibody, distinguishes between cellular leiomyoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Surg Pathol* 25:253-258.

29. Katz L, Merino MJ, Sakamoto H, Schwartz PE 1987. Endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study of 11 cases with determination of estrogen and progesterin receptor levels in three tumors. *Gynecol Oncol* 26: 87-97.
30. Reich O, Regauer S, Urdl W, Lahousen M, Winter R 2000. Expression of oestrogen and progesterone receptor in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* 82: 1030-1034.
31. Sabini G, Chumas JC, Mann WJ 1992. Steroid hormone receptors in endometrial stromal sarcomas. A biochemical and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 97: 381-386.
32. Krishnamurthy S, Jungbluth AA, Busam KJ, Rosai J 1998. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors have an immunophenotype consistent with true sex-cord differentiation. *Am J Surg Pathol* 22: 1078-1082
33. Baker RJ, Hildebrandt RH, Rouse RV, Hendrickson Mr, Longacre TA 1999. Inhibin and CD99 (MIC2) expression in uterine stromal neoplasms with sex-cord-like elements. *Human Pathol* 30: 671-679.
34. Keohan ML, Taub R. Chemotherapy for advanced sarcoma: Therapeutic decisions and modalities. *Semin Oncol* 1997; 24:572-579.
35. Henning Y, Caselitz J, Bartnitzke S 1997. A third case of a low grade endometrial stromal sarcoma with a t(7;17)(p14 approximately 221;q11.2 approximately 21). *Cancer Genet Cytogenet* 98: 84-86
36. Hrynychak M, Horsman D, Salski C, Berrean K, 1994. Complex karyotypic alterations in an endometrial stromal sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 77: 45-49.
37. Hitchcock CL, Norris HJ 1992. Fluor cytometric analysis of endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol* 97: 267-271.

38. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, 1994. World Health Organization: Histological Typing of Female Tract Tumours 2<sup>o</sup> ed. Springer-Verlag: Berlin.
39. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL Jr. 1990. treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 36: 60-65.
40. Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M and col. Uterine sarcomas: incidence and trends in management and survival. *Gynecologi Oncology* 1997; 65: 158-163.
41. Knocke TH, Kucera H, Dörfler D and cols. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998; 83: 1972-1979.
42. Ferrer F, Sabater S, Farrús B, and cols. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Group Oncologic Catala-Occita. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.* 1999; 44: 47-52.
43. Kahanpää KV, Wahlström T, Gröhn P, and cols. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 417-424.
44. Vongtama V, Karlen JR, Piver SM, and cols. Treatment, results and prognosis factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. *Am. J. Roentgenol.* 1976; 126(1): 139-147.
45. Moskovic E, Macsweeney E, Price A. survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcomas: a study of 76 patients. 1993; 66: 1009-1015.
46. George M, Pejovic MH, Kramar A, and the gynecologic cooperating group of french oncology centers. Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities. Study of 209 patients. *Gynecologic Oncology* 1986, 24: 58-67.
47. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, and cols. Uterine leiomyosarcoma: Analysis of treatment failures and survival. *Gynecologic Oncology* 1996; 62:25-32.

48. Nielsen SN, Podratz K, Scheithauer BW, O'Brian PC. Clinicopathologic analyses of uterine malignant mixed müllerian tumors. *Gynecologic Oncology* 1989; 34: 372-378.
49. Chauvenic L, Deniaud E, Plancher C and cols. uterine sarcomas: the curie institute experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecologic Oncology* 1999; 72: 232-237.
50. Chiara S, Foglia G, Odicino F, and cols. uterine sarcomas: a clinicopathological study. *Oncology* 1988; 45: 428-433.
51. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, et al, Prognostic factors in early-stage uterine sarcomas. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993; 71: 1702-9.
52. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Antón D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients which surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000; 88: 2782-2786.
53. Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, and cols. carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecologic Oncology* 1997; 67: 70-75.
54. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecologic Oncology*, 1998; 68: 8-13.
55. Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G and cols. Leyomioma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecologic Oncology*, 1999; 74: 196-201.
56. Deniaud-Alexandre E, Chauvenic L, de la Rochefordiere A, Sastre X, Clough KB. Intérêt des traitements adjuvants dans les sarcomes utérins: expérience de l'institut Curie. *Cancer/Radiother*, 2001; 6: 743-9.

57. Pautier P, Genestie C, Rey A, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000; 88: 1425-1431.
58. Wolfson A, Wolfson DJ, Sittler SY, and cols. A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1994; 52: 56-62.
59. Rovirosa A. Sarcomas uterinos. *Ginecología Oncológica*. Ed. Ergo Madrid, 2002; p177-187.
60. Soper JT, McCarty KS, Hinshaw W, and cols. Cytoplasmatic estrogen and progesterone receptor content of uterine sarcomas. *Am J. Obstet Gynecol.* 1984; 150: 342-8.
61. Ansink AC, Cross PA, Scorer P, de Barros A, Monaghan JM. The hormonal receptor status of uterine carcinosarcomas (MMM): an immunohistochemical study. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 328-331.
62. Norris J, Roth E, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. II A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors. *Obstet Gynecol.* 1966; 28(1): 57-63.
63. Salazar OM, Bonfigliom TA, Patten SF, and cols. Uterine sarcomas. Analisis of failures with special emphasis on the use of adjuvant radiation therapy. *Cancer* 1978; 42: 1161-1170.
64. Macasaet MA, Waxman M, Fruch ter RG, and cols. Prognostic factors in malignant mesodermal (mullerian) mixed tumors of the uterus. *Gynecol Oncol.* 1985; 20: 32-42.
65. Wen BC, Tewfic FA, Tewfic HH, Long JP, and Anderson B. Uterine sarcoma: a retrospective study. *Journal of surgical oncology* 1987; 34: 104-108.
66. Kempson RL, Bari W. Uterine Sarcomas. Classification diagnosis and prognosis. *Human Pathology*, 1970; 1(3): 331-349.

67. Saksella E, Lampinen V, Procope B. *Am. J. Obstet Gynecol* 1974; 120(4): 452-460.
68. González-Bosquet E, Martínez JM, González- Bosquet J, Garcia A, Xercavins J, García A. Uterine sarcomas: a clinicopathological study of 93 cases. *Eur J. Gynecol Oncol.* 1997; 3: 192-195.
69. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A gynecologic oncology group pathologic study of 203 cases. *Internacional Journal of gynecological pathology.* 1990; 9(1): 1-19.
70. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcoma in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur. J. Cancer.* 1997; 33 (6): 907-911.
71. Soumarova R, Horova H, Seneklova Z, and cols. Treatment of uterine sarcoma. A survey of 49 patients. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2002; 266: 92-95.
72. Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J, Avellana R, Arenas M, Lejarcegui JA, Pahisa J, Puig-Tintoré LM, Mellado B, Armenteros B, Iglesias X, Biete A. Is vascular and lymphatic space invasion a main prognostic factors in uterine neoplasm with a sarcomatous component? A retrospective study of prognostic factors of 60 patients stratified by stages. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002; 52 (5): 1320-1329.
73. Rovirosa A, Ordi J, Ascaso C. et al. Prognostic factors in uterine sarcomas: a retrospective study of 21 years at the hospital clinica in provincial of Barcelona. *Med. Clin (Barc)* 1998; 111: 172-176.
74. Marchese MJ, Liskow AS, Crum CP, McCaffrey RM, Frick HC. Uterine sarcomas: a clinicopathologic study, 1965-1981. *Gynecologic Oncology*, 1984; 18: 299-312.

75. Jou P, González-Bosquet E, Rovirosa A. sarcomas y tumores müllerianos mixtos malignos del útero. En: J. González Merlo, Gonzalez Bosquet and cols. ginecologia oncologica. Segunda edición. Editorial Mason, Barcelona 2002: 283-306.
76. Reed NS. Uterine sarcomas-The biggest challenge?. *Clinical oncology* 2002; 14: 50-53.
77. Peters WA, Kumar NB, Fleming WP, Morley GW. Prognostic features of sarcomas and mixed tumors of the endometrium. *Obstet. Gynecol.* 1984; 63: 550-556.
78. Mantravadi RVP, Bardavil WA, Lochman DJ, and cols. Uterine sarcomas: an analysis of 69 patients. *Int. J. Radiation oncology Biol. Phys.* 1981; 7: 917-922.
79. Inonue Y, Obata K, Abe K, et al. The prognostic significance of vascular invasión by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1441-1451.
80. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent carcinoma of the endometrium: a clinical and pathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 85-103.
81. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical Pathologic spread patterns of endometrial cancer (a GOG study) *Cancer* 1987; 60: 2035-2041.
82. Wolfson AH, Wolfson DJ, Sittler SY and cols. a multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 56-62.
83. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Pettersen EO, Trope CG. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy, grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 254-259.
84. Nordal R, Kristensen GB, Stenwig AE, Nesland JM, Petersen EO, Tropen CG. An evaluation of prognostic factors in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 316-321.

85. Liu F, Kholer MF, Marks JR, Bast RC, Boyd J, Berchuck A. Mutation and overexpression of the p53 tumors suppressor gene frequently occurs in uterine and ovarian sarcoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 118-124.
86. Kodama AS, Miyagi Y, Kamimura S, Yoshinouchi M, Kudo T. Amplification of the mdm-2 gene and p53 abnormalities in uterine sarcomas. *Int J Cancer* 1997; 73: 33-37.
87. Hall KL, Teneriello MG, Taylor RR, and cols. Analysis of Ki-ras, p53, and mdm-2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol.* 1997; 65: 330-335.
88. Mitsumori k, Onodera H, Shimo T, and cols. Rapid induction of uterine tumors with p53 point mutation in heterozygous p53-deficient CBA mice given a single intraperitoneal administration of N-ethyl-N-Nitrosourea. *Carcinogenesis* 2002; 21 (5): 1039-1042.