

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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UMAE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI**

PROTOCOLO

**SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
SARCOMA UTERINO “REVISIÓN DE 5 AÑOS EN LA UMAE ONCOLOGÍA
CMN SIGLO XXI”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA**

PRESENTA:

OSCAR ERNESTO CÁRDENAS SERRANO

PRESIDENTE DE TESIS:

**ASESOR DE TESIS:
DR. ODILÓN FELIX QUIJANO CASTRO
DR. RODOLFO RIVAS RUIZ**



CIUDAD DE MÉXICO, A 22 DE JUNIO DE 2018



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.

ÍNDICE

1.1 Resumen	4
1.2 Marco teórico	6
1.2.1 Introducción	6
1.2.2 Epidemiología	6
1.2.3 Clasificación	7
1.2.4 Características clínicas y factores de riesgo	8
1.2.5 Características histopatológicas	8
1.2.6 Diagnóstico	9
1.2.7 Tratamiento	12
1.2.8 Supervivencia global, pronóstico y seguimiento	18
1.3 Planteamiento del problema	21
1.4 Justificación	21
1.5 Objetivo General	22
1.5.1 Objetivo específico	22
1.6 Hipótesis	22
1.7 Materiales y métodos	22
1.7.1 Tipo y diseño del estudio	22
1.7.2 Población	22
1.7.3 Muestra	22
1.7.4 Criterios de selección	23
1.7.5 Procedimiento metodológico	23
1.7.6 Plan de análisis	26
1.7.7 Aspectos éticos	26
1.8 Resultados	27
1.9 Discusión de resultados	36
1.10 Conclusiones	40
1.11 Anexos	41
Referencias	42

RESUMEN.

Introducción: Los sarcomas uterinos (SU) son tumores raros que representan 3-7% de los tumores malignos de útero y menos del 1% de todos los tumores malignos en órganos genitales femeninos. El pronóstico es malo y la supervivencia global considerada como el periodo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente, se encuentra acorde al estadio clínico al momento del diagnóstico y el subtipo histológico que se presenta. En México existen pocos reportes relacionados con esta neoplasia.

Objetivo: Conocer la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino tratados en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de 2010 a 2014.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2014, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Mediante la revisión de los expedientes de la unidad se recabarán los datos de aquellos pacientes que cuenten con diagnóstico de sarcoma uterino corroborado por estudio histopatológico asignados al servicio de ginecología oncológica.

Resultados: Se encontraron 516 pacientes entre enero de 2010 y diciembre de 2014; de los expedientes valorados se obtuvieron 30 casos con reporte histopatológico correspondiente a sarcoma uterino, lo que representó el 5.81% del total de los pacientes. La edad promedio de diagnóstico fue 55.3 ± 13.6 años, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa con la edad en los diferentes subtipos histológicos ($p=0.479$). Todas las pacientes del estudio presentaban enfermedad clínica al momento del diagnóstico. El dato clínico más común fue el sangrado transvaginal (86.6). El LMAG fue el subtipo histológico más frecuentemente diagnosticado ($p=0.04$). Se encontró 1 caso de pecoma (3.3%), 3 casos de adenosarcoma (10%) y 1 caso de rhabdomyosarcoma (3.3%). La distribución de los estadios de la FIGO correspondiente al sarcoma uterino fue diferente dependiendo del subtipo histológico reportado. El diagnóstico se realizó por una biopsia dirigida en 14 (46.6%) pacientes y en 16 (53.3%) el diagnóstico fue incidental, secundario a manejo quirúrgico por sospecha de otra patología. La supervivencia global a 5 años se reportó en 40% para todo el grupo de pacientes, encontrando el mayor porcentaje de supervivencia en aquellos con histología de SEE y SEEAG; así como en los pacientes con diagnóstico incidental comparado con los de

diagnóstico por biopsia dirigida (78 y 30%). La supervivencia disminuye proporcionalmente entre más avanzada se encuentra la enfermedad. El estadio I mostró una mayor supervivencia ($p=0.020$).

Conclusión: Las tasas de supervivencia general y específica de la enfermedad fueron similares a las reportadas previamente. El estadio tumoral fue el único factor pronóstico significativo para la supervivencia de estos pacientes. Debido a la dificultad del diagnóstico inicial de la enfermedad y la naturaleza agresiva del sarcoma uterino, es importante concentrarse en un adecuado tratamiento quirúrgico inicial; así como en el manejo multidisciplinario posoperatorio y la investigación de terapias adyuvantes más efectivas.

Palabras clave: Sarcoma uterino, supervivencia global, estadio.

1.2 MARCO TEÓRICO.

1.2.1 Introducción.

Los sarcomas uterinos (SU) son tumores raros que representan 3-7% de los tumores malignos de útero y menos del 1% de todos los tumores malignos en órganos genitales femeninos¹. Histológicamente se han propuesto múltiples clasificaciones.

El estadio tumoral ha sido reportado como el mayor factor pronóstico. El uso prolongado de tamoxifeno, agonista de los receptores de estrógeno a nivel uterino, se ha asociado con un aumento en tres veces el riesgo de desarrollar sarcoma uterino. Así mismo, se han reportado casos de sarcomas inducidos por radiación tiempo después del tratamiento para otros cánceres².

No existe un estudio de imagen capaz de diferenciar al 100% entre tumores benignas o malignas². A pesar que el comportamiento de estos tumores es agresivo; la baja incidencia de esta entidad y la diversidad de subtipos histológicos a propiciado que no exista un consenso para su tratamiento. Los recientes cambios en su clasificación han originado la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios acerca del manejo y pronóstico en este tipo de tumores³.

1.2.2 Epidemiología.

Tiene una incidencia mundial de 0.5 a 3.3 casos por cada 100,000 mujeres; los leiomasarcomas 0.64 por cada 100,000; los sarcomas del estroma endometrial 0.19 por cada 100,000. De acuerdo a un estudio realizado en 2012 donde se valoraron los datos desde 1970 hasta 2012, el leiomiomasarcoma (LMS) es el subtipo más común (63%) seguido del Sarcoma del Estroma Endometrial (SEE) (21%) y subtipos menos comunes como el Sarcoma Uterino Indiferenciado (SUI)^{4,5}. En estados unidos en el 2008, se estimaron 40,100 nuevos casos de cáncer de cuerpo uterino que representan un 6% y un total de muertes estimadas de 7470 (3%). En México, de acuerdo al registro histopatológico de neoplasias malignas del 2003, el cáncer del cuerpo uterino se encuentra situado por sitio anatómico en general, en el lugar 16 y corresponde por sitio anatómico en mujeres al cuarto lugar, que representa 2.16% de las

neoplasias malignas⁶. Se caracterizan por su mal pronóstico, presentando una supervivencia global inferior al 50%.

1.2.3 Clasificación.

Debido a la gran diversidad de estos tumores se han realizado múltiples clasificaciones. Basado en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se incluyen leiomioma (LMS), sarcoma del estroma endometrial (SEE) y sarcoma indiferenciado. El SEE se divide en (1) SEE bajo grado; SEE alto grado y (3) sarcoma uterino indiferenciado (SUI). Los carcinosarcomas (tumores mixtos mesodermicos o tumores mixtos müllerianos) no se consideran como sarcomas debido a su diferente patrón de propagación¹.

La National comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 a diferencia de su clasificación en el 2008; clasifica a los sarcomas uterinos como: (1) Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado; (2) sarcoma del estroma endometrial de alto grado; (3) sarcoma uterino indiferenciado y (4) leiomioma⁵. Actualmente, se utilizan dos sistemas de clasificación por estadios, el de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2014) y el del American Joint Committee on Cancer (TNM) (Tabla 1)¹.

Tabla 1. Estadío FIGO Y TNM del Sarcoma Uterino

Staging—Uterine Sarcoma		
Table 2 AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Uterine Sarcomas (includes Leiomyosarcoma and Endometrial Stromal Sarcoma)*		
Leiomyosarcoma and Endometrial Stromal Sarcoma		
Primary Tumor (T)		
TNM Categories	FIGO Stages	Definition
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor limited to the uterus
T1a	IA	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
T1b	IB	Tumor more than 5 cm
T2	II	Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis
T2a	IIA	Tumor involves adnexa
T2b	IIB	Tumor involves other pelvic tissues
T3	III**	Tumor infiltrates abdominal tissues (not just protruding into the abdomen)
T3a	IIIA	One site
T3b	IIIB	More than one site
T4	IVA	Tumor invades bladder or rectum
Regional Lymph Nodes (N)		
TNM Categories	FIGO Stages	Definition
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N1	IIIC	Regional lymph node metastasis
Distant Metastasis (M)		
TNM Categories	FIGO Stages	Definition
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (excluding adnexa, pelvic, and abdominal tissues)
<p>Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SBM, on behalf of the AJCC.</p> <p>and Reprinted from: D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecol Oncol 2010;116:131-139. Copyright 2010, with permission from International Federation of Gynecology and Obstetrics.</p>		
<p>Note: Simultaneous tumors of the uterine corpus and ovary/pelvis in association with ovarian/pelvic endometriosis should be classified as independent primary tumors.</p> <p>*Carcinosarcomas should be staged as carcinomas of the endometrium (See ST-1).</p> <p>**In this stage, lesions must infiltrate abdominal tissues and not just protrude into the abdominal cavity.</p>		

Tomado de: National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms). NCCN. Versión 1.017 (Acceso marzo 5, 2017)

1.2.4 Características clínicas y factores de riesgo.

El promedio de edad de presentación de los sarcomas uterinos es entre los 50 y 70 años de edad dependiente del subtipo histológico, pero en su mayoría se presenta en mujeres postmenopáusicas¹. En un estudio realizado en población mexicana se encontró que la edad promedio de presentación fue a los 48 años (21 a 66 años)⁷.

Dentro de los factores de riesgo para presentar SU se han estudiado múltiples asociaciones, de las cuales se ha documentado la historia de radiación previa y el tratamiento previo con tamoxifeno¹. La paridad, la menarca y menopausia no han sido concluyentes; acorde a la raza, es dos a tres veces mayor incidencia su incidencia en afroamericanos⁶.

Las características clínicas de presentación del sarcoma uterino son variadas, inespecíficas y no suelen ser corresponder a cada subtipo histológico. Algunos de los signos y síntomas más frecuentes son dolor abdominal, aumento de la circunferencia abdominal, aumento del tamaño uterino, sangrado uterino anormal, crecimiento uterino rápido y progresivo en una mujer postmenopáusica con bajos niveles de estrógenos. Sin embargo, no se ha logrado encontrar una relevancia estadística que correlacione ningún síntoma específico para el diagnóstico de esta enfermedad, por lo que continúa siendo un hallazgo incidental (al examinar el útero posterior a una histerectomía o miomectomía) o al presentar datos clínicos de una enfermedad avanzada¹.

1.2.5 Características histopatológicas.

Los sarcomas del estroma endometrial están compuestos de células que simulan el estroma endometrial en fase proliferativa. El SEE se compone de una mezcla heterogénea de características morfológicas y genéticas⁵.

Los sarcomas uterinos se han clasificados en diversos subtipos histológicos: (1) leiomiomas, (2) sarcoma del estroma endometrial de bajo grado, (3) sarcoma del estroma endometrial de alto grado y (4) sarcoma indiferenciado. Así mismo, el grado tumoral se clasifica acorde al sistema de la “French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group”

(FNCLCC) o sistema de Broder que incorpora la diferenciación tumoral, conteo mitótico y necrosis tumoral (Grado 1, atipia celular leve; Grado 2, irregularidad nuclear; Grado 3 entre el grado 2 y 4; grado 4 células atípicas)¹. Debido a que la evaluación de la atipia celular suele ser subjetiva, se han propuesto componentes clave que ayudan a la estandarización (Tabla 2)¹.

Tabla 2. Factores clave para la evaluación de la atipia celular

-
1. Evaluar la atipia en un medio de magnificación (10x)
 2. Comparar las características citológicas del tumor con el miometrio circundante si es posible.
 3. Buscar la atipia nuclear en general, no solo en grupos de células.

La atipia citológica incluye uno o más de las siguientes características:

1. Gran tamaño nuclear (Aumento radio núcleo/citoplasma)
2. Membrana nuclear irregular
3. Pleomorfismo nuclear
4. Hiperchromatismo
5. Nucléolo prominente o más de un nucléolo

Tomado de: Wen KC¹, Horng HC¹, Wang PH², Chen YJ¹, Yen MS¹, Ng HT. Uterine sarcoma Part I Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016 Aug;55(4):463-71.

1.2.6 Diagnóstico.

El diagnóstico para los Sarcomas Uterinos continúa siendo un reto para el oncólogo, los hallazgos en el examen clínico y los estudios de imagen suelen ser parecidos a los encontrados en los leiomiomas uterinos benignos y en las variantes atípicas del leiomioma, por lo que el diagnóstico de SU a menudo se realiza posterior a una miomectomía o histerectomía por otras razones.

La historia clínica debe incluir una evaluación de los síntomas y factores de riesgo asociados con el sarcoma uterino y se debe realizar un examen pélvico y abdominal completo; en el examen pélvico, puede encontrarse aumento de las dimensiones uterinas, sin embargo, puede

encontrarse de tamaño normal. Si se sospecha una enfermedad metastásica debe realizarse un estudio de imagen a nivel pulmonar y en los posibles sitios de diseminación linfática como ganglios supraclaviculares, aunque éstos sólo están involucrados con poca frecuencia en el sarcoma uterino⁴.

La NCCN en su actualización 2017 recomienda durante la evaluación inicial ante la sospecha de sarcoma uterino: 1) Historia clínica y exploración física completa; 2) laboratorios de control (incluyendo recuento plaquetario); 3) Estudios de imagen y biopsia valorados por un experto en el tema; 4) considerar evaluación genética y 5) de manera opcional pruebas de función hepática y renal⁵.

No existen marcadores tumorales específico para este tipo de tumores; algunas series de casos han informado niveles elevados de suero CA 125 y subtipos de lactato deshidrogenasa en mujeres con sarcoma uterino. Sin embargo, el uso de estos marcadores aún se encuentra en investigación⁸.

Los estudios de imagen se realizan preoperatoriamente para caracterizar la masa uterina y evaluar la afectación de ganglios linfáticos y otros sitios de metástasis. Desafortunadamente, los estudios de imagen no pueden diferenciar de manera fiable entre un sarcoma uterino y otros hallazgos uterinos (por ejemplo, leiomiomas, adenomiosis). La resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) o la tomografía por emisión de positrones (PET) con TC son algunas opciones, sin embargo, ninguna de ellas cuenta con la certeza diagnóstica para utilizarse de primera intención o de manera aislada⁹.

La NCCN 2017 recomienda como estudios de imagen de manera inicial⁵:

1. Tomografía (TAC) toraco-abdomino-pelvica.
2. En aquellas pacientes que recibieron terapia hormonal con hallazgo incidental de sarcoma uterino o resección incompleta de útero y anexos (supracervical histerectomía, miomectomía, posible fragmentación tumoral, morcelación intraperitoneal) realizar Tomografía toraco-abdomino-pelvica o Resonancia Magnética (RM) abdomino-pélvica y TAC de tórax.

3. Considerar RM pélvica para evaluar la extensión tumoral.
4. Considerar PET/CT en caso de duda.

La biopsia endometrial debe realizarse en mujeres con factores de riesgo, síntomas o hallazgos sugestivos de neoplasias malignas uterinas. Un estudio donde se incluyeron 72 pacientes con diagnóstico de sarcoma o carcinosarcoma uterino se encontró que la biopsia endometrial preoperatoria detectó neoplasias premalignas o malignas en 86% de los pacientes y se identificó correctamente la histología como sarcoma en 62% o carcinosarcoma en 59% de los casos. No existe evidencia de que la dilatación y curetaje sean superiores a la biopsia endometrial para el diagnóstico prequirúrgico¹⁰.

Se ha propuesto el uso de la biopsia uterina guiada por imagen como una herramienta diagnóstica para el SU, sin embargo, dentro de sus limitaciones se encuentran que para el diagnóstico es necesario el muestreo de múltiples sitios para ser valorable, así como que al realizar la punción puede haber esparcimiento de células malignas hacia cavidad peritoneal¹¹. Por ello, aún no está recomendado el empleo de este método diagnóstico.

El diagnóstico de sarcoma uterino se basa, en la mayoría de los casos, en el examen histológico de la pieza quirúrgica. Las características del aspecto macroscópico de la masa, incluyendo el color, la consistencia y la irregularidad de la superficie pueden ayudar a guiar el muestreo del tejido para el examen microscópico.

Los tres criterios histológicos más importantes para el diagnóstico de sarcomas uterinos son: (1) índice mitótico, (2) atipia celular y (3) las áreas geográficas de necrosis coagulativa separadas de neoplasias viables. Cuanto más características sean exhibidas por la lesión, más probable es tener comportamiento clínicamente agresivo¹².

1.2.7 Tratamiento.

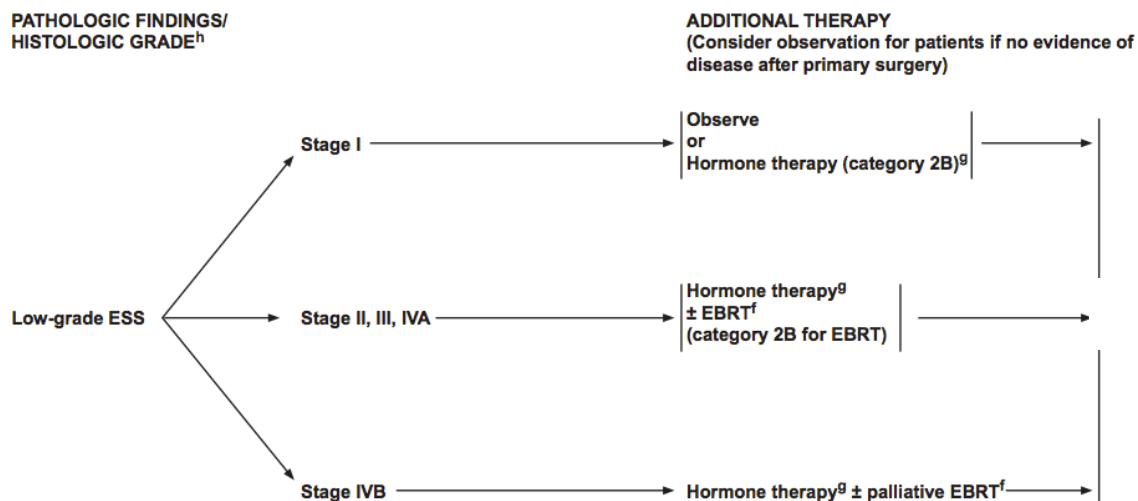
Para definir el tratamiento inicial en el sarcoma uterino es importante reconocer como se realizó el diagnóstico. El NCCN 2017 sugiere el tratamiento de acuerdo a:

1. Si se realizó el diagnóstico posterior a histerectomía total con o sin salpingooforectomía bilateral como hallazgo en la pieza de patología:
 - a. Se recomienda la revisión de la pieza de patología por un experto, un estudio de imagen (TAC toraco-abdomino-pelvica).
 - b. Considerar resección.

2. Si se realizó el diagnóstico por una biopsia dirigida por sospecha de sarcoma uterino, aunado a estudios de imagen:
 - a. Enfermedad limitada al útero → Histerectomía total c/s salpingooforectomía bilateral.
 - b. Conocimiento o sospecha de enfermedad extrauterina → Considerar resección en base a los síntomas, extensión de la enfermedad y resecabilidad → Histerectomía total c/s salpingooforectomía bilateral y resección del foco metastásico.
 - c. No candidato para cirugía primaria → Radioterapia con haz externo c/s braquiterapia y/o terapia sistémica.

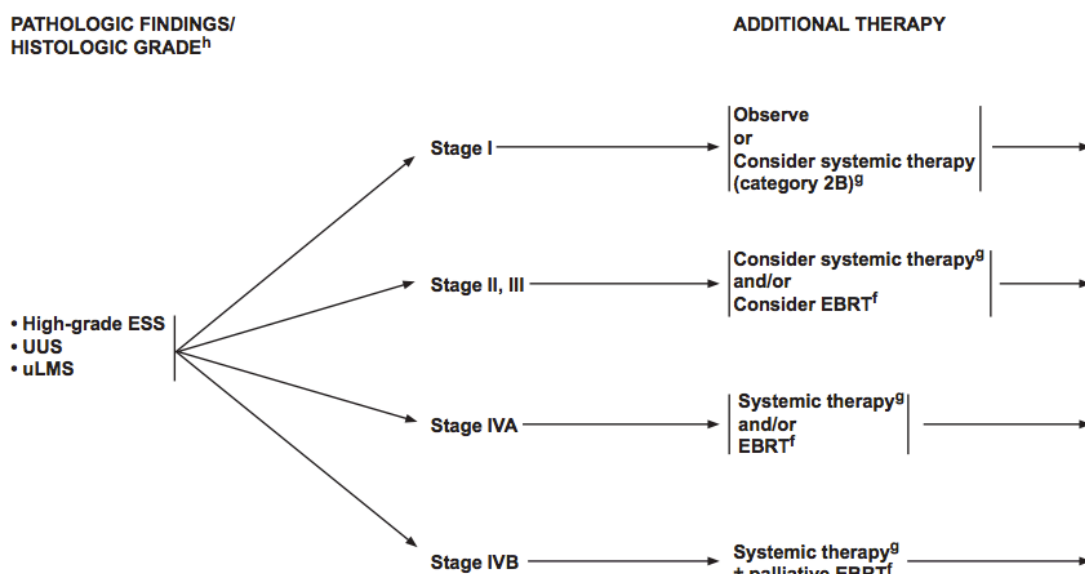
Se ha establecido el tratamiento en los sarcomas uterinos acorde al estadio inicial con el que se presenta la enfermedad. Debe realizarse la extracción en bloque y la morcelación está contraindicada⁵ (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Tratamiento de acuerdo al grado histológico (SEE bajo grado).



Tomado de: National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms). NCCN. Versión 1.017 (Acceso marzo 5, 2017)

Tabla 4. Tratamiento de acuerdo al grado histológico (SEE alto grado).



Tomado de: National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms). NCCN. Versión 1.017 (Acceso marzo 5, 2017)

Enfermedad confinada al útero.

Los pacientes con sospecha de ESS, UES o leiomiomas confinados al útero deben someterse a una cirugía de estadificación, incluyendo una histerectomía extrafascial total con

o sin salpingo-ooforectomía bilateral¹³. No está estandarizado la realización de linfadenectomía sistemática¹⁴, ya que las metástasis de ganglios linfáticos son poco frecuentes en los sarcomas uterinos aún de alto grado. Una serie de casos informó un 5% de riesgo (rango de 0 a 16%) de participación nodal en pacientes con neoplasias en estadio temprano¹⁵. Si bien las metástasis nodales se han asociado con un peor pronóstico, la linfadenectomía de rutina no parece mejorar los resultados¹⁶.

En pacientes sometidos a histerectomía para un sarcoma uterino presumido, no está indicada la morcelación. En un estudio, la morcelación de neoplasias en mujeres con ESS se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad a cinco años en comparación con aquellas que no tenían morcelación (55 frente a 84% respectivamente, IC del 95%: 1,06 -15,3)^{5,17}.

Enfermedad extrauterina presente.

Para los pacientes con enfermedad fuera del útero, la decisión de proceder con la cirugía debe ser individualizada y basada en el escenario clínico específico. Se puede ofrecer la estadificación quirúrgica y citorreducción de la enfermedad a pacientes sin enfermedad metastásica extraabdominal siempre que el cirujano crea que la enfermedad es resecable. De lo contrario, los pacientes que no son candidatos quirúrgicos (incluyendo aquellos con enfermedad metastásica extraabdominal) deben recibir tratamiento médico. El papel de la cirugía se evaluó en un estudio retrospectivo en el que participaron 105 mujeres, de las cuales 72 y 31 tenían ESS de "bajo grado" y "alto grado", respectivamente. Entre las mujeres con ESS de alto grado, la citorreducción óptima a <2 cm de enfermedad residual resultó en una supervivencia global significativamente más larga (52 versus 2 meses, $p = 0,007$). Sin embargo, el impacto de la cirugía en mujeres con ESS de bajo grado no estaba claro; 82% estaban vivos a los 78 meses, independientemente de la cirugía¹⁸.

En el caso del Sarcoma Uterino Indiferenciado (SUI), no está claro si la citorreducción quirúrgica es terapéutica. En un estudio, los pacientes con enfermedad detectable después de la cirugía inicial tenían una sobrevida global significativamente menor comparado con

aquellos sin enfermedad detectable (36 frente a 80% al año de seguimiento, respectivamente)¹⁹.

Conservación ovárica y uterina

La histerectomía y la BSO deben realizarse en mujeres con un diagnóstico presumido o sospechado de sarcoma uterino, particularmente en aquellos con ESS. Sin embargo, los procedimientos para preservar el ovario y el útero pueden ser contemplados en pacientes premenopáusicas que desean preservar la fertilidad⁵. Mientras que algunos estudios sugieren que la sobrevida global no se ve afectada negativamente por la preservación ovárica²⁰, otros sugieren que la preservación ovárica resulta en un aumento de la tasa de recurrencia²¹.

Para las mujeres diagnosticadas con sarcoma uterino después de una histerectomía para lo que se consideró preoperativamente una condición benigna, un procedimiento quirúrgico de repetición para extirpar los ovarios es controvertido; debe realizarse una evaluación individualizada del diagnóstico del paciente y los riesgos y beneficios de una segunda cirugía^{5,22}.

Tratamiento no quirúrgico.

El uso de terapia adyuvante está recomendado en aquellas pacientes con afectación intraabdominal de la enfermedad (Etapa III) o metástasis a distancia (Etapa IV) que han sufrido una resección quirúrgica completa y se tiene un alto grado de sospecha de progresión de la enfermedad; sin embargo no se encuentra estandarizado su uso. Así mismo, en aquellos sarcomas que se encuentran fuera de tratamiento quirúrgico, las opciones incluyen: Radioterapia (RT) pélvica con o sin braquiterapia y/o terapia sistémica⁵.

Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado

La terapia hormonal postquirúrgica se recomienda en estadio I al IV (Categoría 2A). La radioterapia adyuvante dirigida al tumor debe utilizarse en el estadio II-IVA; la RT paliativa debe considerarse en el estadio IVB⁵.

La terapia hormonal incluye megestrol, medroxiprogesterona o inhibidores de la aromatasas; los análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) pueden ser otra opción. En 2014, el tamoxifeno fue eliminado de las Guías NCCN debido a que está contraindicado en las mujeres con diagnóstico de SEE o LM con receptores hormonales positivos⁵. La terapia hormonal se recomienda en SEE recurrente o irrecesable. La radioterapia adyuvante ha demostrado reducir las recurrencias locales, pero con un efecto limitado en la supervivencia.

Sarcoma del estroma endometrial de alto grado, leiomiomasarcoma y sarcoma uterino indiferenciado.

El rol de la radioterapia adyuvante en la enfermedad no metastásica es controversial. Algunos estudios han demostrado una mejoría en el control pélvico de las recurrencias, sin un efecto considerable en la supervivencia global, aumentando el riesgo de presentar enfermedad metastásica extrapelvica como una eventual recurrencia⁵. Dentro de las complicaciones potenciales de la RT incluyen fibrosis, estenosis, fistulas y neoplasias secundarias. Por lo tanto, la radioterapia postquirúrgica de rutina no está recomendada en los pacientes con estadio I de LMS, SEE alto grado y SUI, y la decisión de emplearla debe ser individualizado²³.

Así mismo, el rol de la quimioterapia adyuvante está pobremente definido. En los casos de LMS, SEE alto grado o SUI, las opciones posteriores a la resección completa incluyen: 1) observación o 2) quimioterapia. La recomendación para la vigilancia viene del buen pronóstico posterior a la cirugía para los pacientes con ESS quirúrgicamente definido como etapa I comparado con la enfermedad más avanzada. En un estudio donde se realizó el seguimiento de 70 pacientes con estadio I ESS tratados con vigilancia postquirúrgica (n = 59), RT adyuvante (n = 15) y terapia con progestina (n = 7) no se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia (36, 27 y 15%, respectivamente)²⁴. En pacientes con resección incompleta o enfermedad metastásica, la quimioterapia con o sin RT es lo recomendado⁵.

Si va a utilizarse quimioterapia, la gemcitabina/docetaxel en el régimen recomendado. Otros que pueden utilizarse son doxorubicina/ifosfamida; doxorubicina/dacarbazina, gemtabicina/dacarbacina y gemcitamina/vinorelbina. La doxorubicina es un agente activo único especialmente dirigido en los LMS y es menos toxicos que los regimenes combinados. Los inhibidores de la aromatasas pueden considerarse para LMS con RE/RP +⁵.

La terapia endócrina suele utilizarse en los pacientes con enfermedad avanzada, la recomendación de su utilización para los estadios II a IV se limitan a estudios retrospectivos²¹. En un estudio realizado en 22 pacientes (10 con SEE de bajo grado), el 31% de los pacientes tratados con acetato de megestrol como terapia coadyuvante (160mg al día) recayeron, en comparación con el 67% en aquellos que no recibieron tratamiento²⁵. No hay recomendaciones formales sobre la duración de la terapia endocrina adyuvante; las mujeres con enfermedad en estadio I pueden recibir tratamiento durante dos años, mientras que las pacientes con enfermedad en estadio II a IV son tratadas indefinidamente²¹.

Para las mujeres con LMS avanzado, la administración del tratamiento de modalidad combinada (por ejemplo, radiación pélvica más quimioterapia) aún se encuentra en estudio. Un estudio se asignaron aleatoriamente 81 pacientes con sarcoma uterino (53 con LMS) al tratamiento con RT pélvica con o sin quimioterapia combinada usando ifosfamida, cisplatino y doxorubicina (API); en comparación con la RT única, la adición de API se asoció con una menor incidencia de recurrencia (39 vs 62%), mayor supervivencia libre de enfermedad (52 vs 41%), mejora de la supervivencia global a los tres años (80 vs 67%) no estadísticamente significativas; sin embargo, así mismo la adición de API se asoció con toxicidad grave incluyendo neutropenia (84%), neutropenia febril (22%) y náusea y vómito (24%). Hasta que no se disponga de más datos, la administración del tratamiento combinado de modalidad no debe utilizarse en la práctica clínica²⁶.

1.2.8 Supervivencia global, pronóstico y seguimiento.

Supervivencia global.

La supervivencia global es el periodo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.

En el estudio más amplio de mujeres con LMS que incluyó 1396 pacientes (71% con enfermedad en estadio I / II), la supervivencia global de la enfermedad a cinco años fue del 66%. Estratificada por estadio, la supervivencia global específica de la enfermedad a cinco años para las enfermedades en estadio I, II, III y IV fue de 76, 60, 45 y 29 por ciento, respectivamente²⁷.

En un estudio noruego se reportó una tasa de supervivencia global que varió del 15% al 25% con una media de supervivencia global de sólo 10 meses. Además los pacientes con leiomiomas con enfermedad limitada al útero tuvieron un pronóstico deficiente, con una supervivencia global a los 5 años del 51% en la etapa I y del 25% en la etapa II. Todos los pacientes con diseminación fuera de la pelvis murieron en 5 años²⁸.

El resultado en pacientes con SSE depende en gran medida de la extensión del tumor en el momento del diagnóstico. El estadio quirúrgico más alto que I es un predictor univariado de resultado desfavorable. En general, los sarcomas estromales endometriales tienen un buen pronóstico, con una supervivencia actuarial de 5 y 10 años para los pacientes con tumores en estadio I de 98% y 89%, respectivamente²⁹.

Los SUI tienen un pronóstico muy pobre y la mayoría de los pacientes mueren de enfermedad dentro de los dos años del diagnóstico. En un estudio reciente, la invasión vascular fue el único factor pronóstico estadísticamente significativo, con una supervivencia global de 5 años de 83% y 17% cuando la invasión vascular estaba ausente o presente, respectivamente. No se ha documentado consistencia entre varios estudios en cuanto a la correlación entre supervivencia global y edad del paciente, estadio clínico, tamaño del tumor, tipo de borde (empuje versus infiltración), presencia o ausencia de necrosis, tasa mitótica, grado de pleomorfismo nuclear e invasión vascular²⁸.

El estudio más grande realizado en México de Cantú y cols. en el Instituto Nacional de Cancerología se incluyeron 77 pacientes en un periodo de 26 años se reportó una supervivencia global a 2 años del 50%, a los 3 años de 45% y a 5 años de 38%; encontrando diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global al estudiar los diferentes estadios, demostrando que se presenta una mayor supervivencia en los estadios tempranos ($p=0.002$)³.

Pronóstico.

El sarcoma uterino es considerado una neoplasia de mal pronóstico. Las mujeres con LMS tienen un mal pronóstico independientemente de la etapa en la que se presente. En el estudio más amplio de mujeres con LMS que incluyó 1396 pacientes (71% con enfermedad en estadio I / II), la sobrevida específica de enfermedad a cinco años fue del 66%. Estratificada por estadio, la sobrevida global específica de la enfermedad a cinco años para las enfermedades en estadio I, II, III y IV fue de 76, 60, 45 y 29 por ciento, respectivamente²⁷.

En pronóstico del SEE es mejor que para las mujeres con SUI independientemente del estadio. En el SEE la tasa de supervivencia general a 10 años oscila entre 65 y 76%³⁰. Sin embargo, recidivas tardías pueden ocurrir en el 14 al 60%. Utilizando datos del sistema de casos de SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de los casos recolectados entre 1998 y 2001, las tasas de sobrevida a los cinco años son de 90, 40, 64 y 37 por ciento para los estadios I, II, III y IV, respectivamente³¹.

Seguimiento

Todas las pacientes con diagnóstico de SU, posterior al tratamiento deben recibir educación acerca de los datos de enfermedad recurrente. Aquellas que presentan sangrado (vaginal, rectal o urinario), disminución del apetito, pérdida de peso, dolor (pelvis, abdomen, cadera o espalda), tos, dificultad para respirar y edema deben someterse a evaluación rápida para detectar recurrencias.

La NCCN 2017 recomienda como estudios de imagen durante el seguimiento en pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino posterior al tratamiento inicial:

1. TAC toraco-abdomino-pélvica cada 6 meses los primeros 3 años y cada 6-12 meses los siguientes 2 años. Dependiendo del grado histológico y el estadio inicial, considerar un estudio de imagen anual o bi-anual los siguientes 5 años.
2. Considerar PET/CT si existe sospecha de metástasis.

Recurrencia.

La tasa de recurrencia es mayor en el caso de los leiomiomas (50-70%). Las guías basan sus recomendaciones en la resecabilidad del tumor y en la exposición previa a radio terapia⁵. El sarcoma estroma endometrial presenta recurrencias más comunes en el abdomen y pelvis (40 a 50%), seguido de pulmón (25%). Sin embargo, la enfermedad recurrente a nivel de columna vertebral y hematológicas también se han descrito. Las recurrencias tardías son comunes incluso con la enfermedad en etapa temprana³².

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los sarcomas uterinos representan un problema de salud por cáncer en mujeres pre y postmenopáusicas. A pesar de ser una enfermedad con baja prevalencia sabemos que la supervivencia global es baja alcanzando cifras de mortalidad de más del 50 por ciento en los 2 primeros años, el manejo en la unidad puede incluir una o varias modalidades terapéuticas como son la cirugía, la radioterapia, quimioterapia y/o hormonoterapia. Sin embargo, no conocemos cuáles son los resultados de supervivencia global en este grupo de pacientes con sarcoma uterino. Lograr conocer y reportar estos resultados de supervivencia global, puede aportar información que ayude en el futuro a replantear nuevos esquemas de manejo y/o analizar los ya existentes.

1.4 JUSTIFICACIÓN.

Los sarcomas uterinos son tumores raros que presentan un comportamiento clínico agresivo, con tendencia a recurrencia local, metástasis distales y mortalidad mayor al 50% en los primeros 24 meses de seguimiento. Existen pocos estudios que analizan la supervivencia global debido a la baja prevalencia de la enfermedad.

Los sarcomas uterinos representan una patología poco frecuente, y el número de casos reportados incluso en centros de concentración como en este hospital es limitado, por esta razón es importante conocer y describir los factores pronóstico y la supervivencia global de este grupo de pacientes para aportar información a la literatura internacional de dicha patología; esta información puede en el futuro ser la base de análisis para nuevas propuestas de abordaje diagnóstico y terapéutico.

En México existen pocos reportes relacionados con esta neoplasia; a pesar de la gran importancia que implica reportar la supervivencia global para establecer nuevas estrategias de abordaje y/o comparar los resultados con la casuística mundial.

1.5 OBJETIVO GENERAL.

Conocer la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino tratados en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de 2010 a 2014.

1.5.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Conocer las características clínico-patológicas de las pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino tratadas en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de 2010 a 2014.
- Describir el tratamiento otorgado acorde al estadio clínico en las pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino tratadas en la unidad.
- Determinar la supervivencia global en las pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino tratadas en la unidad.
- Elaborar curvas de supervivencia global y divididas por subtipo histológico.

1.6 HIPÓTESIS.

Debido a que el tipo de estudio a evaluar es un observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo no es necesario postular una hipótesis.

1.7 MATERIALES Y MÉTODOS.

1.7.1 Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo y retrolectivo.

1.7.2 Población

En el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2014, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Mediante la revisión de los expedientes de la unidad se recabarán los datos de aquellos que cuenten con el expediente clínico y diagnóstico de sarcoma uterino corroborado por estudio histopatológico asignados al servicio de ginecología oncológica.

1.7.3 Muestra

Por la disponibilidad de los casos el tamaño de la muestra no es necesario.

1.7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino corroborado por estudio histopatológico asignados al servicio de ginecología oncológica del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI derechohabientes del IMSS.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer uterino secundario a metástasis de otro órgano.

1.7.5 PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO.

1. Se revisarán los registros diagnósticos del servicio de patología del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2014 y se extraerán los registros con diagnóstico histopatológico correspondiente a sarcoma uterino.
2. Se evaluarán los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico histopatológico correspondiente a sarcoma uterino asignados al servicio de ginecología oncológica. Se especificará aquellos pacientes en quienes se identifique pérdida de información o falta de seguimiento.
3. Se recabarán las características clínico-patológicas, a través de una hoja de recolección de datos, de las pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino que corresponden a:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Número de años cumplidos al momento de la medición	Cuantitativa continua
PARIDAD	Número total de embarazos	0-Nula 1-Igual o mayor de 1	Cualitativa dicotómica
MENOPAUSIA	Mujeres con ooforectomía bilateral. Edad mayor de 60 años, mujeres menores de 60 años con amenorrea por 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno,	1-Premenopausica 2-postmenopausica 3-No reportado	Cualitativa ordinal

ÍNDICE DE MASA CORPORAL	<p>toremifeno o supresión ovárica y niveles de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol en rangos de postmenopausia (NCCN, 2017)</p> <p>Indicar que mide la relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos (OMS, 2016).</p>	<p>1-Normal (18.5-24.9mg/m²), 2-Sobrepeso (25-29.9mg/m²) 3-Obesidad (>30mg/m²)</p>	Cuantitativa continua
ENFERMEDAD CLÍNICA	<p>Presentación de signos y síntomas como dolor abdominal, aumento de la circunferencia abdominal, aumento del tamaño uterino, sangrado uterino anormal, estreñimiento, retención urinaria o anemia.</p>	<p>1-Presente 2-Ausente 3-No reportada.</p>	Cualitativa ordinal
DIAGNÓSTICO	<p>Dirigido: Por sospecha clínica se realizó biopsia endometrial. Incidental: Si se realizó el diagnóstico posterior a histerectomía con o sin salpingooforectomía bilateral como hallazgo en la pieza de patología.</p>	<p>1.Dirigido 2. Incidental</p>	Cualitativa dicotómica
ESTADIO CLÍNICO	<p>Sistema utilizado para normar la extensión de la enfermedad oncológica.</p>	<p>FIGO 2009 de sarcoma uterino: 1-I 2-II 3-III 4-IV</p>	Cualitativa ordinal
GRADO HISTOLÓGICO	<p>El grado tumoral se clasifica acorde al sistema de la “French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group” (FNCLCC) o sistema de Broder que incorpora la diferenciación tumoral, conteo mitótico y necrosis tumoral (Grado 1, atipia celular leve; Grado 2, irregularidad nuclear; Grado 3 entre el grado 2 y 4; grado 4 células atípicas) (Wen K-C, 2016)</p>	<p>1-1 2-2 3-3 4-4</p>	Cualitativa ordinal
SUBTIPO HISTOLÓGICO	<p>Es la clasificación en función a las características histológicas presentes en el tumor. Se clasifica de acuerdo a la guía NCCN “Neoplasias uterinas” 2017: <i>Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado</i> (SEE-BG): caracterizado por células pequeñas con citología de bajo grado y características que simulan células estromales en endometrio proliferativo, la actividad mitótica usualmente es baja (<5 por 10x). <i>Sarcoma del estroma endometrial de alto grado</i> (SEE-AG): caracterizados por células pequeñas con citología de alto grado, necrosis frecuente e importante actividad mitótica (>10 por 10x) puede contener áreas de SEE-BG. <i>Sarcoma uterino indiferenciado</i> (SUI): caracterizado por células con citología de alto grado que pierden cualquier semejanza a las células estromales en endometrio proliferativo</p>	<p>1.Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado 2.Sarcoma del estroma endometrial de alto grado 3.Sarcoma uterino indiferenciado 4.Leiomiosarcoma 5.Otros</p>	Cualitativa ordinal

o cualquier otro tipo específico de diferenciación.

Leiomiomasarcoma (LMS): excluye tumores de músculo liso de potencial maligno incierto, tumores de músculo liso epiteloide, leiomiomas benignos, leiomiomatosis intravenosa y difusa.
Otros: adenosarcoma, PEComas y rabdiomiosarcoma.

TAMAÑO TUMORAL	Medición de la pieza quirúrgica en tres dimensiones	Tamaño en centímetros (cm)	Cuantitativa continua
INVASION MIOMETRIAL	Se evalúa mediante examen microscópico y se mide desde la interfaz normal del endometrio-miometrio hasta el foco infiltrativo tumoral más profundo (Eur J Gynaecol Oncol, 2004).	1-Presente 2-Ausente 3-No reportada.	Cualitativa ordinal

4. Se analizará el tratamiento otorgado acorde al estadio clínico:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	Manejo quirúrgico inicial realizado al diagnóstico de sarcoma uterino.	1-Sin cirugía 2-Histerectomía total simple (HT) 3-Histerectomía total con salpingooforectomía	Cualitativa ordinal
MANEJO GANGLIONAL	Procedimiento de resección de ganglios linfáticos y su examinación para determinar involucro tumoral.	1-Se realizó 2-No se realizó	Cualitativa dicotómica.
TRATAMIENTO ADYUVANTE	Todo tratamiento antineoplásico administrado adicional a un tratamiento primario.	1-No se realizó 2-Quimioterapia (QT) 3-Radioterapia (RT) 4-Secuencial QT+RT 5-Concomitante QT-RT 6-Hormonoterapia	Cualitativa ordinal

5. Se analizará la supervivencia global de las pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Tiempo (en meses) desde la fecha de inicio del tratamiento (quirúrgico y/o adyuvante) hasta la fecha de la última consulta registrada o la fecha de defunción de la paciente.	Cuantitativa continua

1.7.6 PLAN DE ANALISIS.

Los datos serán tomados de los expedientes clínicos en forma retrospectiva. Se aplicarán pruebas de normalidad para definir el tipo de distribución normal o libre. Se utilizará estadística descriptiva y se aplicarán medidas de tendencia central para variables cuantitativas: media, mediana y de dispersión, desviación estándar o rangos intercuartilares de acuerdo al tipo de distribución. El análisis de variables cualitativas se reportará con frecuencia y porcentaje y análisis univariado con chi cuadrada para comparación de los grupos según el tipo histológico. Se realizará análisis bivariado para cálculo de supervivencia global mediante la utilización del modelo de Kaplan-Meier. Se tomarán valores de p menores de 0.05 como estadísticamente significativos.

1.7.7 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se rige bajo los acuerdo y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en el anonimato.

El presente estudio fue aprobado por el comité de investigación de la institución con el no. de registro R-2018-3602-006.

1.8 RESULTADOS.

Se encontraron un total de 516 pacientes en el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014 en los registros de patología de aquellos pacientes con patología uterina adscritos al servicio de tumores ginecológicos; de los expedientes valorados se obtuvieron 30 casos con reporte histopatológico correspondiente a sarcoma uterino, lo que representó el 5.81% del total de los pacientes. La edad promedio de diagnóstico en las pacientes con SU fue de 55.3 ± 13.6 años, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa con la edad en los diferentes subtipos histológicos ($p=0.479$) (Tabla 1).

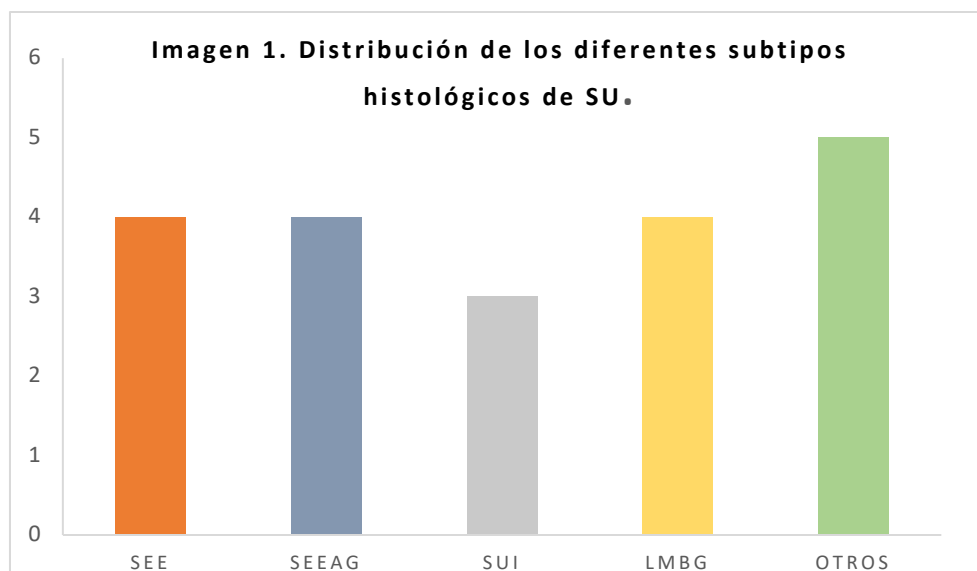
Tabla 1. Distribución de las diferentes variables en las pacientes con diagnóstico de sarcoma uterino.

	n (30)	SEE (4)	SEEAG (4)	SUI (3)	LMBG (4)	LMAG (10)	Otros (5)	P
Edad (años)	58.5 ± 14.5	48.5 ± 5.9	74.5 ± 11	57.3 ± 23.4	66 ± 5.7	51.8 ± 12.9	62 ± 14.2	0.479
Enfermedad clínica								
Sangrado transvaginal	26	3	4	2	4	8	5	0.963
Alteraciones menstruales	15	2	1	1	3	6	2	0.812
Dolor abdominal	24	2	3	2	3	10	4	0.543
Fetidez de flujo	4	0	1	0	0	2	1	0.945
Estreñimiento	8	1	1	1	1	3	1	0.996
Retención urinaria	6	0	1	0	1	3	1	0.975
Anemia	26	3	3	3	4	9	4	0.912
Útero aumentado	22	3	2	3	4	7	3	0.877
Estadio FIGO								
I	6	2	1	0	1	1	2	0.549
II	3	0	0	0	1	1	1	0.961
III	9	1	2	0	2	2	2	0.940
IV	11	1	1	3	0	6	0	0.294
Cirugía inicial								
NR	13	1	2	3	2	4	1	0.688
HTA	5	2	0	0	1	2	0	0.856
HTA+SOB	11	1	2	0	1	3	4	0.253
Multiestructural	1	0	0	0	0	1	0	0.468
Tamaño tumoral								
<5cm	3	1	1	0	0	1	0	0.632
5-10cm	10	1	0	0	0	1	1	0.850
>10cm	8	1	0	1	3	4	3	0.770
Linfadenectomía								
Se realizó	2	0	0	0	0	1	1	0.591
No se realizó	28	4	4	3	4	9	4	0.961

SEE: Sarcoma del estroma endometrial; SEEAG: Sarcoma del estroma endometrial de alto grado; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; LMBG: Leiomiomasarcoma de bajo grado; LMAG: Leiomiomasarcoma de alto grado.

Todas las pacientes del estudio presentaban enfermedad clínica al momento del diagnóstico (Tabla 1). El dato clínico más común fue el sangrado transvaginal, presentándose en el 86.6% de las pacientes con diagnóstico de SU, acompañado de síndrome anémico en el 100% de los casos; el dolor abdominal se presentó en el 80% y el aumento del tamaño del útero en 73.3% de las pacientes. El estreñimiento y la retención urinaria fueron los síntomas menos comunes en el grupo estudiado; no se encontraron diferencias entre las variables estudiadas y los diferentes tipos histológicos de SU (Tabla 1).

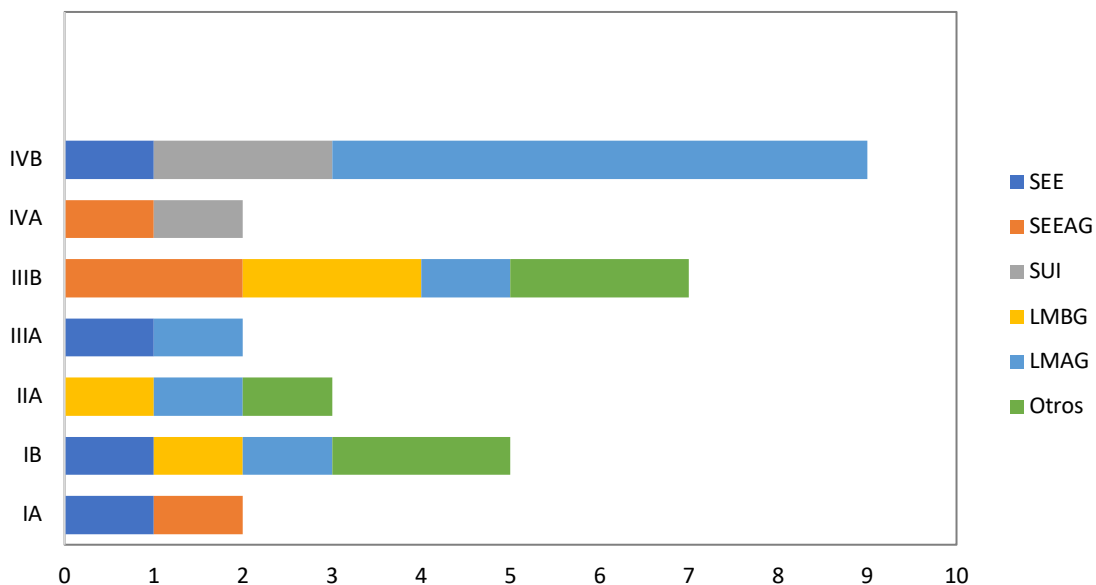
El LMAG fue el subtipo histológico más frecuentemente diagnosticado ($p=0.04$) (Imagen 1). Se encontró 1 caso de pecoma (3.3%), 3 casos de adenocarcinoma (10%) y 1 caso de rhabdomyosarcoma (3.3%) como otros tipos histológicos que se incluyen en la clasificación de sarcoma uterino.



El leiomiocarcinoma de alto grado fue el subgrupo más frecuentemente reportado en este grupo de pacientes ($p=0.04$), la distribución del resto de los subtipos histológicos fue similar. Dentro de otros tipos de sarcomas uterinos se encontraron pecomas, adenocarcinomas y rhabdomyosarcomas. SEE: Sarcoma del estroma endometrial; SEEAG: Sarcoma del estroma endometrial de alto grado; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; LMBG: Leiomiocarcinoma de bajo grado; LMAG: Leiomiocarcinoma de alto grado.

La distribución de los estadios de la FIGO correspondiente al sarcoma uterino fue diferente dependiendo del subtipo histológico reportado (Imagen 2); los SEE fueron los subtipos que se encontraron en estadios más tempranos, mientras que los LMS y SUI se diagnosticaron en estadios más avanzados. Así mismo, el tamaño del tumor al momento de diagnóstico varió con respecto al subtipo histológico reportado (Imagen 3); los SEE se presentaron con tumores más pequeños al momento del diagnóstico (SEE: 8cm y SEEAG: 2cm en promedio del diámetro mayor), el resto de los subtipos se reportaron con tamaños similares al diagnóstico (SUI: 18cm, LMBG: 16.6cm; LMAG: 18.5cm).

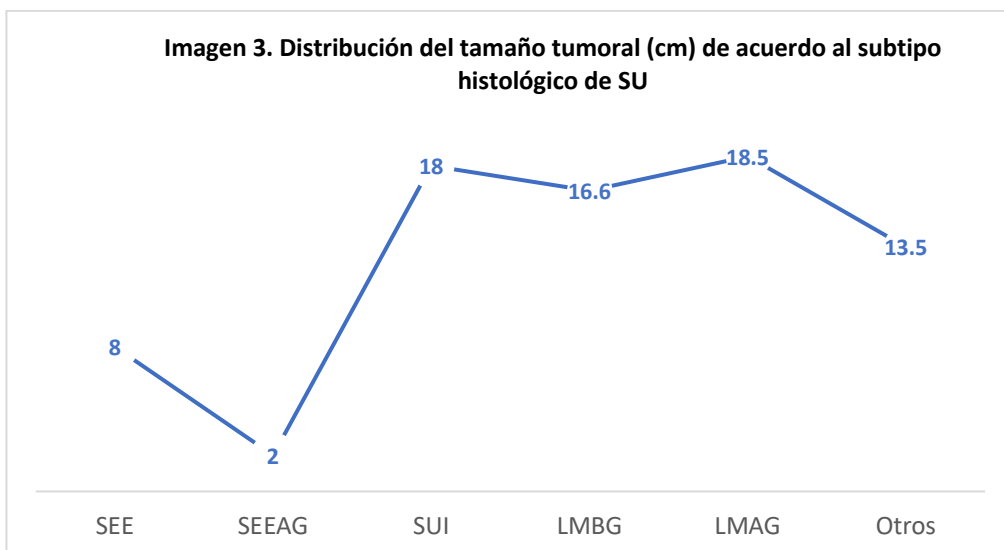
Imagen 2. Distribución de los estadios de la FIGO de acuerdo al subtipo histológico de SU.



Los SEE fueron los subtipos que se reportaron en estadios más tempranos, mientras que los LMAG y SUI fueron los que se diagnosticaron a estadios más avanzados de la enfermedad. SEE: Sarcoma del estroma endometrial; SEEAG: Sarcoma del estroma endometrial de alto grado; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; LMBG: Leiomiomasarcoma de bajo grado; LMAG: Leiomiomasarcoma de alto grado.

El diagnóstico se realizó por una biopsia dirigida en 14 (46.6%) pacientes y en 16 (53.3%) el diagnóstico fue incidental, secundario a manejo quirúrgico por sospecha de otra patología. En 13 (92.85%) de las pacientes en quienes se realizó biopsia dirigida, no se realizó manejo quirúrgico; fueron clasificadas con mayor frecuencia en estadios avanzados de la FIGO (III Y IV) y fueron enviadas directamente a tratamiento adyuvante: 3 (23.08%) a quimioterapia

(QT); 7 (53.84%) a radioterapia (RT) y 1 (7.69%) a quimioterapia y radioterapia secuencial (QT+RT secuencial); 2 pacientes no aceptaron manejo. Una de las pacientes con histología de LMSAG en estadio IVB de la FIGO fue candidata a cirugía multiestructural y posteriormente enviada a quimioterapia y radioterapia secuencial.



El tamaño del tumor al momento del diagnóstico varía de acuerdo al subtipo histológico. Los SEE se presentaron con tumores de menor tamaño que el resto de los subtipos histológicos. SEE: Sarcoma del estroma endometrial; SEEAG: Sarcoma del estroma endometrial de alto grado; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; LMBJ: Leiomioma de bajo grado; LMAG: Leiomioma de alto grado.

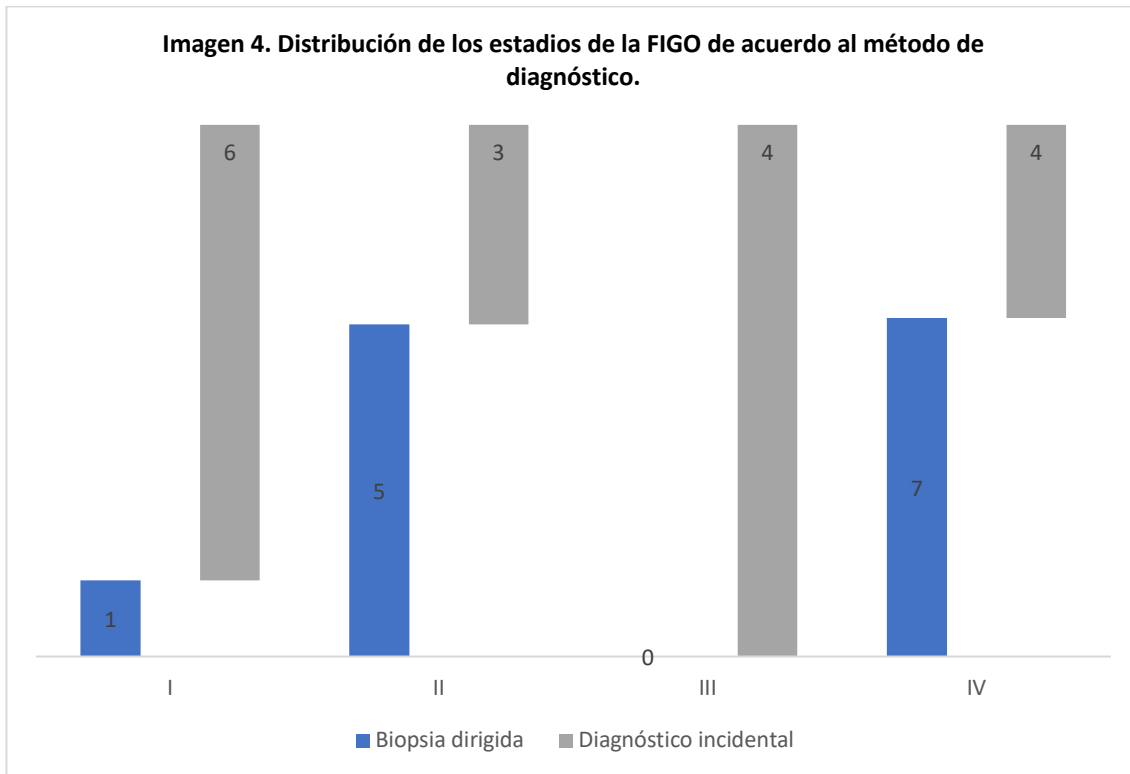
En las pacientes con diagnóstico incidental, se realizó histerectomía total simple en 2 (12.5%) e histerectomía total con salpingooforectomía bilateral en 11 (87.5%) de las mismas; en ninguna se reportó manejo ganglionar. Estos pacientes se encontraron en estadios clínicos más tempranos (IA y IB) y posteriormente fueron enviadas 3 (18.75%) a QT; 7 (43.75%) a RT; 3 (18.75%) a QT+RT secuencial y 1 (6.25%) a hormonoterapia (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento inicial acorde al estadio de la FIGO.

Tratamiento	Estadio				Total
	I	II	III	IV	
Todos (30)					
C	6	3	4	4	17
C + QT	1	0	0	2	3
C + RT	4	1	2	0	7
C + QT/RT	0	1	1	2	4
SEE (8)					
C	2	0	2	1	5
C + QT	1	0	0	0	1
C + RT	1	0	1	0	2
C + QT/RT	0	0	1	1	2
LMS (14)					
C	2	2	1	3	8
C + QT	0	0	0	2	2
C + RT	1	1	1	0	3
C + QT/RT	0	1	0	1	2

Los SU y otros tipos de sarcomas se diagnosticaron todos en estadios IV y ninguno fue sometido a procedimiento quirúrgico siendo enviados a QT y RT. SEE: Sarcoma del estroma endometrial. LMS: Leiomiomasarcoma; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; C: Cirugía; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

La supervivencia global a 5 años se muestra en la Imagen 5. A los 5 años de seguimiento, la supervivencia global se reportó en un 40% para todo el grupo de pacientes, encontrando el mayor porcentaje de supervivencia en aquellos con histología de SEE y SEEAG (Imagen 6). La supervivencia fue mayor a 5 años en los pacientes con diagnóstico incidental comparado con los de diagnóstico por biopsia dirigida (Imagen 7), encontrando una supervivencia a 5 años en aquellos con biopsia dirigida del 30% y en aquellos con diagnóstico incidental del 78%.



Las pacientes en las que se hizo diagnóstico por biopsia dirigida se encontraron en estadios clínicos más avanzados al contrario de las pacientes a las que se les realizó manejo quirúrgico por sospecha de otra patología (Diagnóstico incidental).

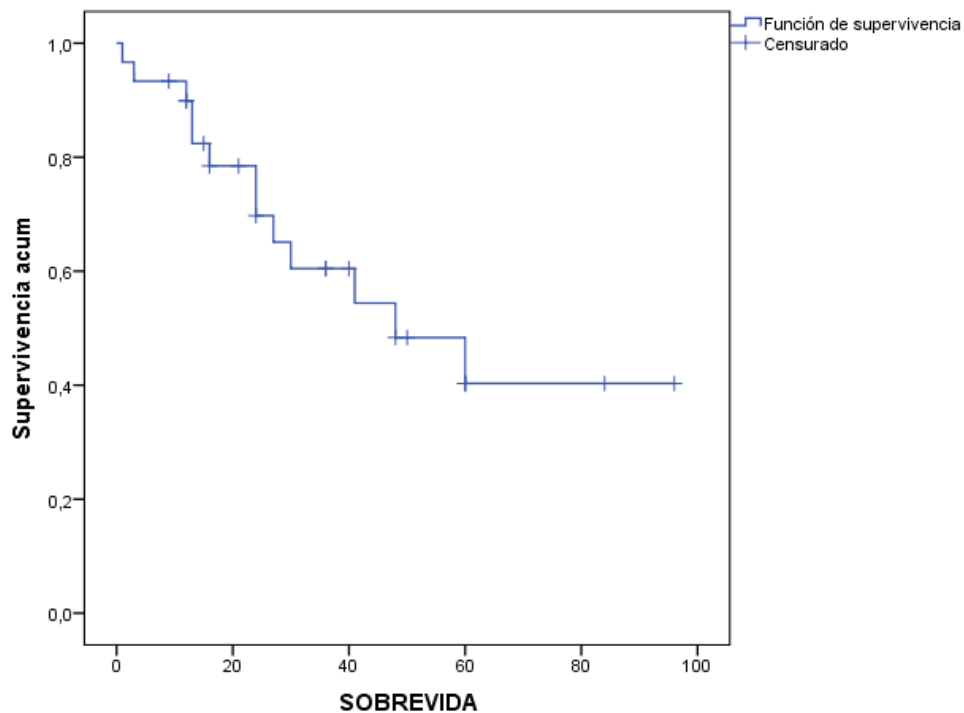
Con respecto al estadio de la FIGO, se encontró que la supervivencia disminuye proporcionalmente entre más avanzada se encuentra la enfermedad (Imagen 8). El estadio mostro diferencia significativa $p=0.020$, con prueba post hoc (DMS) el estadio I presento mejor sobrevida que los demás grupos. Entre estadio II, III y IV no hay significancia, es decir sus sobrevidas son similares y menor que el estadio I. El tratamiento adyuvante que se otorgo con mayor frecuencia fue la radioterapia; sin embargo, la quimioterapia fue el tratamiento adyuvante que se asoció a un mayor porcentaje de sobrevida (Imagen 9). Los principales sitios de recurrencia tumoral se muestran en la tabla 3. Se valoró la supervivencia en meses de acuerdo a las diferentes variables estudiadas y su significancia estadística (Tabla 4).

Tabla 3. Sitio de metástasis acorde a subtipo histológico

	SEE	LMS	SUI	Otros*
Pulmón	2	2	0	0
Óseo	0	0	1	0
Pelvis	1	0	0	1
Vagina	1	1	0	0
Total	4	3	1	1

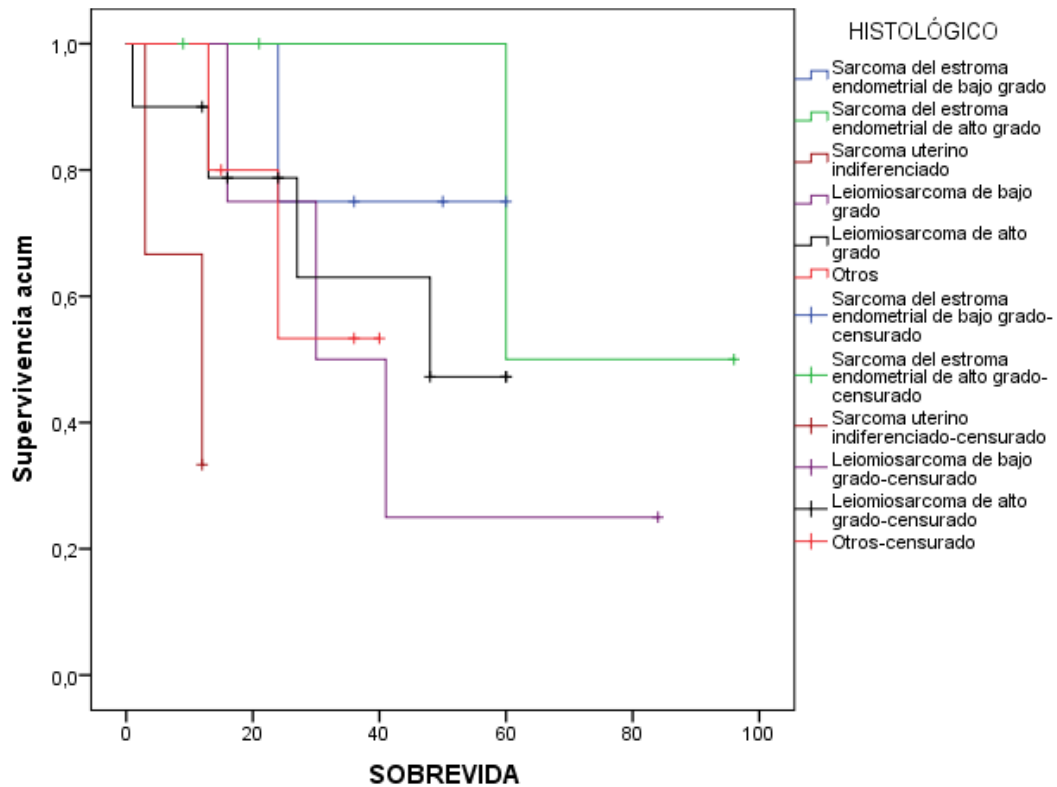
*Adenosarcoma. SEE: Sarcoma del estroma endometrial. LMS: Leiomiomasarcoma; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; C: Cirugía; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia.

Imagen 5. Supervivencia global a 5 años de las pacientes con diagnóstico de SU.



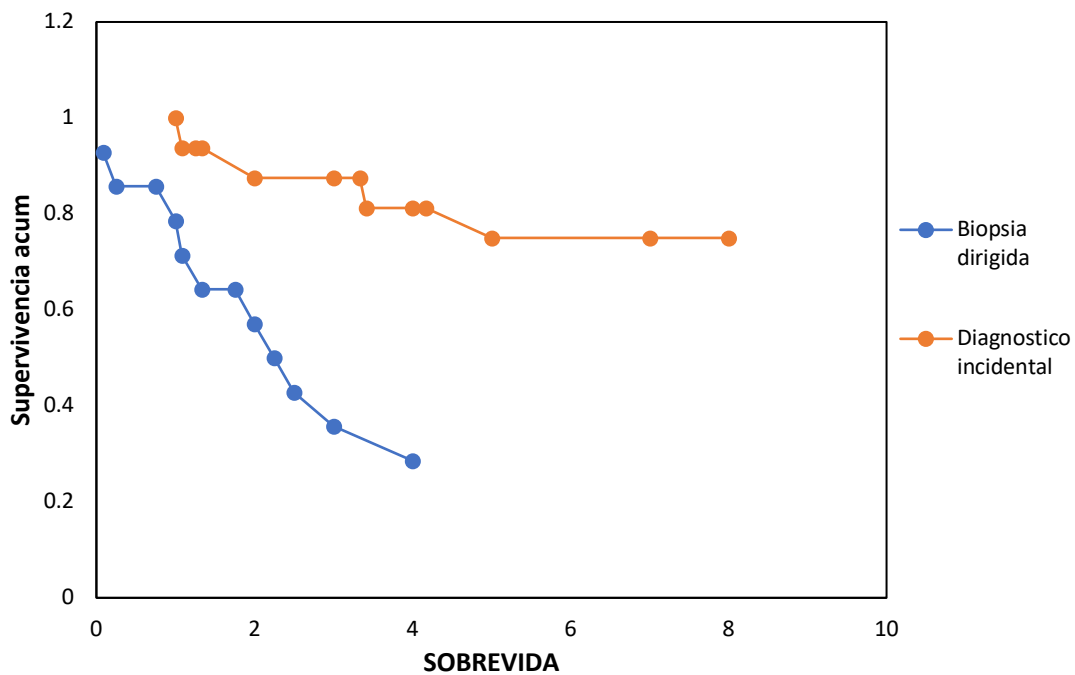
Se encontró una supervivencia global del 40% en todos los pacientes estudiados con diagnóstico de sarcoma uterino.

Imagen 6. Supervivencia con respecto al subtipo histológico.



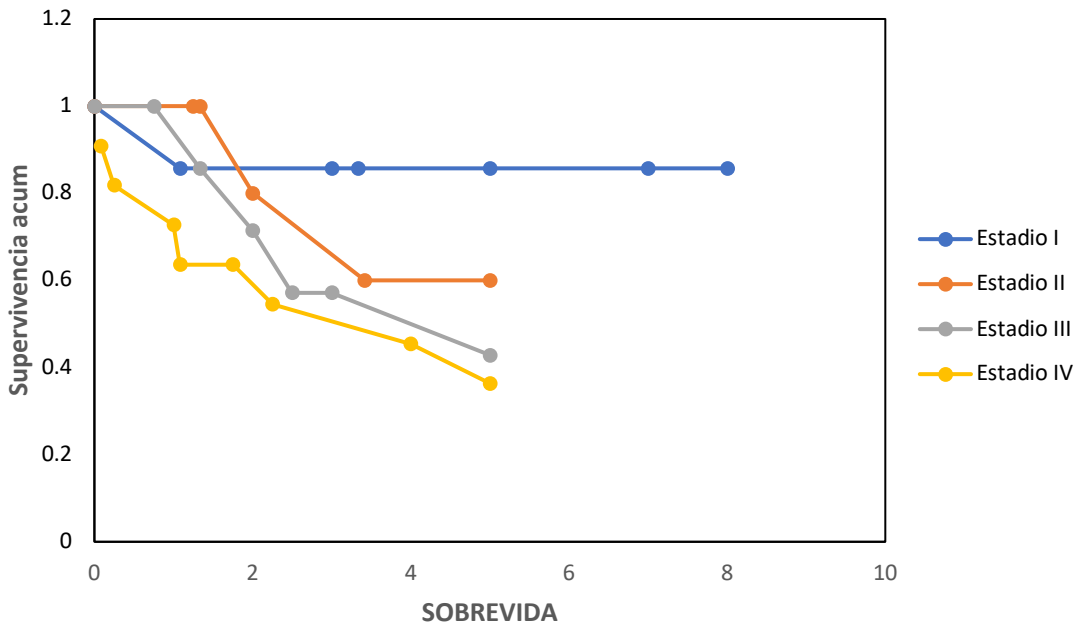
SEE: Sarcoma del estroma endometrial; SEEAG: Sarcoma del estroma endometrial de alto grado; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; LMBJ: Leiomiomasarcoma de bajo grado; LMAG: Leiomiomasarcoma de alto grado.

Imagen 7. Supervivencia de acuerdo al diagnóstico inicial



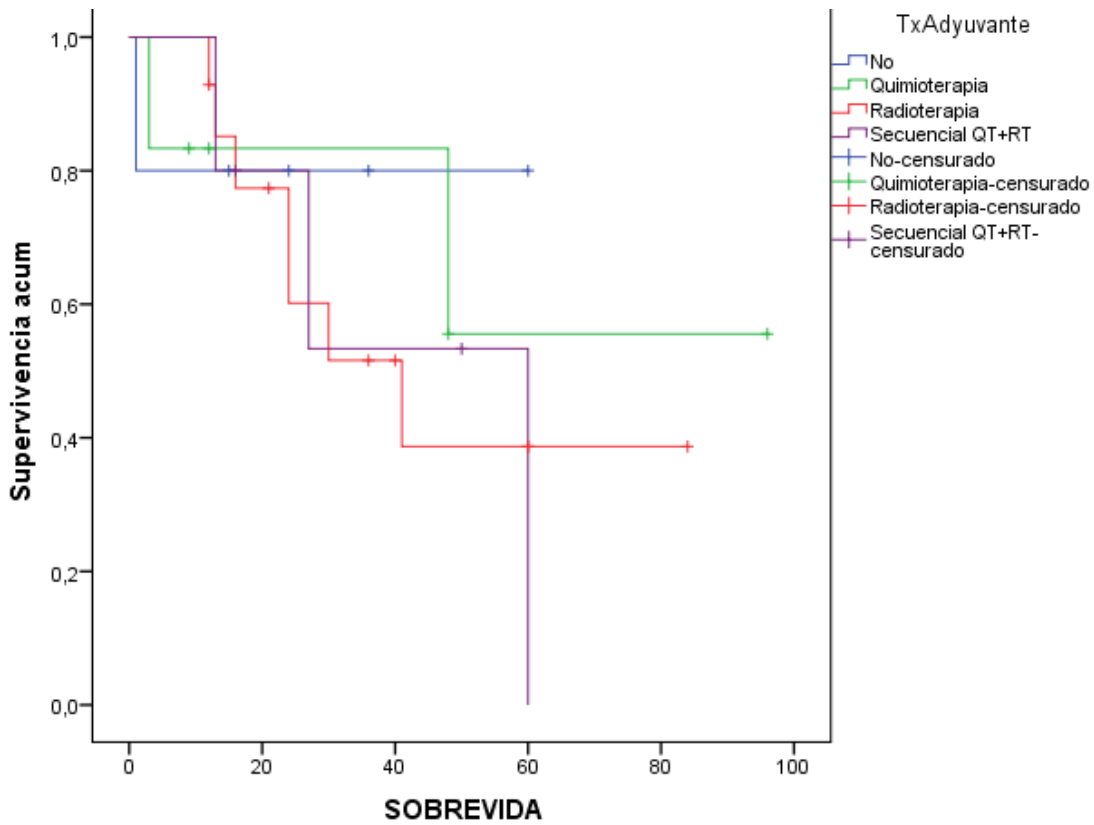
La supervivencia fue mayor en aquellos pacientes con diagnóstico incidental de sarcoma uterino por sospecha de otra patología comparado con aquellos en quienes se realizó biopsia dirigida.

Imagen 8. Supervivencia de acuerdo al estadio de la FIGO.



La supervivencia disminuye conforme la enfermedad se encuentra en un estadio más avanzado de la FIGO.

Imagen 9. Supervivencia con respecto al tratamiento adyuvante.



La quimioterapia mostró ser el tratamiento adyuvante con mayor porcentaje de supervivencia a cinco años, seguido de la radioterapia y la quimioterapia/radioterapia secuencial. QT: quimioterapia, RT: radioterapia, QT/RT: quimioterapia/radioterapia secuencial.

Tabla 4. Media de supervivencia en los pacientes con sarcoma uterino

Variable	Supervivencia en meses (95% IC)	p
Edad al diagnóstico (años)		0.111
<50	33.48 ± 15.98	
50-59	52 ± 13.85	
60-69	45.33 ± 19.35	
70-79	37.71 ± 30.78	
>80	16.5 ± 6.36	
Estadio		0.020
I	55.57 ± 28.63	
II	24 ± 14.73	
III	31.44 ± 17.89	
IV	22.45 ± 18.28	
Subtipo histológico		0.290
SEE	44.5 ± 27.95	
SUI	9 ± 5.2	
LMS	34.28 ± 23.40	
Otros	5.2 ± 12.13	
Tamaño del tumor		0.663
5-10cm	41.17 ± 33.81	
>10cm	30.66 ± 22.27	
Adyuvancia		0.945
QT	33.6 ± 35.45	
RT	33.78 ± 21.58	
QT/RT	33.2 ± 20.87	

SEE: Sarcoma del estroma endometrial; SUI: Sarcoma uterino indiferenciado; LMS: Leiomiomasarcoma; Otros: pecoma, adenomasarcoma, rabdomiosarcoma. QT: quimioterapia, RT: radioterapia, QT/RT: quimioterapia/radioterapia secuencial.

1.9 DISCUSIÓN.

El SU es una neoplasia poco frecuente y agresiva que se caracteriza por un mal pronóstico. En el presente estudio se trataron 30 pacientes con diagnóstico de SU en un periodo de 5 años, lo que representa una incidencia de 4 por cada 100 pacientes con sospecha de patología maligna de cuerpo uterino en nuestro servicio. Un estudio realizado en México en un centro de referencia durante 26 años, se reportaron 77 casos de SU, representando 2 casos por año a diferencia del presente estudio donde se obtuvo un promedio de 6 casos por año con

diagnóstico de SU³. La distribución de los subtipos de sarcoma fue la misma que la descrita en la literatura reciente, siendo el LMS el subtipo histológico predominante, como lo fue en nuestra institución^{7,43, 44}. No se observaron pacientes con RT pélvica previa, que haya sido reportada como un factor de riesgo con respecto al sarcoma uterino. En general, los pacientes diagnosticados con sarcoma uterino se encuentran en edades avanzadas; sin embargo, en el presente estudio los SEE aparecen a edades más tempranas y los SEEAG a edades más avanzadas⁴³.

El sangrado transvaginal anormal fue el principal síntoma de presentación en nuestro estudio, como se ha reportado en estudios previos^{7,38,39,40}. No se encontraron diferencias entre los diferentes síntomas estudiados y los subtipos histológicos de SU. Los SEE fueron los que se encontraron de menor tamaño al momento del diagnóstico, mientras que el resto de los subtipos histológicos se reportaron en tamaños >10cm de diámetro, como se reportó en la serie de Benito, et al.⁴⁵

La mayoría de los casos de SU se diagnostican de manera incidental posterior a una HTA por sospecha de otra patología⁴³. La HTA+SOB es el tratamiento quirúrgico estándar para la enfermedad no metastásica⁴³. El aspecto más controvertido del tratamiento quirúrgico es el papel de la citorreducción óptima en la enfermedad avanzada, la necesidad de realizar la linfadenectomía (LDN) de los ganglios linfáticos y la de preservar los ovarios. En algunos estudios, el efecto de la citorreducción se ha evaluado en pacientes con enfermedad diseminada; hasta la fecha, los resultados son inconsistentes³.

En el presente estudio la cirugía fue el método de tratamiento primario: la histerectomía se llevó a cabo en el 57%, la SOB en el 40% y el estado de los ganglios linfáticos se aclaró en el 6.7% de los pacientes. Se ha reportado en estudios previos que la supervivencia no aumenta con el manejo ganglionar⁴⁴. En una serie descrita por Sagae et al., la supervivencia en los casos de LMS en estadio temprano no mejoró con la linfadenectomía pélvica y la QT adyuvante, y en un análisis llevado a cabo por Goff et al. la linfadenectomía tuvo un impacto mínimo en el pronóstico de los pacientes con LMS y SEE^{33,34,45}. En nuestro medio, la linfadenectomía no se realiza de forma rutinaria en casos de sarcomas uterinos; esto está

respaldado por el hecho de que no se ha encontrado evidencia que demuestre un beneficio en la realización del procedimiento³.

Respecto a la terapia sistémica, en las últimas dos décadas el esquema óptimo no se ha establecido para el tratamiento de estos tumores³. En nuestro estudio, la terapia adyuvante se utilizó en el 83.33% de los pacientes (QT 20%, RT 56% y QT/RT en 20%). Chauveinc et al. presentaron cifras muy similares (QT 33%, RT 51%), pero en estudios realizados por otros investigadores, el uso de terapias adyuvantes, especialmente QT, ha sido mucho menor^{35,36,37}.

Reportamos una supervivencia global a 5 años del 40% para la población estudiada como se ha reportado en estudios previos^{26,44}. No está claro en la literatura si el subtipo histológico es un factor pronóstico para la supervivencia; algunos autores han reportado un impacto significativo del subtipo histológico en la evolución de la enfermedad, mientras que otros no lo han encontrado⁴⁶. En nuestra serie los pacientes con SEE mostraron la mejor tasa de supervivencia, acorde con lo reportado en la serie de Koivisto-Korander et al.⁴⁴, seguidos del LMS y los SUI.

La edad, el estadio de la FIGO, el subtipo histológico y el tamaño tumoral fueron factores pronósticos de supervivencia estadísticamente significativos; sin embargo, en distintas series no se ha podido demostrar un impacto en la sobrevida⁴⁶. Al estudiar la supervivencia dividida por diferentes factores, encontramos que la supervivencia varía acorde al estadio clínico al momento del diagnóstico, encontrando una supervivencia para el estadio I del 85%, superior a la reportada en la literatura del 30-74% en este estadio clínico^{26,46}; del 60% para el estadio II y del 40% para los estadios III y IV; siendo estos últimos los más frecuentes al momento del diagnóstico; a diferencia de lo reportado en series previas donde el diagnóstico más frecuente es en estadios tempranos (Etapa I)⁴⁵. Lo anterior puede deberse a que nuestro hospital es un centro de referencia a nivel nacional y el tiempo entre la sospecha y la primera consulta en nuestro servicio suele ser muy largo.

La radioterapia fue el tratamiento adyuvante administrado con más frecuencia en el presente estudio, como se ha reportado en series previas⁴⁵. No está claro si la terapia adyuvante tiene o no un impacto sobre la supervivencia de los pacientes con SU, en el presente estudio se observó que los pacientes sometidos a quimioterapia presentaron la mayor tasa de supervivencia (54% a 5 años), seguida por la QT/RT secuencial (supervivencia a 5 años del 50%), siendo la radioterapia el tratamiento adyuvante con menor tasa de supervivencia a 5 años. Aquellos pacientes que no se sometieron a tratamiento adyuvante se reportó una supervivencia elevada a 5 años (80%); sin embargo, fueron pacientes en estadios tempranos (Estadio IA y IB) sometidos a tratamiento quirúrgico de manera inicial y uno de ellos presentó recurrencia a pulmón y vagina a los 24 meses del seguimiento.

Un estudio de fase III Gynecologic Oncology Group realizado con pacientes con SU en estadio I-IV no mostró diferencias significativas en la tasa de recurrencia o la tasa de supervivencia global entre los pacientes tratados con radioterapia y con quimioterapia combinada con cisplatino-ifosfamida⁴¹. Un paciente dentro del estudio fue tratada con hormonoterapia a base de tamoxifeno debido a que presentó recurrencia a pulmón y a pelvis a los 12 meses del seguimiento; se ha estudiado el impacto de la supresión hormonal en los SEEBG (como el caso de nuestro paciente), sin embargo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en este grupo de pacientes ($p=0.77$)⁴².


Se reportó una tasa de recurrencia en el presente estudio del 23.3%, menor que la reportada en otras series desde 50 hasta 71%⁴⁵; en un estudio previo realizado en nuestro país se reportó una tasa de recurrencia del 45%⁷. La recurrencia se presentó con mayor frecuencia en pulmón en el 57% de las pacientes, seguido de recurrencia en pelvis del 28.6% y a vagina del 28.6%; siendo más frecuentes en los pacientes con SEE.

1.10 CONCLUSIONES.

En nuestro estudio, las tasas de supervivencia general y específica de la enfermedad fueron mejores que en casi todos los estudios previos similares de sarcomas uterinos. El estadio, la edad y el tamaño del tumor fueron los factores pronósticos más importantes en cuanto a la supervivencia. El uso de terapias adyuvantes fue común, aunque no hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia. Para mejorar el pronóstico de estos pacientes, existe la necesidad de nuevas terapias adyuvantes y tratamientos dirigidos. Debido a la dificultad del diagnóstico inicial de la enfermedad y la naturaleza agresiva del sarcoma uterino, es importante concentrarse en un adecuado tratamiento quirúrgico inicial; así como en el manejo multidisciplinario posoperatorio y la investigación de terapias adyuvantes más efectivas.

1.11 Anexos.

Hoja de recolección de datos

	MANEJO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SARCOMA UTERINO	
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL		Num. De afiliación <input style="width: 100%;" type="text"/>
I. Unidad que otorga la atención		
Unidad Médica	<input style="width: 150px;" type="text" value="Hospital de Oncología"/>	<input style="width: 150px;" type="text" value="México, D.F."/>
Servicio	<input style="width: 150px;" type="text" value="Oncología Ginecológica"/>	Fecha <input style="width: 50px;" type="text"/>
		día mes año
II. Identificación de la paciente		
Nombre	<input style="width: 400px;" type="text"/>	Edad <input style="width: 30px;" type="text"/> años
Apellido paterno Materno Nombre (s)		No. <input style="width: 30px;" type="text"/> caso
III. Antecedentes		
No. Embarazos	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Menopausia <input style="width: 50px;" type="text"/> años
IMC	<input style="width: 50px;" type="text"/>	kg/m ²
IV. Enfermedad clínica		
Sangrado tranvagina	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Alteracione menstruales <input style="width: 30px;" type="text"/> [1]Si [2]No
Dolor abdominal	<input style="width: 30px;" type="text"/> [1]Si [2]No	Estreñimiento <input style="width: 30px;" type="text"/> [1]Si [2]No
		Anemia <input style="width: 30px;" type="text"/> [1]Si [2]No
		Retención urinaria <input style="width: 30px;" type="text"/> [1]Si [2]No
Exploración		Enfermedad clínica <input style="width: 50px;" type="text"/>
Útero aumentado de tamaño	<input style="width: 30px;" type="text"/> [1]Si [2]No	[1]Presente [2]Ausente [3]NR
Diagnostico [1]Si Dirigido [2]No Incidental <input style="width: 50px;" type="text"/>		
VI. Resultado histológico		
		Fecha del resultado <input style="width: 50px;" type="text"/>
		día mes año
<input style="width: 30px;" type="text"/>	[1]Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado	Estadio FIGO 2009
<input style="width: 30px;" type="text"/>	[2]Sarcoma del estroma endometrial de alto grado	<input style="width: 30px;" type="text"/> [1] I
<input style="width: 30px;" type="text"/>	[3]Sarcoma uterino indiferenciado	<input style="width: 30px;" type="text"/> [2] II
<input style="width: 30px;" type="text"/>	[4]Leiomiomasarcoma Descripción <input style="width: 100px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/> [3] III
<input style="width: 30px;" type="text"/>	[5]Otro <input style="width: 100px;" type="text"/>	<input style="width: 30px;" type="text"/> [4] IV
Tamaño tumoral	<input style="width: 50px;" type="text"/> cm	Invasión miometrial <input style="width: 30px;" type="text"/> [1]Presente [2]Ausente [3]NR
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SARCOMA		
VIII. Procedimiento utilizado		
		Fecha de cirugía <input style="width: 50px;" type="text"/>
		día mes año
Cirugía	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Manejo ganglionar <input style="width: 30px;" type="text"/>
[1]Sin Cirugía		[1]No se realizó
[2]Histerectomía total simple		[2]Quimioterapia
[3]Histerectomía total con salpingooforectomia		[3]Radioterapia
		[4]Secuencial QT+RT
		[5]Concomitante QT-RT
		[6]Hormonoterapia
IX. Supervivencia global		
Supervivencia	<input style="width: 50px;" type="text"/> meses	
Fecha de inicio de seguimiento	<input style="width: 50px;" type="text"/>	
Fecha de última consulta o defunción	<input style="width: 50px;" type="text"/>	
Nombre y categoría del responsable del llenado: <input style="width: 400px;" type="text" value="R6OG CÁRDENAS SERRANO ÓSCAR ERNESTO"/>		

Bibliografía

1. Wen KC¹, Horng HC¹, Wang PH², Chen YJ¹, Yen MS¹, Ng HT. Uterine sarcoma Part I-Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;55(4):463-71.
2. Prat J, Mbatani N. Uterine Sarcomas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2015; 131: 105–110
3. Cantú de León, González H, Pérez M D, Coronel J, Pérez Plasencia C, Villavicencio V V, et al. Uterine sarcomas: Review of 26 years at The Instituto Nacional de Cancerología of Mexico. *International Journal of Surgery* 2013; 11: 18-23
4. Cantú et al. Sarcoma uterino. *Cancerología* 6 , 2011: 71-74
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms). NCCN. Versión 1.017 (Acceso marzo 5, 2017). Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#uterine.pdf
6. Martínez-Madrigal M, et al. Sarcoma uterino: revisión de la literatura. *GAMO* 2012;11:112-116.
7. Cárdenas OE, Villalón López J, Ruiz Mar G, Daza Benitez L. Diagnóstico de sarcoma uterino, revisión de 11 casos. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:515-521.
8. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(4):354.
9. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Lee SL, Cho SM, Hwang SS, Lee HG, Namkoong SE, Lee JM. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(5):1369
10. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 2008;110(1):43.

11. Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, Ishiko O, Haba T, Wakasa K, Ogita S. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer*. 2002;94(6):1713
12. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(6):535.
13. Gadducci A, Cosio S, Romanini A, Genazzani AR. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):129.
14. Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP, Soslow RA, Hensley ML, Alektiar KM, Barakat RR, Leitao MM Jr. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):319
15. Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T, Buda A, Giuliani D, Ceppi L, Milani R. Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: an analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Nov;20(8):1363-6
16. Chan JK, Kawar NM, Shin JY, Osann K, Chen LM, Powell CB, Kapp DS. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2008 Oct;99(8):1210-5.
17. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3453-61.
18. Leath CA 3rd, Huh WK, Hyde J Jr, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, Powell MA, Mutch DG, Bradley WH, Geller MA, Argenta PA, Gold MA. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):630.
19. Tanner EJ, Garg K, Leitao MM, Jr Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2012; 127 (1): 27.
20. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, George S, Ramaiya NH. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Jul;199(1):213-23.

21. Amant F, De Knijf A, Van Calster B, Leunen K, Neven P, Berteloot P, Vergote I, Van Huffel S, Moerman P. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer*. 2007;97(9):1194
22. Carroll A, Ramirez PT, Westin SN, Soliman PT, Munsell MF, Nick AM, Schmeler KM, Klopp AH, Fleming ND. Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2014 Dec;135(3):455-61
23. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Oct;19(7):1232-8
24. TropéCG, Abeler VM, Kristensen. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol*. 2012 Jul;51(6):694-705
25. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol*. 2003;90(1):170
26. Pautier P, Floquet A, Berton-Rigaud D, Piperno-Neumann S. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin in localized uterine sarcomas: Results from 81 randomized patients. *J Clin Oncol* 2011; 122.
27. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008;112(4):820
28. Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54: 355–64.
29. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:415–38.
30. Chew I, Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. *Adv Anat Pathol*. 2010 Mar;17(2):113-21.

31. Kosary CL. Cancer of the Corpus Uteri. In: SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics, NCI, SEER Program. (Eds), National Cancer Institute, Bethesda (2007): 123
32. Cheng X, Yang G, Schmeler KM, Coleman RL, Tu X, Liu J, Kavanagh JJ. Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):323.
33. Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, et al. Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004;67(1):33–9
34. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D, Muntz HG, Falkenberry SS, Nikrui N, et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* Jul 1993;50(1):105–9
35. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F, de la Rochefordiere A, et al. Uterine sarcomas: the Curie Institute experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* Feb 1999;72(2):232–7
36. Hussein G, Al Bareedy N, Mourad WA, Mohamed G, Shoukri M, Subhi J, et al. Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol* Jun 2002;25(3):256–60
37. Livi L, Paiar F, Meldolesi E, Simontacchi G, Amunni G, Barca R, et al. Treatment of uterine sarcoma at the University of Florence from 1980– 2001. *Tumori* Mar–Apr 2005;91(2):139–43).
38. Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Goui S, Collin F, Fraisse J, et al. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *Euro J Surg Oncol* 2005;31(4):434–42.
39. Yalman D, Ozsaran Z, Baltalarli B, Demir O, Ozdemir N, Aras A. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas: a retrospective analysis of 46 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(1):46–51
40. Tsikouras P, Liberis V, Galazios G, Savidis A, Grapsa A, Grapsas X, et al. Uterine sarcoma: a report of 57 cases over a 16-year period analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(2):129–34.

41. Wolfson A, Brady M, Rocereto T, Mannel R, Lee YC, Futoran R. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin–ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I–IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):177–85.
42. Stewart LE¹, Beck TL¹, Giannakopoulos NV², Rendi MH², Isacson C³, Goff BA⁴. Impact of oophorectomy and hormone suppression in low grade endometrial stromal sarcoma: A multicenter review. *Gynecol Oncol*. 2018 May;149(2):297-300.
43. Ray-Coquard, I., Rizzo, E., Blay, J. Y., Casali, P., Judson, I., Hansen, A. K., ... Van Der Graaf, W. T. (2016). Impact of chemotherapy in uterine sarcoma (UtS): Review of 13 clinical trials from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) involving advanced/metastatic UtS compared to other soft tissue sarcoma (STS) patients treated with first line chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 142(1), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.016>
44. Koivisto-Korander, R., Butzow, R., Koivisto, A. M., & Leminen, A. (2008). Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: Experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecologic Oncology*, 111(1), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.06.002>
45. Benito, V., Lubrano, A., Arencibia, O., Andújar, M., Álvarez, E., Medina, N., ... Falcón, O. (2009). Clinicopathologic analysis of uterine sarcomas from a single institution in the Canary Islands. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 107(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.05.020>