

Tumores uterinos con componente sarcomatoso. Pasado, presente y futuro

Los resultados obtenidos a lo largo de la historia en los estudios clínicos de los sarcomas uterinos no han permitido al profesional obtener la impresión de claridad en cuanto a su evolución y el mejor tratamiento. A lo largo de décadas, estos tumores de evolución agresiva han estado rodeados de una atmósfera de incertidumbre y el único consenso que se ha conseguido entre los autores es sobre su mal pronóstico y que el tratamiento de elección es el quirúrgico. Los problemas en la gran dificultad en obtener información al respecto de estas neoplasias residen básicamente en los siguientes hechos:

1. ***Son un grupo de tumores que presentan una alta heterogeneidad histológica.*** Los tumores uterinos con patrón sarcomatoso son un grupo heterogéneo de neoplasias constituidas por diferentes tipos histológicos, cada uno de ellos con diferente comportamiento, evolución y pronóstico. El nombre más frecuentemente utilizado para clasificar estas neoplasias es el de “sarcomas uterinos” y en la actualidad debiera ser sustituido por “tumores uterinos con componente sarcomatoso”. Esto último es debido a que entre ellos se incluyen a los tumores que constan de dos componentes, uno epitelial y otro mesenquimal (carcinosarcomas, adenosarcomas y carcinosarcomas), y los tumores de estirpe puramente mesenquimal como son los tumores mixtos de la estroma endometrial y del músculo liso, los sarcomas uterinos indiferenciados, los leiomiomas y los sarcomas del estroma endometrial¹. Los más frecuentes de todos son los carcinosarcomas (50%), seguidos de leiomiomas (30%), sarcomas del estroma endometrial (10%) y adenosarcomas (8%), siendo el resto de variedades histológicas una verdadera rareza². De modo reciente se considera a los carcinosarcomas como una variante agresiva del adenocarcinoma de endometrio con diferenciación sarcomatosa aberrante. Esto último ha llevado a algunos autores a considerarlos, en el momento de efectuar estudios con fármacos quimioterápicos, dentro del grupo de los adenocarcinomas de endometrio con mal pronóstico en vez de situarlos en los de los sarcomas; sin embargo, esta última actitud todavía no está del todo consensuada dado que el pronóstico y la evolución de los carcinosarcomas en algunos estudios es peor al del adenocarcinoma de células claras o al seroso papilar³. Otro tema que ha sido debatido en los carcinosarcomas es si el tipo heterólogo tiene peor evolución que el homólogo, considerándose en la actualidad que lo que tiene importancia es el tipo de componente epitelial que lo constituye².

Tradicionalmente, todos los tipos histológicos de los tumores uterinos con componente sarcomatoso han sido casi siempre analizados en las series de modo conjunto y se han mezclado en los estudios grupos de mejor evolución con grupos de mejor pronóstico y además en un mismo estudio se han incluido grupos con comportamiento diferente: mientras que los carcinosarcomas tienden a producir metástasis ganglionares, los leiomiomas las producen con mayor frecuencia a distancia; en el caso de los carcinosarcomas, leiomiomas, sarcomas del estroma endometrial de alto grado y adenocarcinomas de alto grado, los resultados en cuanto a supervivencia son similares; mientras que en el caso de los adenosarcomas y sarcomas del estroma endometrial de bajo grado la evolución es muchísimo más benigna⁴.

2. ***Tienen una muy baja incidencia.*** Los tumores uterinos con componente sarcomatoso suponen el 3-5% de las neoplasias uterinas y su baja incidencia es la responsable de que la gran mayoría de las series de la lite-

ratura tengan un número de pacientes inferior a 100-150. Muchas de estas series reflejan el estudio de los pacientes a lo largo de muchas décadas, habitualmente de una a cuatro, lo cual tiene toda una serie de implicaciones. Una de ellas es que en el proceso diagnóstico y terapéutico han intervenido diferentes profesionales con diferentes criterios y han habido evoluciones en las técnicas de tratamiento muchas veces relevantes; así pues, las clasificaciones histológicas han cambiado a lo largo de los años y en la mayoría de las series no queda reflejado que se haya realizado revisión de las laminillas por un mismo patólogo para su publicación. Para complicar más la situación en muchas series no queda bien expuesto el tipo de cirugía que realizan las pacientes ni los criterios que se han seguido para efectuar los tratamientos complementarios^{5, 6}.

Si tenemos en cuenta lo anteriormente expuesto, conjuntamente con todas las connotaciones derivadas de su gran heterogeneidad histológica, es fácil comprender la dificultad en llegar a conclusiones claras, lo que todavía se ve agravado por los hechos que se exponen a continuación.

3. **Tienen mal pronóstico.** Su agresividad se manifiesta por el hecho de que se les ha considerado responsables del 26% de las muertes por cáncer de útero a pesar de que al igual que en el cáncer de endometrio la mayoría se diagnostican en estadios tempranos. Estos tumores se caracterizan porque aproximadamente la tercera parte recidivan localmente, momento en el que con frecuencia darán lugar a metástasis a distancia, y aproximadamente la tercera parte presentarán metástasis a distancia en el curso del primer año. La alta incidencia de metástasis a distancia ha llevado a diferentes autores a considerar a los tumores uterinos con componente sarcomatoso como una enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico y por lo tanto se les ha considerado tributarios de quimioterapia adyuvante. La atribución de esta mala evolución es así a pesar de que la mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios tempranos y en éstos sus valores de supervivencia oscilan en función de las series entre el 50 y el 70% a los 5 años; sin embargo, en los estadios avanzados el impacto en la supervivencia es mucho más drástico, oscilando las cifras de supervivencia a los 5 años entre el 0 y el 30%. Al analizar las series se puede apreciar en los gráficos de supervivencia que las pacientes que sobreviven los 3 primeros años con frecuencia se convierten en largas supervivientes, lo que hace pensar que hay unos determinados factores pronósticos, expuestos más adelante, que pueden ser responsables de este comportamiento^{2, 5, 6}. Variaciones en supervivencias en los diferentes estudios para estadios tempranos de un 20% y para avanzados de un 30% nos hace llegar a la misma hipótesis, además de considerar que pueden haber existido diferencias en los tratamientos efectuados.

4. **Tratamiento quirúrgico.** El tipo de cirugía a efectuar es un tema en ocasiones controvertido y esto afecta principalmente a dos aspectos: el estudio ganglionar y la omentectomía.

Además de que en muchos de los estudios de la literatura los tratamientos no han sido homogéneos, incluso en una misma serie, con frecuencia ha sucedido lo mismo que en el adenocarcinoma de endometrio: en muchos centros no se efectuaba el estudio ganglionar pélvico y mucho menos el para-aórtico; al igual que en el cáncer de endometrio, muchas pacientes tienen edades superiores a los 60 años, presentan obesidad o enfermedades asociadas que incrementaban mucho el riesgo quirúrgico al incrementar los tiempos operatorios por el estudio ganglionar y además de que el diagnóstico de sarcoma puede ser un hallazgo casual después de una histerectomía por otros procesos diferentes al cáncer. En el cáncer de endometrio, se ha considerado, desde hace muchos años, que el resultado en cuanto a supervivencia no se modificaba si la paciente efectuaba una histerectomía total con doble anexectomía seguida de radioterapia, y el resultado es que muchos centros no llevaban a cabo el estudio ganglionar. Sin embargo, este estudio ganglionar es especialmente importante en los carcinosarcomas, ya que presentan en el momento del diagnóstico una incidencia de metástasis ganglionares pélvicas de hasta el 45%. Como consecuencia de esta infraestadificación, los pobres resultados en cuanto a supervivencia de algunas series pueden verse justificados al estar incluidos estadios III en el grupo de los estadios I y II. En el caso de los leiomiomas, la incidencia de afectación ganglionar es mucho menor (11%-15%)². En la actualidad hay autores que, en estas pacientes que son más jóvenes, solamente efectúan la linfadenectomía si en el acto quirúrgico constatan adenopatías de morfología patológica y además en estas pacientes, por el mismo motivo, realizan la preservación ovárica⁷. Evidente-

mente, aunque es una actitud terapéutica interesante, no reúne en la actualidad los criterios de medicina basada en la evidencia.

En unos pocos estudios se ha referido para el tipo histológico carcinosarcoma una incidencia de metástasis peritoneales en el momento de la cirugía del 20%⁸. Aunque los carcinosarcomas tienden a evolucionar produciendo diseminación peritoneal, la gran mayoría de los autores no refieren haber efectuado este análisis ni este tratamiento en sus pacientes a pesar de que el posible riesgo de infraestadificación descrito es alto.

5. Insuficiente información en los factores de pronóstico. Si bien a lo largo de los últimos 40 años se han estudiado los diferentes factores de pronóstico anatomopatológicos, el gran problema en la evaluación de su importancia reside, además de todo lo anteriormente expuesto, en el hecho de que no todos los autores han evaluado la importancia de todos ellos. La mayoría de los autores han estudiado de uno a tres y en función de ello han publicado sus conclusiones. En la actualidad se consideran como factores de pronóstico en esta enfermedad el estadio, la invasión miometrial, el índice mitótico, el grado de diferenciación, el tamaño tumoral, la invasión vasculolinfática y la necrosis tumoral. De todos estos factores de pronóstico el más importante es el estadio, y su peso es tan relevante que impide ver la influencia del resto de factores en las diferentes series; teniendo en cuenta este dato, el estudio de los factores de pronóstico estratificando a las pacientes por estadios debiera ser la actitud más adecuada^{2, 6}.

Independientemente del estadio, de todos los factores de pronóstico los más considerados por la mayoría de los autores son la invasión miometrial y el índice mitótico^{2, 6}. En la actualidad, si tenemos en cuenta que cada tipo histológico tiene un comportamiento diferente, el estudio de los factores de pronóstico debiera realizarse individualizando por tipo histológico y por estadio. El gran problema de la anterior premisa es la dificultad en obtener series amplias en una única institución, teniendo en cuenta la incidencia de los diferentes tipos histológicos, a lo que se añade el hecho de que puede haber una gran variabilidad en la distribución de los factores de pronóstico, lo cual no hace más que agravar el obtener resultados fiables en los análisis.

Es de destacar, que los tumores uterinos con componente sarcomatoso, para un mismo estadio, presentan una mayor incidencia de estos factores de mal pronóstico que el cáncer de endometrio, lo cuál justifica su peor evolución^{6, 9, 10}. Al ser estos factores de mal pronóstico más frecuentes en los estadios avanzados, podemos entender el por qué de su peor evolución con supervivencias entre el 0% y el 30% en función de la serie y el tratamiento.

En todo este contexto de falta de información lo suficientemente precisa, es comprensible que la determinación del papel de los tratamientos complementarios se haya encontrado con un medio desértico, en el cual la falta de estudios multicéntricos aleatorizados haya generado una atmósfera de incertidumbre a su alrededor y de impotencia en el profesional. Y solamente por el hecho de que ya conocemos el entorno de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso podemos entender qué sucede en la evaluación de la eficacia de la radioterapia y la quimioterapia.

a) **Radioterapia.** Mientras que hay autores que consideran la radioterapia efectiva, otros desestiman su papel. Las recomendaciones actuales del National Cancer Institute para el tratamiento de los "sarcomas uterinos" en estadio I-III consideran la asociación de la radioterapia a la cirugía como una opción de tratamiento, como lo puede ser otra igualmente adecuada la quimioterapia complementaria, o bien la cirugía exclusiva. Revisando la literatura, la mayoría de los autores coinciden en el hecho de que la radioterapia es efectiva en incrementar el control local, sin embargo son muchos menos los autores que consideran que condiciona incrementos en la supervivencia^{2, 6}. Su falta de repercusión en la supervivencia se atribuye al hecho de que la tercera parte o más de estas pacientes van a desarrollar metástasis a distancia. Es muy difícil desestimar la radioterapia en el contexto histórico de los tumores uterinos con patrón sarcomatoso, teniendo en cuenta que los criterios de selección de las pacientes para recibir radioterapia no han quedado reflejados en la literatura. Su falta de eficacia puede ser el resultado de algo tan sencillo como una selección de las pacientes con factores de peor pronóstico para recibir irradiación.

En una revisión efectuada en el Hospital Clínic de Barcelona utilizando Medline desde 1966 y PubMed, se seleccionaron 26 publicaciones entre 1966 y 2002, con el criterio de que éstas tuviesen más de 50 pacientes.

Entre todos estos estudios se juntaban 2528 pacientes, de las cuales el 44% habían efectuado radioterapia postoperatoria. En el 70% de las publicaciones, la radioterapia se consideró beneficiosa por incrementar el control local y en el 25% se indicaba un aumento de la supervivencia⁶. El estudio de la EORTC 55874, el único estudio aleatorizado que ha evaluado el papel de la radioterapia, no ha ofrecido los resultados esperados. En este ensayo, pacientes con sarcomas uterinos estadio I-II de alto grado, fueron aleatorizadas después de la cirugía a recibir o no radioterapia; se constató un aumento del control local en el tipo histológico carcinosarcoma sin impacto en la supervivencia. Es de destacar que este estudio no tuvo en cuenta otros factores de pronóstico diferentes al grado histológico.

Mientras no se lleven a cabo estudios bien diseñados, que tengan en cuenta los diferentes factores de pronóstico, destinados a establecer de modo definitivo el papel de la radioterapia, su utilización dependerá de las creencias de cada uno de los profesionales, las cuales están basadas en la experiencia de su propio centro. En el Hospital Clínic de Barcelona, y teniendo en cuenta nuestros resultados, se administra la radioterapia en los estadios tempranos en todas las pacientes con factores de mal pronóstico, y en todas las pacientes con estadios avanzados.

b) *Quimioterapia*. Si la evaluación del papel de la radioterapia ha sido difícil, la evaluación del papel de la quimioterapia lo ha sido todavía más, y muchas veces por el número de pacientes incluidas en las series publicadas. Conocemos la tasa de respuesta y toxicidades de diferentes agentes quimioterápicos en estos tumores ya sea administrados exclusivamente o en asociaciones, e incluso lo conocemos para casi cada tipo histológico. Pero en la gran mayoría de las series no se obtienen incrementos en la supervivencia. Es de destacar que las pacientes que se incluyen en estos estudios, que habitualmente son fase II y con poco número de pacientes, tienen tumores avanzados con gran masa tumoral por no ser resecables quirúrgicamente, o son sarcomas recidivados localmente o diseminados a distancia. Es comprensible en estas situaciones y teniendo en cuenta la diversidad en la carga tumoral y en las características intrínsecas de comportamiento de cada tumor, que los incrementos en la supervivencia puedan no manifestarse. Se tienen que destacar tres estudios interesantes por sus características que analizan el papel de la quimioterapia. El estudio fase III de Omura y cols.¹¹, en el seno del GOG, mostró después de la aleatorización a recibir o no adriamicina (8 ciclos) en 156 pacientes con estadios I y II, que se conseguía disminuir la incidencia de metástasis a distancia sin impacto en la supervivencia. Un Meta-análisis efectuado por Cochrane de 14 ensayos reuniendo 1568 pacientes mostró que la quimioterapia permitía aumentar la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de recidiva local y la supervivencia libre de metástasis pero sin impacto en la supervivencia¹². Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática de la literatura por el grupo de Ontario participante en el Programa Basado en la Evidencia. Los autores concluyen después de su exhaustivo análisis diciendo que: el número de ensayos bien diseñados es insuficiente, así como lo es el número de estudios aleatorizados amplios, que en general en los estudios no se establecen diferencias entre los diferentes tipos histológicos, los resultados que se obtienen permiten generar hipótesis pero no conclusiones, las pacientes con enfermedad avanzada y con síntomas pueden beneficiarse de la quimioterapia, se consideran opciones razonables el uso de ifosfamida y cis-platino en el tipo histológico carcinosarcoma mientras que la gencitabina con docetaxel se puede aceptar como esquema de segunda línea en los leiomiomas y no hay ninguna evidencia para la quimioterapia en los sarcomas del estroma endometrial¹³.

Aparte de lo ya mencionado, hay otra consideración a hacer acerca de estos tratamientos, y es que teniendo en cuenta los resultados que se obtienen en los estudios fase II en las pacientes avanzadas, con recidiva y diseminadas a distancia, y las toxicidades reflejadas en ellos, debiéramos plantearnos añadir en estos ensayos estudios de la calidad de vida de las pacientes.

En el actual escrito he querido reflejar las condiciones del pasado que nos han llevado al presente que vivimos en los tumores uterinos con componente sarcomatoso. De este pasado debiéramos llegar a conclusión de que nuestro presente debe de ser mejor para que estas pacientes con estos tumores tan especiales puedan tener un futuro más coherente en el abordaje terapéutico. Para este cercano mañana se están efectuando estudios de marcadores biológicos considerando sus implicaciones terapéuticas (CD10, p53, c-KIT, Cox-2, HER-2/neu, receptores de estrógenos y progesterona). Si bien estos estudios son prometedores y necesarios, hasta ahora no

se ha descrito ninguna traducción clínica relevante; además, conseguir esto último probablemente va a requerir, teniendo en cuenta las características de los tumores uterinos con componente sarcomatoso, de series realmente muy amplias y por lo tanto de muchos años. Actualmente, son de destacar los resultados que se pueden obtener, de entre varios ensayos actualmente en curso, los siguientes: el SARC-GYN 1 es un estudio multicéntrico francés que aleatoriza las pacientes con tumores uterinos con patrón sarcomatoso en estadio I y II a recibir radioterapia vs adriamicina, cis-platino e ifosfamida seguida de radioterapia; el estudio fase II del GOG-150 en carcinosarcomas estadios I- IV con cirugía óptima aleatoriza a las pacientes a recibir después de la cirugía cisplatino con ifosfamida vs irradiación abdominal total; y el estudio fase II NTC 00231842 en carcinosarcomas en el cuál las pacientes después de recibir cis-platino e ifosfamida reciben radioterapia y posteriormente nuevamente el mismo esquema de quimioterapia. Es de destacar que en todos estos estudios se considera el papel de la radioterapia en el tratamiento. Probablemente, si se obtienen resultados positivos, el siguiente paso será considerar la concomitancia de quimioterapia y radioterapia al igual que en otras localizaciones tumorales.

Los tumores uterinos con componente sarcomatoso han sido siempre un reto para el oncólogo y establecer la actitud a seguir en estas pacientes requiere de estudios multicéntricos bien diseñados, que tienen que considerar sobre todo en los tumores avanzados la calidad de vida de las pacientes y la relación coste-beneficio de los tratamientos. Es indispensable la obtención de información en cuanto a factores de pronóstico y la eficacia de los diferentes tratamientos complementarios, y así de este modo establecer el abordaje terapéutico adecuado de estas pacientes para mejorar los resultados, obtener la mejor calidad de vida y siempre en el contexto de una medicina basada en la evidencia.

Dra. Angels Rovirosa

Editora Asociada Revista Oncología

Consultor, Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clinic, IDIBAPS
Barcelona (España)

Bibliografía

1. WHO histological classification of tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA & Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of breast and female genital organs. World health organizations classification of tumours. IARC Press, Lyon 2003. p 218.
2. Rovirosa A. Sarcomas Uterinos. En Cabero LI, Iglesias X, Balaguero LI, Xercavins J. Ginecología Oncológica. Guidotti Farma. Majadahonda (Madrid), 2005:161-170.
3. Amant F, Cadron I, Fuso L, Berteloot P, et al. Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98:274-280.
4. Achrya S, Hensley M, Montang A, Flemming G. Rare uterine cancers. *The Lancet Oncol* 2005; 6:961-971
5. Rovirosa A. Sarcomas Uterinos. Un reto para el oncólogo. *Neoplasia* 1995; 12(5):141-153.
6. Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J, et al. Is vascular and lymphatic space invasion a main prognostic factor in uterine neoplasms with sarcomatous component? A retrospective study of prognostic factors on 60 patients stratified by stages. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52(5): 1320-1329.
7. Guintoli RL, Metzinger DS, Connie S et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89:460-469.
8. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kolher MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000, 88:2782-2786.
9. Myerhofer K, Obermair A, Windbichler G et al. Leiomyoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999; 74:196-201.
10. Rovirosa A, Ordi J, Ascaso C y cols. Factores pronósticos en los sarcomas uterinos: estudio retrospectivo de 21 años en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1998; 111-172-176.
11. Omura GA, Blessing J, Major F et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamicin in uterine sarcomas: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1240-1245.
12. Tierney J. Adjuvant chemotherapy for localized respectable soft tissue sarcoma in adults, in the Cochrane database of systemic reviews. Oxford, the Cochrane library, 1999; vol 2:1-30.
13. Kanjeekal S, Chambers A, Fung Kee Fung M, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97:624-637.

Correspondencia:
Dra. A. Rovirosa
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínic
Villarroel, 170
E-08036 Barcelona
rovirosa@clinic.ub.es