

SARCOMAS UTERINOS

Epidemiología y Etiología

Los sarcomas de origen uterino comprenden un grupo variado e infrecuente de tumores mesenquimáticos. Su incidencia es del 3 al 7% de las patologías malignas del útero, su comportamiento evolutivo depende en gran medida del tipo y grado histológico y suele tener un pronóstico desfavorable comparado con las neoplasias endometriales. La etiología de estos tumores no está aún aclarada, pero se vinculan con determinados factores de riesgo como:

- 1) Raza: las mujeres de raza negra tienen una incidencia 2 veces mayor de leiomiomas que las de raza blanca. (24)
- 2) Edad: mayor frecuencia en mujeres > de 50 años. (24)
- 3) Radioterapia pélvica previa: la exposición a radiación ionizante indicada por patología oncológica anterior incrementa el riesgo de desarrollo de sarcomas uterinos; suelen diagnosticarse entre 5 y 25 años luego del tratamiento inicial.
- 4) Exposición a Tamoxifeno: según una revisión del NSABP, la incidencia es de 17 casos cada 100.000 pacientes por año en el grupo tratado con tamoxifeno comparado con el grupo placebo donde no se reportó ningún caso. Aunque la baja incidencia de los sarcomas hace dificultoso determinar una concreta asociación, su uso por más de un año sería suficiente para desarrollar este tumor, que mayormente se diagnostica dentro de los 8 años de la terapia y presenta un comportamiento más agresivo (5).
- 5) Factores hereditarios: antecedente de neoplasias como retinoblastoma, carcinoma de células renales, leiomiomatosis

hereditaria y síndromes genéticos como Li Fraumeni, y Neurofibromatosis tipo I.

- 6) Diabetes y Obesidad: la obesidad se asoció a un OR de 1,74 y la historia de diabetes a un OR de 2,28 de desarrollar sarcomas del estroma endometrial (16)

Clasificación Histológica. OMS 2014(1)

Leiomioma fusiforme

Leiomioma epiteloide

Leiomioma mixoide

Sarcoma del estroma de bajo grado

Sarcoma del estroma de alto grado

Sarcoma indiferenciado

Tumor de células epitelioides perivascular (PEcoma)

Tumor miofibroblástico inflamatorio

Sarcoma uterino con déficit de SMARCA4 (SDUS)

Sarcoma NTKR reorganizado

Tumor uterino que simula tumores de los cordones sexuales del ovario. (UTROSCT)

Rabdomiosarcoma

Adenosarcoma.

Clínica y Diagnóstico

El diagnóstico preoperatorio es un desafío dada su sintomatología inespecífica como dolor pelviano, distensión abdominal y más comúnmente sangrado uterino anormal. Según la bibliografía, alrededor del 50% de los diagnósticos son hallazgos inesperados reconocidos en la pieza quirúrgica de una intervención realizada por aparente patología benigna. Ciertas manifestaciones deben despertar sospecha como es el caso de crecimiento rápido de miomas ya conocidos o la aparición reciente de los mismos en pacientes peri o postmenopáusicas, en quienes no sería esperable ese comportamiento, por el decrecimiento o déficit de estrógenos circulantes. El muestreo endometrial sólo ha permitido un diagnóstico definitivo en menos de un tercio de los pacientes. Los métodos complementarios como ultrasonido o RMN no proveen información altamente confiable y segura para distinguir entre leiomiomas benignos y patología maligna, pero la conjunción de algunos criterios clínicos, bioquímicos e imagenológicos pueden colaborar en la sospecha diagnóstica y en la consiguiente conducta terapéutica. El trabajo publicado por Goto A y col evidencia que el uso conjunto de RMN convencional y dinámica junto con la medición de LDH y sus isoenzimas es útil para realizar el diagnóstico diferencial entre leiomiomas y leiomiomas. Este estudio demostró una

especificidad del 93,3%, un VPP del 52,6, un VPN del 100% y una certeza en el diagnóstico del 93,8% con el uso de RMN convencional; asociado a RMN dinámica la especificidad fue de 93,8%, VPP de 83,3% VPN del 100% y una certeza en el diagnóstico del 95%. El uso combinado de los dos métodos de resonancia junto al dosaje de LDH eleva estas cifras al 100% en todos los parámetros antedichos (23). La hemorragia y necrosis tumoral con émbolos intravasculares asociada a inflamación es característica de los LMS; es así que, en el estudio de Yoshiko Nishigaya, se sumó la medición de Proteína C reactiva y Dímero D en sangre; cuando todos los parámetros fueron positivos, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 100% para diferenciar el leiomiocarcinoma de leiomiomas. En los casos de voluminosas y heterogéneas masas evaluadas por resonancia, es factible y oncológicamente seguro, efectuar punción histológica (trucut) guiada por TC o ultrasonido preoperatoria.

ESTADIFICACION

Estadificación de FIGO para Leiomiocarcinomas y sarcomas del estroma endometrial

Estadio I: tumor limitado al útero. E IA: Menor a 5 cm

EIB: mayor a 5 cm.

Estadio II: tumor extendido fuera del útero, pero dentro de la pelvis.

EIIA: afectación de anexos.

EIIB: afectación de otros tejidos pélvicos

Estadio III: tumor invade tejidos abdominales (no sólo protrusión, debe invadir tejidos).

EIIIA: un solo sitio

EIIIB: más de un sitio

EIIIC: metástasis en ganglios pelvianos
y/o lumbo-aórticos

Estadio IV: VIA tumor invade vejiga y/o recto

IVB metástasis a distancia

Estadificación para adenosarcomas (FIGO 2014, adaptada según AJCC Cancer Staging Manual, 8 edición).

Estadio I: tumor limitado al útero.

IA: tumor limitado al endometrio/endocérvix, sin invasión miometrial

IB: menos de la mitad o hasta la mitad de invasión del miometrio

IC: más de la mitad de invasión miometrial

Estadio II: tumor se extiende fuera del útero, pero dentro de la pelvis

IIA: afectación de los anexos

IIB: afectación de tejidos pélvicos

Estadio III: tumor invade tejidos abdominales (No solo protrusión, debe invadir tejidos).

EIIIA: un solo sitio

EIIIB: más de un sitio

EIIIC: metástasis en ganglios pelvianos y/o lumbo-aórticos.

Estadio IV: VIA tumor invade vejiga y/o recto

IVB metástasis a distancia

Leiomiocarcinoma

Es el tipo más frecuente de sarcomas uterinos (40 – 60 %) y representa el 1% de los tumores malignos uterinos. La edad media es 50 años, usualmente luego de los 40 años. Clínicamente se presentan con sangrado vaginal en el 56%, masa palpable en el 54% y dolor pelviano en el 22%. Son de mal pronóstico, con supervivencia global a los 5 años entre 15 y 25 %, siendo el tamaño tumoral y el estadio los parámetros demostrados. Las recurrencias ocurren entre un 53 a 71% de los casos siendo más frecuentes en tórax (40%) y en pelvis en segunda instancia (13%). Usualmente se presentan como tumores voluminosos, con áreas de necrosis y hemorragia. Anátomo-patológicamente está compuesto por células fusiformes con núcleos con extremos romos y con frecuencia vacuolación paranuclear y citoplasma eosinofílico dispuestos en fascículos que se cruzan. La atipia citológica difusa varía

de leve a moderada y grave, con frecuencia hay necrosis tumoral y tienen un índice mitótico variable, a menudo con figuras mitóticas atípicas (al menos 10 por campos de gran aumento). Esta descripción representa los criterios de Standford descriptos por Bell y col y deben estar presentes al menos dos de los tres para certificar el diagnostico. Por IHQ y/o genética molecular co-expresan Actina de musculo liso (SMA), desmina y h-caldesmon. P53, MIB y receptores de Estrógeno y Progesterona son útiles para diferenciarlos de los leiomiomas y los STUMP. Los leiomiosarcomas y los leiomiomas son entidades diferentes por ser portadores de distintas anomalías genéticas, pero se hace mención especial a los Tumores de músculo liso con potencial de malignidad incierta (STUMPS por sus siglas en ingles). Aunque en la literatura no hay un consenso claro sobre los criterios diagnósticos de estas neoplasias, la OMS los define como tumores de musculo liso que no pueden ser clasificados inequívocamente como benignos o malignos. Normalmente son hallazgos luego de una miomectomía o histerectomía. Las tasas de recurrencia locorregionales y a distancia oscilan entre un 7 y 27 % y llamativamente, no hay diferencia en las tasas de recaída según se haya realizado cirugia conservadora o histerectomía. La sobrevida a los 5 años es de 92 al 100%. Debido a que la tasa de recidiva local post miomectomía es de aproximadamente un 6,6%, la edad, la fertilidad, las propiedades patológicas de tumor, número de recurrencia, tamaño y ubicación del tumor deben considerarse cuidadosamente antes de decidir el procedimiento. La tasa de éxito del embarazo después de la miomectomía es del 52%. Las pacientes que desean embarazo deben estar informadas sobre la potencial morbilidad y mortalidad del tumor (6) (34).

El tratamiento *gold standard* de los leiomiomas es la anexohisterectomía. El riesgo de metástasis ovárica es del 4%, por lo tanto, la conducta frente a los anexos depende de la edad y paridad. En las pacientes jóvenes los ovarios pueden preservarse sin comprometer la supervivencia si la enfermedad se encuentra limitada al útero y es receptores hormonales negativos. El riesgo de metástasis linfática ronda entre 3 al 11%, razón por la cual la linfadenectomía pelviana y/o lumboaórtica no se efectúa de rutina. La citorreducción debería lograr una resección macroscópicamente completa en un espécimen en bloque y minimizar los márgenes microscópicamente positivos. Esto es mejor logrado mediante la resección del tumor en bloque con estructuras adherentes, incluso si no se infiltra abiertamente, porque los pacientes sin enfermedad residual después de la resección quirúrgica tienen una mejor tasa de supervivencia en comparación con aquellos que se someten a una cirugía subóptima. La metastasectomía pulmonar, prefiriendo la resección en cuña, mostró un resultado relativamente prometedor con tasas de supervivencia a los 5 y 10 años de 46.8% y 34.3% respectivamente, aunque la tasa de supervivencia total libre de enfermedad a 3 años fue solo del 27.8%, lo cual es muy similar al manejo de metástasis pulmonares de carcinoma de endometrio.

En estadios iniciales I y II la Radioterapia no provee beneficios en cuanto a sobrevida global. Pero podría considerarse en casos estadios FIGO II a IV con mayor probabilidad de desarrollar metástasis o con márgenes positivos, con el objetivo de disminuir el riesgo de recaída local y aumentar el tiempo libre de enfermedad.

La quimioterapia adyuvante en estadios iniciales no aporta beneficios probados por lo cual se recomienda vigilancia, solo podría considerarse en situaciones excepcionales como pacientes jóvenes con buen estado general y portadoras de tumores de alto grado a quienes se les hizo morcelación de aparentes miomas o vuelco masivo de masa tumoral en cavidad durante la extirpación (por ejemplo, 4-6 ciclos de doxorubicina o gemcitabina-docetaxel

En estadios III y IV completamente resecaados, aunque la evidencia es escasa, algunos estudios apoyan el uso de gemcitabina más docetaxel por 4 ciclos, el cual mejoraría el período libre de progresión en comparación con los valores históricos. El riesgo de recurrencia luego de la resección ronda entre 50 y 70 % a los 2 años. En recaída y/o enfermedad metastásica irresecable la quimioterapia de primera línea incluye tratamiento con doxorubicina como agente único o en combinación con olaratumab (anticuerpo inhibidor del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α) que se une específicamente a PDGFR α y previene su activación). En pacientes en quienes es imperioso lograr una reducción de volumen debido a la sintomatología se puede utilizar doxorubicina + ifosfamida o doxorubicina + dacarbacina (10). La trabectedina es un agente citotóxico cuyo complejo mecanismo de acción, en general, se cree que es a través de la unión al surco menor del ADN, lo que lleva a la inhibición de los factores de transcripción, lo que a su vez da como resultado la detención del ciclo celular. También se cree que tiene efectos inmunomoduladores tanto en el microambiente tumoral como en los macrófagos asociados a tumores, según los estudios, utilizada

como agente único o en combinación con doxorubicina demostró una tasa de control de enfermedad del 60 y 80 % respectivamente y la ventaja de ser bien tolerada. En la práctica clínica, la posibilidad de prolongar la estabilidad de la enfermedad y la baja toxicidad, la convierten en una terapia útil en segunda línea. Pazopanib es inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular multitirosina quinasa utilizado para sarcomas de tejidos blandos tratados previamente. En general, los pacientes con LMS podrían tener respuestas duraderas al Pazopanib, sin embargo, se debe tener en cuenta la calidad de vida, ya que este fármaco puede causar debilitamiento por toxicidad gastrointestinal, comúnmente diarrea.

La hormonoterapia con letrozole o exemestane es una alternativa a tener en cuenta para estabilizar la enfermedad y posponer la quimioterapia en sarcomas con receptores hormonales positivos, de bajo grado y baja carga tumoral.

Es factible considerar abordajes locales de enfermedad diseminada que pueda generar sintomatología. Diferentes métodos como crioablación o resección con microondas. En hígado, es posible la radioembolización con Yttrium 90 para el control de las metástasis múltiples.

Sarcoma del estroma de bajo grado

Típicamente afecta en el rango etario de la perimenopausia, de comportamiento indolente y con supervivencia del 90% a los 5 años. Factores como el uso de tamoxifeno, radioterapia pélvica previa, obesidad, diabetes y menarca temprana están asociados a un incremento del riesgo. Aunque el sitio más frecuente de aparición es el

útero, se reportaron casos extrauterinos, siendo el ovario, la cavidad abdominal, la vulva y la vagina los lugares de presentación ectópica en ese orden de frecuencia, desarrollándose sobre posibles focos de endometriosis. Las características anatomopatológicas remedan al estroma endometrial en fase proliferativa. Describen infiltración en el miometrio adyacente como lenguas o islas, que exceden la longitud y el número de proyecciones en forma de dedo, reconocible en el Nódulo de Estroma Endometrial (ESN), y a menudo exhibe invasión linfovascular. La citomorfología es similar a la que se ve en ESN, que consiste en células pequeñas de redondas a ovaladas núcleos uniformes y escaso citoplasma. La actividad mitótica es usualmente $<5/10$ HPF, pero los conteos mitóticos más altos no excluyen el diagnóstico. Puede haber necrosis pero a menudo es limitada y de tipo isquémico. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, son típicamente positivas para CD10, ER, PR, y pueden ser positivos para actina, queratina y calretinina. Pueden expresar marcadores inmunohistoquímicos adicionales dependiendo de la presencia y el tipo de diferenciación histológica variante. En cuanto a alteraciones moleculares, las 2 entidades comparten similares características como translocaciones y fusión de genes que afectan el gen JAZF1 o translocaciones PHF1, ambos involucrados en la represión de la transcripción.

El tratamiento estándar implica anexohisterectomía. La preservación de los ovarios realizada en la premenopausia es discutida, aunque algunos trabajos lo asocian a una mayor tasa de recurrencia; otros autores argumentan que conservar las gónadas no afecta la sobrevida global, por lo tanto, la recomendación es considerarlo en pacientes jóvenes en

estadios iniciales y con deseo de maternidad. Debido a la tasa de recurrencia tardía y metástasis a distancia, el seguimiento a largo plazo es obligatorio. El riesgo de metástasis ganglionar es inferior al 10%, razón por lo que no se recomienda la linfadenectomía, a no ser que se hayan detectado adenopatías en las imágenes preoperatorias. Las recidivas suelen ser pasibles de resección y/o terapia endócrina. El rol de la radioterapia adyuvante es no está definido dado que no se disponen de estudios randomizados prospectivos. La evidencia disponible sugiere una ligera mejoría en el control local, pero con un incierto en el impacto de su toxicidad a largo plazo. Por lo tanto, en los estadios tempranos se recomienda sólo observación y se considera la radioterapia en casos seleccionados. La baja respuesta a quimioterapia citotóxica no avala su uso en adyuvancia, sin embargo, casi el 80% de estos tumores expresan receptores hormonales alfa y receptores de Progesterona, proveyendo una terapia endocrina útil adyuvante en casos de alto riesgo de recurrencia. En enfermedad metastásica irresecable sin respuesta al tratamiento hormonal puede considerarse la quimioterapia sistémica, aunque las tasas de respuesta son reducidas.

Sarcomas uterinos de alto grado y sarcomas uterinos indiferenciados

La edad promedio de aparición es alrededor de los 60 años, son altamente agresivos y suelen manifestarse en estadios avanzados, lo cual ensombrece el pronóstico con una sobrevida global promedio de 2 años.

Los sarcomas del estroma endometrial de alto grado (HG-ESS) son tumores que surgen del estroma endometrial en la fase proliferativa del endometrio. Se caracterizan por un crecimiento infiltrativo y destructivo que generalmente se extiende a la mitad exterior del miometrio y a menudo con extensión extrauterina. La mayoría de EHG-ESS muestran necrosis intratumoral (microscópica o macroscópica). Típicamente presentan una expresión fuerte y difusa de ciclina D1 citoplásmica en elementos de células redondas de alto grado, con expresiones negativas de CD10, ER y PgR. A menudo CD117 es positivo, pero DOG1 es negativo. Puede haber expresiones más variables de ciclina D en áreas de células fusiformes de menor grado, pero estas son difusamente positivas para receptores de estrógeno, progesterona y CD10. Con el advenimiento de las técnicas moleculares se han identificado dos subtipos de HGESS con anomalías genéticas que involucran al correpressor BCL-6 ligado al cromosoma X (BCOR) y uno asociado a la fusión de los genes YWHAE-NUTM2. BCOR juega un papel en la supresión de la transcripción de genes y el mantenimiento de la homeostasis tisular y silenciamiento génico a través de mecanismos epigenéticos. El primero y más frecuente es producto de la fusión de exones 6 y 7 de BCOR y de los exones 6, 11 y 10 de ZC3H7B y se denominan ZC3H7B – BCOR. Afectan a mujeres peri y postmenopáusicas con una mediana de edad de 54 años. Se presentan como masas polipoides voluminosas que invaden endometriometrio con un patrón en lengüetas de modo expansivo y con variable cantidad de matriz mixoide. La otra variante descrita es producida por duplicaciones internas en tándem del exón 15 de BCOR y se denomina ITD, se manifiesta en adolescentes y adultas jóvenes, con una mediana

de edad de 44 años. El tercer subtipo, YWHAE-NUTM2 es resultado de una translocación cromosomal y fusión de genes y lo considera como una nueva clase de sarcomas del estroma de alto grado. Estas tres entidades reconocidas recientemente presentan afectación linfática del 50% y son de mal pronóstico.

Los sarcomas uterinos indiferenciados (UUS) son tumores mesenquimales malignos de alto grado del endometrio o miometrio, que no se parecen al estroma endometrial, que no se puede asignar a ningún tipo histo-genético específico y su diagnóstico es por exclusión. Con la incorporación de los estudios moleculares, la expresión de BCOR en $\geq 50\%$ de las células tumorales corresponde a la presencia de fusión BCOR o ITD en casi el 90% de los UUS diagnosticados previamente a la nueva clasificación. La apariencia histológica de este tumor se parece más a los elementos mesenquimales de un carcinosarcoma que a un tumor típico del estroma endometrial. Morfológicamente son tumores altamente polimórficos que muestran enérgica actividad mitótica, con numerosas mitosis atípicas, crecimiento infiltrativo y destructivo, caracterizado por la estructura rabdoidea y mixoide e infiltración vascular. No poseen un perfil inmunohistoquímico específico y pueden mostrar desmina focal variable, Actina de Musculo liso (SMA) o expresión de citoqueratina. En el 60% de los casos se diagnostica en estadios avanzados.

En estadios iniciales, el tratamiento indicado es la anexo-histerectomía. El valor de la linfadenectomía sistemática es controvertido y no está indicado; en enfermedad extrauterina o con adenopatías demostradas,

la evidencia sugiere un aporte acotado en cuanto a pronóstico y efecto terapéutico.

El rol de la quimioterapia adyuvante en sarcomas del estroma de alto grado e indiferenciados es limitado y puede considerarse su aplicación especialmente a partir del estadio II utilizando como primer esquema Ifosfamida + doxorubicina y en segunda instancia gemcitabina + docetaxel. El tratamiento radiante no aporta beneficio en enfermedad localizada.

En enfermedad avanzada e irreseccable tanto primaria como recidiva, dada la falta de información específica, se utilizan esquemas terapéuticos similares a leiomioma.

Tumor de células epitelioides perivasculares (PEcoma)

El tumor maligno de células epitelioides perivasculares es una neoplasia rara que desde el punto de vista histológico se caracteriza por células epitelioides perivasculares de origen mesenquimatoso, que expresan marcadores melanocíticos y miogénicos. Los PEComas ginecológicos afectan, predominantemente a pacientes de alrededor de 40 años. En un 10% de los casos se asocian con el complejo de esclerosis tuberculosa, una enfermedad sistémica autosómica dominante distinguida por la mutación de los genes TSC1 o TSC2. Se dividen en benignos, potencial de malignidad incierta y malignos. Aunque afortunadamente estos últimos son sumamente infrecuentes, su diagnóstico representa un pronóstico adverso. (17)

Tumor miofibroblástico inflamatorio uterino (MIT)

Es una neoplasia mesenquimal que se caracteriza por tener un bajo potencial de malignidad. Constituido por una fusión de células epiteloideas fusiformes inmersas en estroma mixoide y asociado a infiltrado linfoplasmocitario significativo. Aproximadamente el 50% presentan un reordenamiento genético de gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) ubicado en la región cromosómica 2p23; es más frecuente en niños y adultos jóvenes. El 90% de los MIT uterinos se alojan en cuerpo uterino y el 10% restante en cuello. Suele presentarse como un mioma o pólipos y expresarse clínicamente con sangrado uterino anormal, dolor pelviano o masa. Según la revisión de casos de Mandato y col, el tratamiento más extendido fue la histerectomía (50%), pero un 22% recibió resecciones tumorales con conservación de útero y un 8% sólo seguimiento y observación por considerarse irresecable o metastásico. Curiosamente, en este último grupo sin tratamiento, no sólo ocurrieron casos de regresión espontánea, sino que, además, comparando la sobrevida global con el grupo intervenido, prácticamente, no hubo diferencia.

Sarcoma uterino con déficit de SMARCA4 (SDUS)

SMARCA4 es un gen supresor y su mutación se asocia a síndromes que determinan predisposición al desarrollo de tumores rabdoideas como el carcinoma ovárico de células pequeñas hipercalcémico, tumores teratoides / rabdoideas atípicos y sarcomas torácicos. Los sarcomas SMARCA4 suelen aparecer en mujeres premenopáusicas, con tumores uterinos de gran tamaño y con un pronóstico ominoso.

Sarcoma NTKR reorganizado

Estos tumores albergan una fusión de NTKR, que es el gen que codifica el receptor de la Tropomiosin Kinasa. En una pequeña serie de casos documentada por Chinag y col, se observó que tiene tendencia a diagnosticarse en mujeres premenopáusicas, localizarse en cuello o istmo y tener un comportamiento clínico desfavorable.

Tumor uterino que simula tumores de los cordones sexuales del ovario (UTROSCT)

Es un tumor mesenquimático de potencial de malignidad incierto que simula los cordones sexuales del ovario. En el análisis molecular se identificó la fusión de genes GREB1, regulador del crecimiento mediante estrógeno en cáncer de mama, y el gen de receptor de estrógeno1 ESR1. Afecta a pacientes posmenopáusicas con una edad media de 65 años. Las lesiones suelen ser masas grandes, bien definidas, amarillo-gris-blanco, blandas, carnosas y centradas en el miometrio. Algunos tumores pueden ser polipoides y sobresalir hacia la cavidad endometrial. Aunque el 24% de UTROSCT son malignos, la evolución es difícil de predecir (31).

ADENOSARCOMA

El adenosarcoma es un tumor mixto de bajo potencial de malignidad que muestra una mezcla íntima de epitelio glandular benigno y sarcoma de bajo grado, generalmente de tipo estromal endometrial. Es una variante rara de sarcomas uterinos que suele manifestarse entre la sexta y séptima década de la vida, pero hasta un 30% ocurren en jóvenes y adolescentes. Clínicamente se presenta como sangrados

uterinos anormales o síntomas asociados al agrandamiento del útero. Son tumores polipoides que típicamente, ocupan la cavidad; mayormente surgen del endometrio, incluyendo el segmento inferior. Un 10% se originan en endocérnix y excepcionalmente son extrauterinos. Existen 2 subtipos: bajo y alto grado; este último posee a la vez dos subgrupos: uno con atipia estromal de alto grado y con sobrecrecimiento sarcomatoso, siendo esta característica un determinante del pronóstico. La tasa de recurrencia es del 45 al 70% comparada con un 15 a 25% entre uno y otro; la mortalidad puede alcanzar un 75% versus 10 a 25% respectivamente. Otros factores relacionados con incremento del riesgo de recidiva es la invasión miometrial más profunda, afectación ganglionar, componente estromal heterólogo altamente maligno y / o propagación extrauterina. Ocurre predominantemente en el área pélvica o la vaginal. Las metástasis a distancia (principalmente pulmonar) se producen en alrededor del 5% de los casos. En la microscopia, el componente mesenquimal tiene una histología de bajo grado en el 90% de casos, pero si corresponde al de sarcoma de alto grado (polimorfismo de alto grado, mayor tasa de mitosis, invasión del estroma miometrial o cervical, invasión vasculo-linfática y evidencia de elementos heterólogos) y es demostrable en más del 25% del tumor, el diagnóstico es AS con sobrecrecimiento sarcomatoso. El sobrecrecimiento sarcomatoso puede aparecer en el 30% de tumores de bajo grado, y su presencia siempre debe ser informada ya que representa un factor de riesgo de mayor agresividad, independientemente del grado histológico del tumor en donde asiente. Según la IHQ, en áreas sin sobrecrecimiento sarcomatoso, pueden marcar ER, PR, WT1 y CD10, los marcadores musculares son variables,

queratina (componente epitelial) y eventualmente receptor de andrógenos.

El abordaje ideal es la resección quirúrgica completa que implica anexohisterectomía total; la exéresis de los ovarios se recomienda por ser usualmente positivos para receptores hormonales.

En pacientes con enfermedad recurrente o metastásica y sobrecrecimiento sarcomatoso, el tratamiento generalmente es sobre el paradigma de los sarcomas, aunque la evidencia de apoyo es escasa. Donde hay expresión de receptores hormonales, se puede considerar un enfoque endocrino. Existen informes publicados de la actividad de trabectedina en este subtipo.

Sarcomas Heterólogos

Son sumamente raros y la literatura solo aporta series de casos. Para concluir en su diagnóstico es necesario excluir los sarcomas del estroma con componente heterólogo y los adenosarcomas con sobrecrecimiento sarcomatoso.

Clasificación

- Angiosarcoma
- Sarcoma de Ewing/Tumor Neuroectodérmico Primitivo
- Rabdiosarcoma
- Osteosarcoma
- Liposarcoma
- Tumor Rabdoide
- Condrosarcoma

ANGIOSARCOMA

Solo 24 casos informados. Usualmente se detectan en la menopausia. La clínica es similar a la de los demás sarcomas. Están asociados a radioterapia previa. Muy mal pronóstico, frecuentemente diagnosticados en estadios avanzados. Más de la mitad de los casos conocidos fallecieron dentro del año del reconocimiento de la enfermedad.

Sarcoma de Ewing/Tumor Neuroectodérmico Primitivo (ES/PNET)

Es un sarcoma de células redondas que muestra diversos grados de diferenciación neuroectodérmica. En ES / PNET óseo, aproximadamente el 85% de los casos son caracterizado por una translocación recurrente -t (11; 22) - que en los análisis moleculares han demostrado dar como resultado la fusión del gen EWS en el cromosoma 22 con el Gen FLI-1 en el cromosoma 11.67,68 En ES / PNET uterino, sin embargo, los reordenamientos en el gen EWSR1 sólo se ha encontrado en el 20% de los casos. La evidencia es escasa debido a los pocos casos reportados, siendo la anexohisterectomía el abordaje más reconocido. Debido a la distribución bimodal de presentación en adolescente y en postmenopausia, se ha publicado un trabajo sobre cirugía conservadora de la fertilidad en una joven de 17 años, demostrando 2 años de seguimiento sin evidencia de enfermedad.

RABDPMIOSARCOMA

Rabdomiosarcoma embrionario o también denominado sarcoma botroides, suele desarrollarse sobre cuello uterino, pero también en el cuerpo. Afecta predominantemente a niñas y adolescente. Su pronóstico está asociado al estadio y puede ser favorable si la enfermedad está limitada al útero.

Rabdomiosarcoma pleomorfo: sarcoma que imita al músculo esquelético, de aparición en mujeres adultas y de muy mal pronóstico, con un 54% de mortalidad a los 6 meses y 73% a los 2 años.

Osteosarcoma

Muy infrecuente. 20 casos informados, en peri o postmenopausia. Gran agresividad, con una sobrevida promedio de 7 meses.

Liposarcoma

11 casos reportados. Edad promedio 59 años. 70% asociados a otros componentes heterólogos, por lo que se postula que serían leiomiomas con diferenciación divergente.

Bibliografía

- 1) Abu-Rustum N, Yashar C, Bradley K et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine Neoplasms, Version 1.2022 – November 4 2021.
- 2) Amant F, de Knijf A, van Calster B et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration, and adjuvant

hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer* 2007; 97 (9): 1194–1199

3) Amant F, Floquet A, Friedlander M et al. Gynecologic Cancer Inter Group (GCIG) consensus review for endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (9): S67–S72

4) Amir Momeni-Boroujeni & Sarah Chiang. Uterine mesenchymal tumors: recent advances. *Histopathology* 2020, 76, 64–75. DOI: 10.1111/his.14008

5) Arenas, Rovirosa A, Hernández V, Ordi J et al. Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):861-5.

6) Bacanakgila Besim Haluh, Mustafa Devecia, Emine Karabuka et al. Uterine Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential: Clinicopathologic-Sonographic Characteristics, Follow-Up and Recurrence. *World J Oncol*. 2017;8(3):76-80

7) Benson Charlotte, Aisha B Miah¹. Uterine sarcoma – current perspectives. *Int J of Women’s Health*. 2017;9 597–606.

8) Brandon-Luke L. Seagle, Margaux Kanis, Anna E. Strohl, Shohreh Shahabi, Survival of women with Mullerian adenosarcoma: A National Cancer Data Base study. *Gynecologic Oncology*, 2016 Volume 143, Issue 3, 636–641

9) Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990; 21:363–381.

10) Cotzia P, Benayed R, Mullaney K et al. Undifferentiated uterine sarcomas represent under-recognized high-grade endometrial stromal sarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2019; 43; 662–669.

11) Croce S, Lesluyes T, Delespaul L et al. GREB1–CTNNB1 fusion transcript detected by RNA-sequencing in a uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT): a novel CTNNB1 rearrangement. *Genes Chromosomes Cancer* 2019; 58; 155–163

12) Chiag S, Cotzia P, Hyman DM et al. NTRK Fusions Define a Novel Uterine Sarcoma Subtype with Features of Fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2018 Jun; 42(6): 791–798.

13) Chu MC, Mor G, Lim C, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90:170–176.

14) Desara I M. Ottevangers, C. Bensonb W.T.A. van der Graafa Systemic treatment in adult uterine sarcomas. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 122 (2018) 10–20.

15) Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP et al. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol. Oncol.* 2011; 121; 319–322.

16) Felix A S, Cook L S, Gaudet M M, et al. The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Br J of Cancer* (2013) 108, 727–734 | doi: 10.1038/bjc.2013.2.

17) Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Human Pathology* (2010) 41, 1–15

18) Gallardo A, Prat J. Mullerian adenosarcoma: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33:278–288

19) Ganjoo K. Uterine sarcomas. *Curr Problems in Cancer* Volume 43, Issue 4, 2019, Pages 283-288

20) Garza-Hernández C, Treviño-Salinas EM, Barboza Quintana O et al. PEComa uterino: Tumor de células epitelioides perivascular. *Ginecol Obstet Mex.* 2021; 89 (5): 405-408.

21) George, S., Feng, Y., Manola, J. et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014; 120 (5), 738–743

22) Giuntoli RL Metzinger DS, DiMarco CS, 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

23) Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, et al. 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):354–361

24) Hosh M, Antar S, Nazzal A et al. Uterine sarcoma: analysis of 13089 cases based on surveillance, epidemiology, and end results database. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(6):1098–110

25) Juckett LT, Lin DI, Madison R et al. A pan-cancer landscape analysis reveals a subset of endometrial stromal and pediatric tumors defined by internal tandem duplications of BCOR. *Oncology* 2019; 96; 101–109

26) Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patents with uterine leiomyosarcomas: Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008; 112:820–830

27) Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, et al. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: Experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001. *Gynecol Oncol*. 2008; 111:74–81.

28) Koontz JI, Soreng AL, Nucci M, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(11):6348–53.

29) Kuo-Chang Wen, Huann-Cheng Horng Peng-Hui Wang et al. The Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group. Uterine sarcoma Part Id. Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review. *Taiwanese J of Obstetrics & Gynecology* 55 (2016) 463e471

30) Lee C-H, Nucci MR. Endometrial stromal sarcoma– the new genetic paradigm. Diagnostic value of combination serum assay of lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyosarcoma *Histopathology* 2015;67(1):1–19

- 31) Lee CH, Kao YC, Lee WR et al. Clinicopathologic characterization of GREB1-rearranged uterine sarcomas with variable sexcord differentiation. *Am. J. Surg. Pathol.* 2019; 43; 928–942
- 32) Lewis N, Soslow RA, Delair DF et al. ZC3H7B–BCOR high-grade endometrial stromal sarcomas: a report of 17 cases of a newly defined entity. *Mod. Pathol* 2018; 31; 674–684
- 33) Li N, Wu L-Y, Zhang H-T, et al. Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. *Gynecol Oncol* 2008; 108 (2):306–311.
- 34) Lien H, Sarah Ch, Cheng-Han L. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology* 2018; 50(2), pp. 162–177.
- 35) Loverro G, Resta L, Di Naro E et al. Conservative Treatment of Ewing’s Sarcoma of the Uterus in Young Women. *Hindawi Publ Corp Case Reports in Obstetrics and Gynecology Volume 2015, Article ID 871821, 5 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2015/871821>
- 36) Mandato V, Valli R, Mastrofilippo, Bisagni A et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor: more common than expected Case report and review. *Medicine* (2017) 96:48
- 37) Martee L. Hensley, N, Ishill, R et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Ginecol Oncol* March 2009 Volume 112, Issue 3, Pages 563–567

38) Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: A clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol.* 1999; 74:196–201

39) Miller M, Sze D, Siddharth A. et al. Response and Overall Survival for Yttrium-90 Radioembolization of Hepatic Sarcoma: A Multicenter Retrospective Study. *J Vascular and Interventional Radiology* Volume 29, Issue 6, June 2018, Pages 867-873

40) Nasma K. Majeed, Brian Adley, Grace Guzman, and Vikas Mehta. Primary Epithelioid Angiosarcoma of the Uterus: A Rare Tumor with Very Aggressive Behavior. *Hindawi Case Reports in Pathology* Volume 2020, Article ID 5461782, 4 pages <https://doi.org/10.1155/2020/5461782>

41) Nishigaya Y, Kobayashi Y, Matsuzawa Y, et al. Diagnostic value of combination serum assay of lactatedehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyosarcoma *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Jan;45(1):189-194. doi: 10.1111/jog.13792.

42) Oluwole F, MD. Heterologous and Rare Homologous Sarcomas of the Uterine Corpus: A Clinicopathologic Review. *Adv Anat Pathol* 2011, Volume 18, Number 1

43) Pautier P, Floquet A, Chevreau C, et al. French Sarcoma Group. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomized, multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):457–464.

44) Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecological Cancer Group. Phase III randomized study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European organization for research and treatment of cancer gynecological cancer group study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008;44(6):808–818

49) Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3):728–734.

50) Si M, Jia L, Song K, Zhang Q, Kong B. Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jan;27(1):109-116. doi: 10.1097/IGC.0000000000000842

51) Schroeder BA, Rodler ET, Loggers ET et al. Clinical benefit of trabectedin in uterine adenosarcoma. *Med Oncol*. 2013;30(2):501

52) Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA et al. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar;22(3):853-8. doi: 10.1245/s10434-014-4059-x. Epub 2014 Sep 5.