



ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

FACTORES PRONÓSTICOS PARA SOBREVIDA EN PACIENTES CON CARCINOSARCOMA UTERINO

Resumen

Objetivos: Evaluar los factores pronósticos para supervivencia en pacientes con carcinosarcoma uterino. **Diseño:** Estudio retrospectivo de cohortes. **Institución:** Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú. **Participantes:** Pacientes con carcinosarcoma uterino. **Intervenciones:** Se revisó las historias clínicas y resultados de anatomía patológica en pacientes con diagnóstico de carcinosarcoma uterino tratadas durante el periodo 2005 a 2011. El análisis estadístico fue desarrollado usando el SPSS 19,0 para Windows, con frecuencias y medidas resumen. La supervivencia fue estimada con el método de Kaplan-Meier. Todas las pruebas tuvieron una significancia de 95%, $p < 0,05$. El análisis multivariado se realizó con el modelo de Cox *proportional hazards* para efectos de las variables pronóstico. **Principales medidas de resultados:** Factores pronósticos de supervivencia. **Resultados:** Se identificó 37 pacientes con carcinosarcoma uterino. La edad media fue 63 años; la mayoría de los pacientes (67%) se presentó en estadio avanzado. En 33 pacientes (89%), la cirugía inicial fue desarrollada de manera no estandarizada. Solo siete pacientes tuvieron linfadenectomía pélvica (19%), lo que no influyó en la supervivencia global. Quince pacientes tuvieron omentectomía (40%), de las cuales ocho tenían metástasis a epiplón, lo cual influyó en la supervivencia global. El tiempo mediano de seguimiento fue cuatro meses (rango 0,5 a 59 meses). La supervivencia global estimada a tres años para todos los estadios fue 48,9%. Hubo ocho (21,6%) pacientes con recurrencia. **Conclusiones:** El tratamiento quirúrgico y adyuvante fue realizado de manera no estandarizada. El estadio al momento del diagnóstico y la metástasis a epiplón fueron los únicos factores que influyeron en la supervivencia. La terapia adyuvante no mejoró la supervivencia. Se debe considerar omentectomía como parte del estadiaje. **Palabras clave:** Carcinosarcoma uterino, factores pronósticos, supervivencia, estadios FIGO.

MAGALY MALCA T.^{1,A}, ALDO LÓPEZ B.^{1,B}, CARLOS SANTOS O.^{1,B}, MANUEL ÁLVAREZ L.^{1,B}

¹ Departamento de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

^a Fellow de tercer año

^b Médico de Staff

Tema Libre presentado al XIX Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, Perú, 27 al 30 de noviembre de 2012.

Correspondencia:

Dra. Mirtha Magaly Malca Torres

Correo electrónico:

mmagymt@hotmail.com

Rev peru ginecol obstet. 2013;59: 119-124

Survival prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma

ABSTRACT

Objectives: To determine survival prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma. **Design:** Retrospective cohort study. **Setting:** Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Peru. **Participants:** Patients with uterine carcinosarcoma. **Interventions:** A review of medical histories and pathology reports in patients with uterine carcinosarcoma treated from 2005 through 2011 was performed. Statistical analysis used SPSS 19.0 for Windows, with frequencies and summary measures. Survival was estimated using Kaplan-Meier method. Significance was 95%, $p < 0.05$. Multivariate analysis for prognostic variables was done with Cox proportional hazards model. **Main outcome measures:** Survival prognostic factors. **Results:** In 37 patients with

uterine carcinosarcoma mean age was 63 years, most of them (67%) presented advanced stages. Non-standardized initial surgery was performed in 33 patients (89%). Only seven patients had pelvic lymphadenectomy (19%) that did not influence overall survival. Omentectomy was done in 15 patients (40%), and eight had metastases to omentum influencing overall survival. **Conclusions:** Surgical and adjuvant treatments were developed in a non-standardized way. Only factors influencing survival were stage at diagnosis and omentum metastasis. Adjuvant therapy did not improve survival. Omentectomy should be considered in staging.

Key words: Uterine carcinosarcoma, prognostic factors, survival, FIGO staging.



INTRODUCCIÓN

El carcinosarcoma uterino o tumor mülleriano mixto maligno (MMMT) es un tumor raro que representa menos de 5% de todas las neoplasias uterinas. Su incidencia es 2 por 100 000 mujeres por año⁽¹⁾. Se caracteriza por la presencia de componentes malignos, tanto estromal como epitelial. La edad media de presentación es 66 años⁽²⁻⁵⁾. Aunque la existencia del componente sarcomatoso heterólogo fue previamente considerada como indicador de pronóstico pobre, recientemente el estadio del tumor parece ser el único factor pronóstico independiente de sobrevida de dicha neoplasia^(6,7). A pesar de que la literatura en los últimos años es controversial, recientes estudios han demostrado que el pronóstico del carcinosarcoma uterino depende más de las características del componente epitelial que del componente estromal⁽⁸⁾.

Existen pocos estudios al respecto. Sin embargo, el pronóstico pobre no varía debido a que, en el momento del diagnóstico, aproximadamente 35% de pacientes tiene enfermedad extrauterina^(9,10). El factor pronóstico más importante es la extensión del tumor fuera del útero al momento del diagnóstico. Al igual que el adenocarcinoma uterino, la base del tratamiento es la remoción quirúrgica del tumor, así como el estadiaje quirúrgico patológico, debido a que, aunque aparentemente la enfermedad estuviera confinada al útero, se ha encontrado enfermedad extrauterina durante el estadiaje quirúrgico⁽¹¹⁾.

Desde 1988, el carcinosarcoma uterino fue estadiado por la *International Federation of Gynecologists and Obstetricians* (FIGO) con los mismos criterios quirúrgicos de estadiaje utilizados para carcinomas del cuerpo uterino. En el 2009, el estadiaje de leiomiomas y sarcoma estromal endometrial fueron asignados y separados, mientras que el carcinosarcoma fue incorporado dentro del grupo de carcinomas endometriales. Después del tratamiento quirúrgico, existe riesgo alto de recurrencia, tanto local como a distancia, por lo se indica tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia. Pero, dicho tratamiento no ha demostrado beneficio en la sobrevida, debido a la poca respuesta al tratamiento⁽¹²⁻¹⁵⁾.

La histerectomía abdominal total con salpingectomía y linfadenectomía pélvica es el tratamiento estándar. La sobrevida a cinco años de mujeres con carcinosarcoma uterino ha sido informada en 18% a 39%⁽¹⁶⁾. Los regímenes de quimioterapia incluyen las mismas drogas usadas para tumores uterinos estromales malignos, como lei-

miosarcoma o sarcomas indiferenciados⁽¹⁷⁾. Sin embargo, los esquemas actuales de quimioterapia propuestos no son adecuados para el control de la enfermedad metastásica y enfermedad irreseccable⁽¹⁸⁾. Por la evidencia presentada, se realizó el presente estudio, cuyo objetivo fue evaluar los factores pronósticos de sobrevida en pacientes con carcinosarcoma de útero tratadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante los años 2005 a 2011.

MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo de cohortes, donde se consigna pacientes con diagnóstico de carcinosarcoma uterino tratadas en el departamento de Cirugía ginecológica del INEN, Lima, Perú. La información fue obtenida de las historias clínicas, a través del archivo de la institución. Los datos clínicos obtenidos fueron de enero 2005 a diciembre 2012. Se identificó un total de 37 pacientes, con el diagnóstico basado en los datos del reporte de Anatomía Patológica.

Los datos clínicos y quirúrgicos incluyeron edad al momento del diagnóstico, estatus menopáusic, tipo de cirugía, recurrencia, terapia adyuvante y sobrevida. Los datos de Anatomía Patológica incluyeron estadio del tumor, invasión miometrial, permeación linfovascular, presencia o ausencia de componente heterólogo, grado del tumor, compromiso ganglionar, metástasis a epiplón. Las pacientes fueron estadiadas según FIGO 1988, para cáncer endometrial⁽¹⁹⁾. El estadiaje quirúrgico se obtuvo de los registros de historias clínicas, reportes operatorios y de Anatomía patológica. A todas las pacientes se había realizado estudios de extensión de enfermedad. El tratamiento quirúrgico fue histerectomía y salpingooforectomía con o sin linfadenectomía pélvica; se incluyó omentectomía en casos de enfermedad extrauterina. En general, el estadiaje quirúrgico no fue realizado de manera estandarizada.

Para el análisis estadístico, se usó el programa SPSS 19,0 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo de la información a través de frecuencias y medidas resumen. Para la estimación de la sobrevida, el tiempo de seguimiento comprendió desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de muerte o último control. Las curvas de sobrevida fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier. Todas las pruebas fueron realizadas con una significancia de 95%, $p < 0,05$. El análisis multivariado se realizó con el modelo de Cox *proportional hazards* para efectos de las variables pronóstico. Los factores considerados



fueron edad, estadio de la enfermedad, estatus menopáusico, profundidad de la invasión miometrial, permeación linfovascular, compromiso de epiplón, compromiso de ganglios pélvicos y terapia adyuvante.

RESULTADOS

Se identificó 37 casos de carcinosarcoma uterino durante este periodo de estudio (cinco años). La edad media de las pacientes fue 63 años, con un rango entre 43 y 87 años. A diferencia de lo que ocurre con el cáncer de endometrio, la mayoría de las pacientes se presentó en estadios tardíos, 67% (25 casos) en estadios III y IV, en tanto que solo 12 pacientes (32%) estaban en estadios tempranos (I y II). Después de la intervención quirúrgica, los hallazgos patológicos mostraron que en 16 pacientes (43%) se identificó invasión miometrial menor de 50%, de las cuales ocho (50%) estaban en estadio I y las ocho restantes (50%) en estadio III. En 17 pacientes (46%) se identificó invasión miometrial mayor de 50%, de las cuales nueve pacientes estaban en estadio IV, cuatro en estadio III y cuatro en estadio I. La permeación linfovascular se presentó en 17 pacientes (46%), estuvo ausente en seis pacientes (16%) y no fue consignada en 14 pacientes (38%) (tabla 1).

El componente heterólogo fue identificado en cuatro pacientes, el homólogo en dos pacientes, y en 31 no se consignó datos sobre el componente sarcomatoso del tumor. La cirugía inicial en 33 pacientes consistió en histerectomía y salpingooforectomía bilateral con o sin linfadenectomía u omentectomía, y citología del líquido peritoneal. Siete pacientes tuvieron linfadenectomía pélvica bilateral (19%), de las cuales una paciente tuvo compromiso ganglionar; este procedimiento no se realizó en el resto de pacientes. En 15 pacientes se hizo omentectomía (40%), de las cuales ocho presentaron metástasis a epiplón. Los hallazgos clínicos y patológicos son descritos en la tabla 1.

La cirugía fue desarrollada en 33 pacientes (89%), de las cuales recibieron terapia adyuvante solo 14 pacientes: quimioterapia sola cinco, radioterapia sola cuatro y quimioterapia más radioterapia cinco pacientes; en 23 pacientes no se consignó datos. De las cuatro pacientes que no fueron sometidas a cirugía, solo una con biopsia en otro hospital recibió tratamiento completo con radioterapia y quimioterapia; en las otras tres no se consignó datos al respecto. El tiempo medio de seguimiento fue cuatro meses (rango 0,5 a 59 meses). La sobrevida global estimada

Tabla 1. Características de las pacientes.

Variable	Número	Porcentaje
Edad	63,4 (43 a 87)	
No menopausia	2	5,5
Menopausia	35	94,5
Estadio FIGO:		
I	11	30
II	1	3
III	11	30
IV	12	32
Desconocido	2	5
Grado:		
G1	0	0
G2	2	5
G3	8	21
Desconocido	27	73
Invasión miometrial:		
< 50%	16	43
>50%	17	46
NO	4	11
Compromiso espacio linfovascular:		
Sí	17	46
No	6	16
No consigna	14	38
Compromiso de epiplón:	12	32
Sí	8	21
No	7	19
No consigna	22	60
Tratamiento:		
Quimioterapia + radioterapia	5	14
Quimioterapia	5	14
Radioterapia	4	10
No consigna	23	62
Linfadenectomía pélvica:	7	19
Con metástasis	1	3
Sin metástasis	6	16
No linfadenectomía	30	81
Presencia de componente:		
Heterólogo	4	11
No consigna	33	89

a tres años para todos los estadios fue 48,9% (figura 1).



El análisis univariado (tabla 2) se realizó para evaluar el factor pronóstico independiente y solo el estadio y la omentectomía mostraron ser significativos (figuras 2 y 3).

DISCUSIÓN

El carcinosarcoma uterino es una neoplasia maligna rara, que representa menos de 5% de las neoplasias uterinas. Se caracteriza por la presencia de dos componentes, el epitelial y estromal,

Tabla 2. Factores predictivos de supervivencia.

Variable	P
Edad	
Estadio FIGO	0,87
Grado	0,7
Invasión miometrial	0,66
Compromiso del espacio linfovascular	0,29
Compromiso de epiplón	0,1
Tratamiento	0,59
Linfadenectomía pélvica	0,87

Figura 1. Curva estimada de supervivencia global.

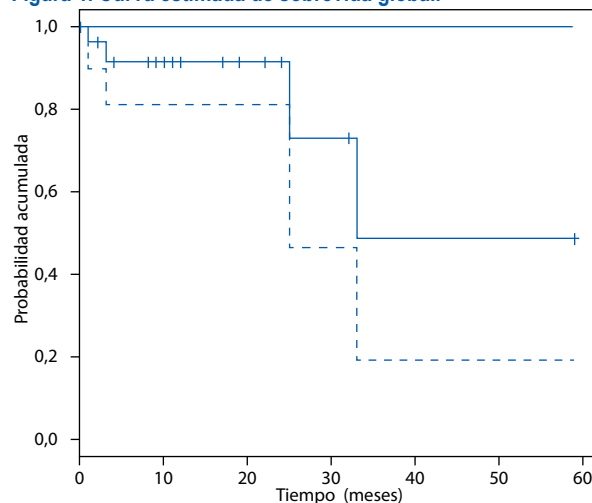


Figura 2. Supervivencia acumulada versus el tiempo (meses) en carcinosarcoma uterino, según el estadio. Log-rank test p < 0,001.

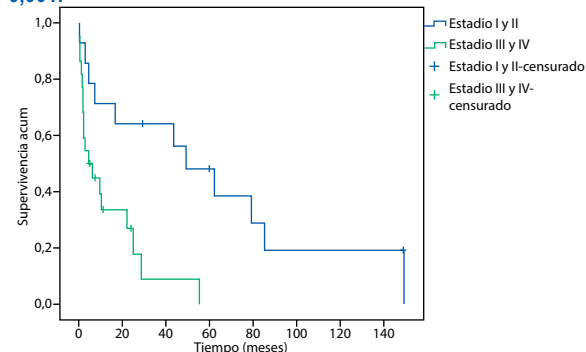


Figura 3. Supervivencia acumulada versus el tiempo (meses) en carcinosarcoma uterino, según omentectomía. Log-rank test p < 0,001.

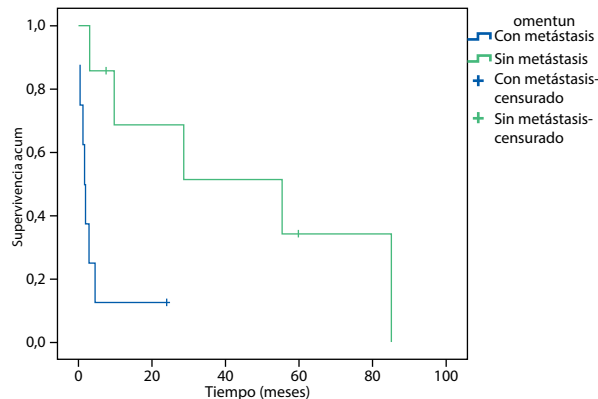


Figura 4. Supervivencia acumulada versus el tiempo (meses) en carcinosarcoma uterino, según la linfadenectomía. Log-rank test p < 0,001.

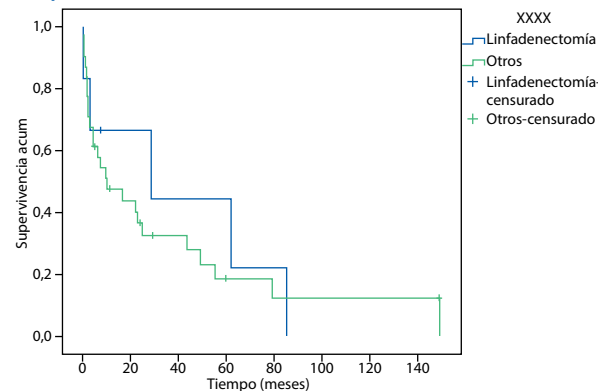
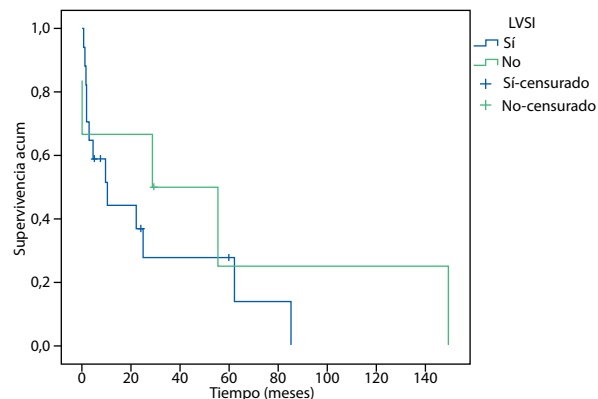


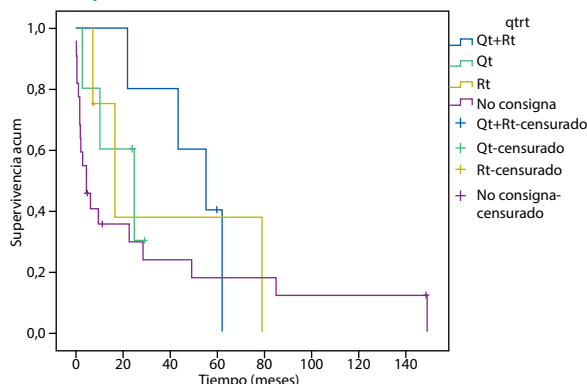
Figura 5. Supervivencia acumulada versus el tiempo (meses) en carcinosarcoma uterino, según la permeación linfovascular. Log-rank test p < 0,001.



con alta agresividad, siendo diagnosticado en mujeres posmenopáusicas. En nuestro estudio, 94,5% de las pacientes era posmenopáusica, con un promedio de edad de 63 años, durante un seguimiento de cinco años en el INEN; ello corresponde con la bibliografía revisada, en la cual se señala la sexta y séptima década como pico de incidencia⁽¹⁻⁴⁾.



Figura 6. Sobrevida acumulada versus el tiempo (meses) en carcinosarcoma uterino, según el tratamiento adyuvante. Log-rank test $p < 0,001$.



La recurrencia ocurrió en 21%, en aquellas sometidas a cirugía sola. De las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia sola, el 50% recurrió; en las que recibieron radioterapia sola, el 100% recurrió; y cuando se asoció radioterapia y quimioterapia juntas, solo recurrió una paciente. Los estudios sugieren que el tratamiento con radioterapia pélvica puede reducir el riesgo de recurrencia local, logrando control local de la enfermedad, pero sin beneficios en la sobrevida global. En este estudio, todas las pacientes que recibieron radioterapia sola recurrieron, en tanto que en quienes recibieron terapia combinada (quimioterapia y radioterapia) solo una recurrió⁽²⁰⁾.

La sobrevida global estimada a tres años para todos los estadios fue 48,9%, que difiere de otros estudios, donde se encuentra sobrevida a cinco años de 33%⁽²¹⁾. La enfermedad extrauterina fue identificada en ocho pacientes (21%). La incidencia alta de estadios avanzados -25 pacientes (68%) - refleja la agresividad de esta patología, lo que se corrobora con otros estudios. El factor pronóstico más importante fue el estadio al momento del diagnóstico, con una media de sobrevida de 30 meses para los estadios tempranos y sobrevida de 19 meses cuando se evidencia metástasis a epiplón⁽²²⁾.

En este estudio, el compromiso del espacio linfovascular no ha mostrado influir en la sobrevida, lo que se corrobora con otros estudios, que tampoco muestran correlación significativa⁽²¹⁾; otras investigaciones muestran resultados diferentes⁽²³⁾.

Este estudio mostró, con el análisis multivariado, que el estadio de la enfermedad y el compromiso del epiplón al momento de la cirugía fueron factores pronósticos significativos. Sin embargo, la edad, estatus menopáusico y la terapia adyuvante,

el compromiso del espacio linfovascular y el compromiso ganglionar no han demostrado afectar la sobrevida⁽²⁾. Esto difiere con el estudio realizado por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG), el cual incluyó 203 pacientes, identificando la invasión miometrial y el compromiso linfovascular como factores pronósticos de diseminación extrauterina⁽²⁴⁾. En cuanto al compromiso heterólogo, en este estudio no influyó en la sobrevida, lo que coincide con algunos trabajos⁽²⁵⁾, en los cuales tampoco encuentran diferencia en la sobrevida, ni en la frecuencia de metástasis y de progresión. En nuestro estudio, el compromiso del espacio linfovascular no afectó la sobrevida, lo que contrasta con otros, donde se asocia a pobre sobrevida. Sin embargo, no se demuestra como factor predictivo independiente. Hay que mencionar que, durante el tiempo de estudio, el tratamiento del carcinosarcoma uterino ha sido variable, no teniendo un manejo estandarizado, siendo necesario estudios prospectivos aleatorios para tener mayores datos de esta patología.

Se concluye que, en las pacientes evaluadas, el tratamiento quirúrgico y adyuvancia con quimioterapia y/o radioterapia fue administrado de manera no estandarizada. Se observó sobrevida pobre debido a que la mayoría de los casos se presentó en estadios avanzados.

El estadio al momento del diagnóstico así como la metástasis a epiplón fueron los únicos factores que influyeron en la sobrevida global de estas pacientes.

Se debe considerar realizar omentectomía como parte del estadiaje quirúrgico a todas las pacientes con diagnóstico de carcinosarcoma. La linfadenectomía pélvica no ha demostrado tener valor pronóstico, por el porcentaje bajo de compromiso ganglionar; por lo que es controversial el beneficio de esta, agregando incluso mayor morbilidad a la cirugía. La terapia adyuvante tampoco ha mejorado la sobrevida global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kernochnan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *JNCCN*. 2009;7:550-7.
2. Vaccarello L, Curtin J. Presentation and management of carcinosarcoma of the uterus. *Oncology (Williston Park)*. 1992;6(5):45-9.



3. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer*. 2000;88(12):2782-6.
4. Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, et al. Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2006;100(3):561-4.
5. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Mullerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(4):348-53.
6. Iwasa Y, Haga H, Konishi I, Kobashi Y, Higuchi K, Katsuyama E, et al. Prognostic factors in uterine carcinosarcoma. A clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer*. 1998;82:512-9.
7. Schaepman-Van Geuns EJ. Mixed tumors and carcinosarcomas of the uterus evaluated five years after treatment. *Cancer*. 1970;25:72-7.
8. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcoma of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(6):666-74.
9. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):786-96.
10. Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, et al. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol*. 1997;67(1):70-5.
11. Menczer J, Levy T, Piura B, Chetrit A, Altaras M, Meirovitz M, et al. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):166-70.
12. Omura G, Blessing J, Major F, Lifshitz S, Ehrlich C, Mangano C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1985;3(9):1240-5.
13. Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL. The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 1997;65(3):493-8.
14. Manolitsas TP, Wain GV, Williams KE, Freidlander M, Hacker NF. Multimodality therapy for patients with clinical Stage I and II malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. *Cancer*. 2001;91(8):1437-43.
15. Fowler JM, Blessing JA, Burger RA, Malfetano JH. Phase II evaluation of oral trimetrexate in mixed mesodermal tumors of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2002;85(2):311-4.
16. Podczaski ES, Woomert CA, Stevens CW Jr, Manetta A, Larson JE, Zaino RJ, Mortel R. Management of malignant, mixed mesodermal tumors of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1989;32:240-4.
17. WA, Rivkin SE, Smith MR, Tesh DE. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. *Gynecol Oncol*. 1989;34:323-7.
18. Pearl ML, Inagami M, McCauley DL, Valea FA, Chalas E, Fischer M. Mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID) chemotherapy for gynaecological sarcomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:745-8.
19. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL Jr. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol*. 1988;71:845-50.
20. Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT, Peschel RE, Kapp DS, Merino M. Adjuvant therapy in mixed mullerian tumors of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1986;23(2):212-21.
21. Macasaet MA, Waxman M, Fruchter RG, Boyce J, Hong P, Nicastrì AD, et al. Prognostic factors in malignant mesodermal (mullerian) mixed tumors of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1985;20:32-42.
22. Inthasorn P, Carter J, Valmadre S, Beale P, Russell P, Dalrymple C. Analysis of clinicopathologic factors in malignant mixed Mullerian tumors of the uterine corpus. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12(4):348-53.
23. Nielsen SN, Podratz KC, Scheithauer BW, O'Brien PC. Clinicopathologic analysis of uterine malignant mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol*. 1989;34(3):372-8.
24. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumours of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. En: Silverberg SG, Kurman RJ, editors. *Atlas of tumor pathology, third series, fasc. 3.7. Armed Forces Institute of Pathology Washington*; 1991:166-77.
25. Peters 3rd WA, Kumar NB, Fleming WP, Morley GW. Prognostic features of sarcomas and mixed tumors of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1984;63(4):550-6.