

## Casos Clínicos

### Tumores müllerianos mixtos malignos uterinos

Yasmina José Gutiérrez <sup>1</sup>, Fernando Puig Ferrer <sup>1</sup>, Laura Baquedano Mainar <sup>1</sup>,  
Alberto Lanzón Laga <sup>1</sup>, Sandra Vicente Arregui <sup>2</sup>, Miguel Ángel Ruiz Conde. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología, <sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

#### RESUMEN

Los tumores müllerianos mixtos malignos o carcinosarcomas son neoplasias poco frecuentes y altamente agresivas que suelen presentarse en pacientes mayores de 60 años, generalmente en forma de metrorragia posmenopáusica y/o presencia de masas uterinas. Entre los factores de riesgo reconocidos está descrita la historia de irradiación previa del área pélvica. Presentamos 3 casos clínicos de pacientes diagnosticadas y tratadas de tumores müllerianos mixtos uterinos malignos, existiendo en todos ellos el antecedente de neoplasias que habían precisado radioterapia pélvica como parte de su tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** *Tumor mülleriano mixto, metrorragia posmenopáusica, radioterapia pélvica*

#### SUMMARY

The malignant Mullerian mixed tumors are rare and highly aggressive, these tumors usually occur in women over 60 years and the most common clinical appearance is that of postmenopausal vaginal bleeding or the presence of uterine mass. As a risk factor is described the history of prior irradiation of the pelvic area. We reported the case of three patients with mullerian mixed tumors, in all these cases the patients have a history of cancer who required pelvic radiation as part of their treatment.

**KEY WORDS:** *Mullerian mixed tumor, postmenopausal vaginal bleeding, pelvic irradiation*

#### INTRODUCCIÓN

Los tumores müllerianos mixtos malignos o carcinosarcomas uterinos son neoplasias poco frecuentes, representando del 2 al 3% de todos los cánceres de esta localización (1). Histológicamente están formados por una mezcla de componente epitelial maligno y otro sarcomatoso. Se clasifican como tumores homólogos aquellas neoplasias cuyo componente estromal deriva del tejido mülleriano y como tumores heterólogos los que presentan componente estromal diferenciado a tipos celulares no

asociados al sistema de conductos müllerianos, tales como músculo estriado, hueso y cartilago.

Suelen aparecer en pacientes posmenopáusicas con una edad media entre 61 a 69 años (2), generalmente en forma de metrorragia posmenopáusica y/o masas uterinas que en muchos casos protruyen por el orificio cervical externo. La localización más frecuente es el cuerpo uterino, particularmente la pared posterior del fundus y con frecuencia se presentan como una imagen polipoidea, de gran tamaño, consistencia blanda, con áreas de hemorragia y de necrosis. La invasión miometrial

en el momento de realizar el diagnóstico es lo más habitual.

Se trata de neoplasias altamente agresivas, con una supervivencia a los cinco años menor al 40% (3), siendo común la extensión pélvica, con invasión vascular y linfática y la presencia de metástasis a distancia; si el tumor se ha extendido a la serosa del útero o más allá en el momento de la cirugía, el pronóstico es muy desfavorable.

Entre los factores de riesgo reconocidos se encuentran la obesidad, la hipertensión arterial, la nuliparidad, el hiperestrogenismo, el tratamiento con Tamoxifeno y la irradiación previa de la pelvis.

Presentamos tres casos de pacientes posmenopáusicas diagnosticadas y tratadas en nuestro Servicio de tumores müllerianos mixtos malignos, en todas ellas existió el antecedente de neoplasias que habían precisado tratamiento adyuvante con radioterapia en el área pélvica.

### Caso 1.

Paciente de 81 años, remitida por episodio de metrorragia posmenopáusica. Como antecedentes médicos de interés refirió un adenocarcinoma de recto (PT3N0M0), en el año 2002, tratado mediante cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia adyuvantes. Había tenido 4 gestaciones, con 3 partos normales y un aborto. Ante la clínica de metrorragia posmenopáusica se indicó una histeroscopia diagnóstica con el hallazgo de una formación polipoide con base de implantación en el fondo uterino que llegaba al canal endocervical. Esta formación era muy friable, de coloración rojo-vinosa y sugestiva de malignidad. Se practicaron biopsias dirigidas con resultado anatomopatológico de tumor mülleriano mixto maligno.

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

1. *TAC torácico*. Lesiones pulmonares inespecíficas micronodulares y fibrosas. Nódulos paraespirales compatibles con posibles neurinomas.
2. *TAC abdomino-pélvico*. Sin hallazgos patológicos.
3. *Mamografía*. Microcalcificaciones en intercua-drantes superiores de mama izquierda, BIRADS 4.
4. Se practicó biopsia asistida por vacío (BAV) que revela ausencia de signos de malignidad. Fibroadenoma con múltiples microcalcificaciones.
4. *Marcadores tumorales*. CEA, CA 125 y CA 19,9 normales.

Ante el resultado anatomopatológico se indicó tratamiento quirúrgico. Los hallazgos fueron: múltiples adherencias intestinales firmes que imposibilitaban prácticamente la visualización del útero. Se realizó

histerectomía total simple, no pudiendo completar la anexectomía por la dificultad del campo quirúrgico. El resultado de la anatomía patológica definitiva fue tumor mülleriano mixto maligno; adenocarcinoma seroso papilar asociado a sarcoma con predominio de rhabdomiosarcoma. Estadio IB. (Figura 1).

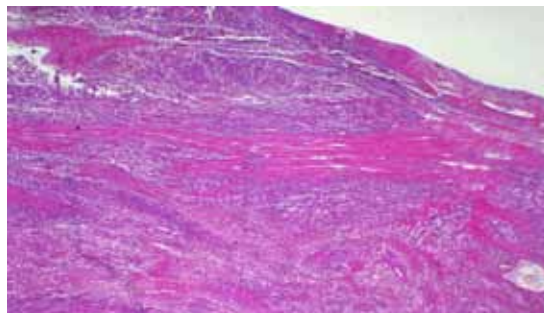


Figura 1. Tumor mülleriano mixto. El tumor atraviesa todas las capas y llega a la serosa (Caso 1).

En sesión oncológica se decidió complementar el tratamiento quirúrgico con quimioterapia y radioterapia que la paciente rechazó. A los 3 meses de la intervención precisó ingreso por dolor musculoesquelético generalizado, dolor en hipocondrio derecho, malestar y vómitos. En el TAC tóraco-abdominal se evidenciaron metástasis pulmonares, hepáticas y ganglionares. La paciente continuó con cuidados paliativos, falleciendo 4 meses después.

### Caso 2.

Paciente de 74 años que ingresó por cuadro de sangrado vaginal asociado a tumoración de posible origen cervical. La paciente era nuligesta. Como antecedente de interés presentó un adenocarcinoma rectal hace 14 años tratado con cirugía (amputación abdominoperineal), seguido de radioterapia y quimioterapia adyuvantes. Se realizó biopsia de la tumoración cervical que revela tumor mülleriano mixto. Completamos el estudio con la realización de:

1. *RMN*. Útero en anteversión de 75x50x60mm, endometrio centrado de 2 mm de espesor. Masas de posible dependencia cervical de 70x40x55 mm, de señal heterogénea, lobulada y de aspecto encapsulado que se extiende hacia el istmo y que protruye hacia el tercio superior de vagina. No se observa afectación parametrial. Sin imágenes de patología en áreas anexiales. Sin afectación vesical. No se aprecian imágenes de adenopatías patológicas en el área explorada. No se aprecia líquido libre peritoneal.

2. *Mamografía*: normal.

3. *Marcadores tumorales*: CEA, CA 125 y CA 19,9 normales.

Se decidió tratamiento quirúrgico. Durante la cirugía se evidenció la existencia de gran cantidad de adherencias intestinales precisando la colaboración del Servicio de cirugía para la realización de adherenciólisis parcial, lo que nos permitió acceder al aparato genital, practicando histerectomía total simple sin lograr identificar los anejos durante la intervención. La anatomía patológica muestra adenocarcinoma mülleriano del endometrio tipo polipoide, con sobrecrecimiento del componente sarcomatoso de tipo heterólogo rabiomioblástico (Figuras 2-3), condroblástico (Figura 4), fusocelular y muy focalmente lipomatoso, que infiltra las primeras capas del miometrio, sin afectar estructuras vasculares ni infiltración del cérvix. Estudio inmunohistoquímico: EMA: positiva focal; Desmina: negativa; Actina de músculo liso: positiva focal; KI-67: positiva 30%; Vimentina positiva.

La evolución de la paciente fue tórpida, presentando dos cuadros consecutivos de peritonitis fecaloidea que se intentó reparar de forma primaria, que precisó de resección total de íleon con colocación de yeyunostomía de alimentación, por lo que se desestimó la quimioterapia. Actualmente, a los 14 meses de la cirugía, sigue en cuidados paliativos.

### Caso 3.

Paciente de 72 años diagnosticada 30 años antes de carcinoma de cérvix tratado exclusivamente con radioterapia, con seguimiento normal hasta el año 2009. En noviembre de 2009 fue intervenida por una neoplasia maligna de colón transversal practicándose hemicolectomía izquierda. La paciente fue remitida por el hallazgo de una masa a nivel vaginal en una revisión rutinaria.

Se realizaron pruebas complementarias:

1. *TAC abdomino-pélvico*. Vías biliares de calibre normal. Páncreas, bazo, suprarrenales, riñones normales. Vejiga sin lesiones parietales. Masa en región pélvica central de 90x65x67 mm de densidad heterogénea que podría corresponder a útero aumentado de tamaño. No se observan adenopatías de tamaño patológico.

2. *RMN pélvica*. Masa retrovesical central que parece depender del cuerpo uterino de 8x9x7 cm, bien delimitada y heterogénea con zonas líquidas y amplias zonas sólidas captantes.

3. *Ecografía*. Masa dependiente de útero que presenta vascularización con índices de resistencia bajos, sugestivos de malignidad.

4. RX tórax y mamografía normal.

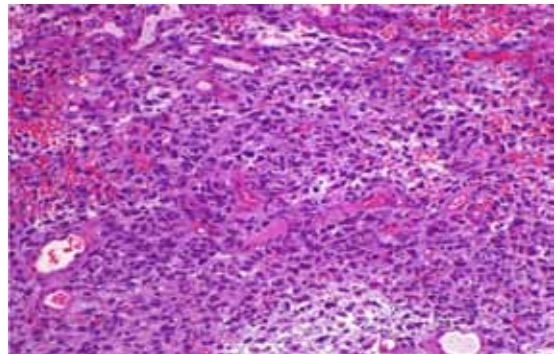


Figura 2. Componente rabiomioblástico. Células inmaduras de estirpe muscular (Caso 2).

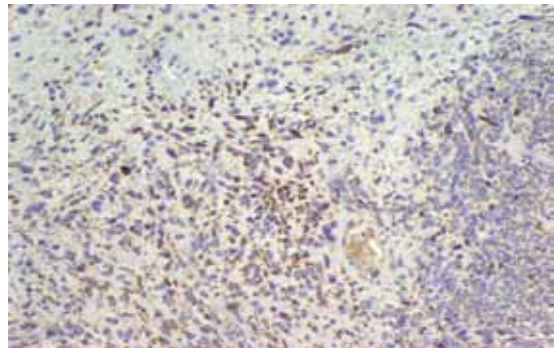


Figura 3. El componente rabiomioblástico expresa Miosina d1 un marcador de fibra muscular esquelética (Caso 2).

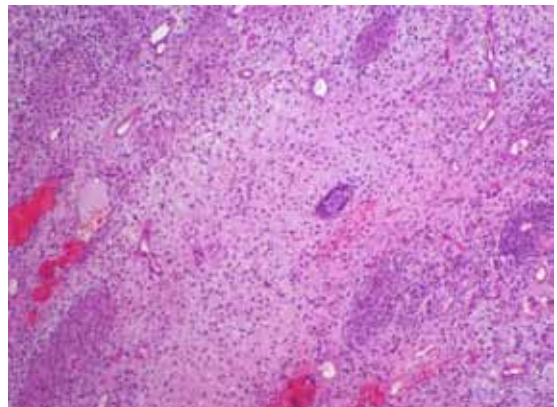


Figura 4. Componente condromixoide del tumor, caracterizado por un estroma laxo mixoide (Caso 2).



5. *Marcadores tumorales*: CEA, CA 125 y CA 19,9 normales.

6. *Citología cervico-vaginal*: Normal.

Se indicó tratamiento quirúrgico practicando histerectomía total con anexectomía bilateral. En el protocolo quirúrgico se describe el hallazgo de múltiples adherencias de asas intestinales a peritoneo parietal y anejos. El resultado anatomopatológico fue: tumor mülleriano mixto maligno (carcinosarcoma) con componente epitelial tipo carcinoma adenoescamoso G2 (Figura 5) y componente sarcomatoso de tipo fibroblástico (Figura 6) con áreas mixoides que invade menos del 50% del miometrio (Figura 7), sin signos de invasión vascular. El estudio inmunohistoquímico fue: RE negativo en ambos componentes; Vimentina (Figura 8) y CD10: positivas en ambos; EMA: positiva en componente epitelial; Actina de músculo liso: positiva en componente sarcomatoso; KI 67 positiva 40%. Clasificación pT1a, pNX, pMX.

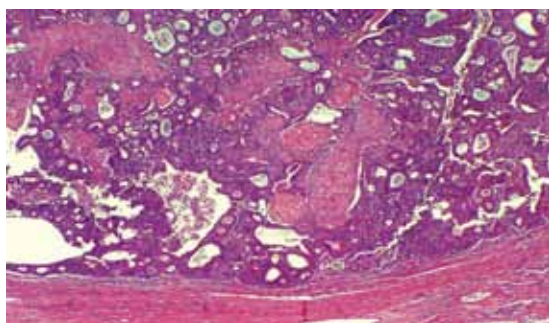


Figura 5. Componente adenoescamoso del tumor (Caso 3).

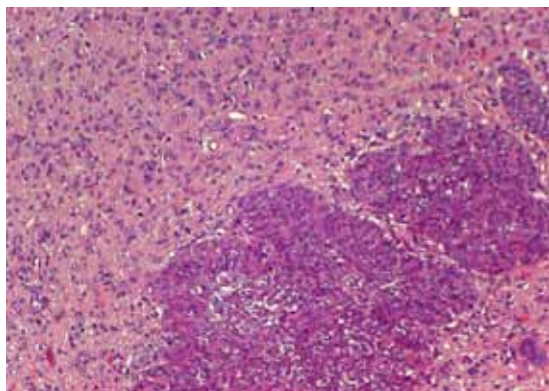


Figura 6. Componente sarcomatoso del tumor (Caso 3).

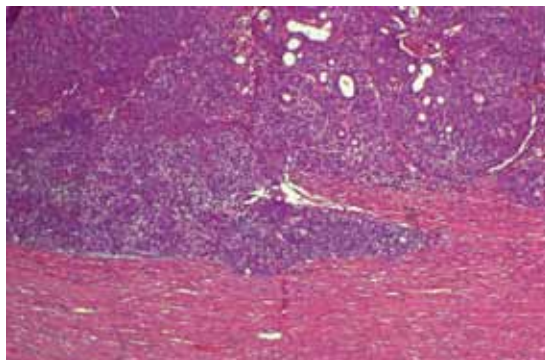


Figura 7. Invasión miometrial del tumor inferior al 50% (Caso 3).

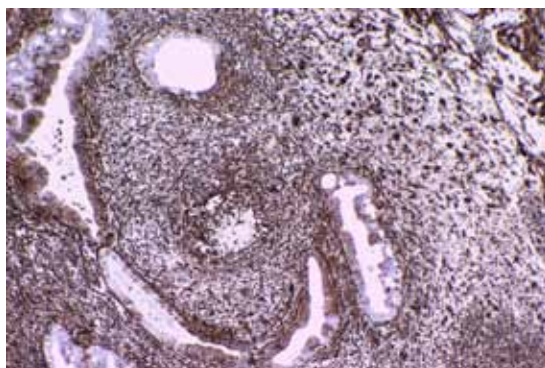


Figura 8. La Vimentina es un marcador de los tejidos mesenquimales, se expresa más intensamente en el componente sarcomatoso (Caso 3).

En sesión oncológica se decidió complementar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Se administraron 6 ciclos de Carboplatino y Taxol con buena tolerancia y al año de la intervención la paciente continua con controles periódicos en los que no se detecta presencia de enfermedad y con marcadores tumorales normales.

## DISCUSIÓN

Los tumores müllerianos mixtos malignos son tumores muy agresivos de baja incidencia (1) que suelen presentarse en pacientes con una edad media entre 61 y 69 años aunque en la literatura hay casos descritos entre los 12 y los 93 años (2). El síntoma más frecuente es el sangrado genital (4) que puede deberse a la presencia de cambios tróficos en el tumor con la aparición de necrosis y

hemorragia, dato que concuerda con nuestras observaciones, ya que en dos de las tres pacientes el sangrado genital fue el motivo de consulta. También es frecuente que el tumor se extienda más allá de su lugar de origen, protruyendo en ocasiones a través del orificio cervical externo bien en forma de pólipo (5) o como una gran masa que reemplaza completamente el cuello uterino. Dos de nuestras tres pacientes presentaron en el momento del diagnóstico tumoraciones cervicales, que nos obligaron a realizar un diagnóstico diferencial con carcinomas de cérvix.

Existe controversia acerca de la histogénesis de este tipo de tumores. Han sido propuestas algunas teorías como la de "colisión", la de "combinación", la de "composición" y la del "carcinoma metaplásico" (6). La teoría de "colisión" postula que hay un origen bifásico con dos proliferaciones neoplásicas sincrónicas, separadas, que luego se fusionan formando un solo tumor. La teoría de "combinación" sugiere que los componentes epitelial y sarcomatoso comparten un mismo origen. La teoría de "composición" plantea un origen monoclonal y que el componente mesenquimal es producto de un fenómeno de metaplasia del tejido carcinomatoso y por último, la "teoría del carcinoma metaplásico", postula un origen en común con metaplasia de ambos componentes resultando en una diferenciación neoplásica divergente (7).

De los componentes de este tipo de tumores, el carcinomatoso suele estar muy poco diferenciado y en el componente sarcomatoso pueden existir elementos homólogos o heterólogos; estos últimos (8) pueden contener uno o más de los siguientes elementos en orden de frecuencia: rhabdomyosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma y liposarcoma. Las técnicas inmunohistoquímicas ayudan a la caracterización de estos tumores ya que las células tumorales suelen presentar inclusiones con tinción positiva para vimentina, queratina, mioglobina o el antígeno de membrana epitelial. La inmunohistoquímica (9) revela que los marcadores epiteliales y la vimentina son más difusos e intensos en los componentes carcinomatosos y sarcomatosos respectivamente, aunque la coexpresión de los dos tipos de marcadores puede estar presente.

La irradiación pélvica previa, como en el caso de nuestras tres pacientes, puede tener efectos carcinogénicos y es un precursor reconocido de los tumores müllerianos del endometrio. Los primeros autores que estudiaron con detalle esta asociación fueron Norris y Taylor en 1965 (10), observaron que en el 30% de los pacientes con tumores müllerianos heterólogos malignos mixtos y el 13% de aquellos con tumores homólogos que estudiaron, pre-

sentaban este antecedente, aunque generalmente por enfermedades benignas. Los tumores aparecidos tras irradiación pélvica por un proceso maligno suelen ser más agresivos y presentarse en estadios más avanzados, que los que acontecen tras irradiación por un proceso pélvico benigno (11). La posibilidad de aparición de un carcinosarcoma endometrial como complicación de un tratamiento radioterápico previo debería tenerse en cuenta en este grupo de pacientes, realizando el estudio histológico de cualquier lesión polipoide uterina que pueda detectarse en las mismas.

El periodo de latencia entre la irradiación y la aparición del tumor es variable, la media suele ser de 15 años pero se han descrito casos con tumoraciones al año de la radioterapia (12); en nuestras pacientes la media de años transcurridos entre la irradiación y la aparición de los tumores fue de 17,3 años. Los sarcomas uterinos pos irradiación ocurren generalmente en grupos etarios más jóvenes que en los descritos en nuestro artículo, en las que la media de edad fue de 75,6 años, y se extienden de forma más precoz a la pelvis que los tumores no irradiados.

La evolución de estos tumores suele ser desfavorable a pesar de ser diagnosticados y tratados en fases precoces, ya que tienen una mayor tendencia a la diseminación linfática precoz y a la recurrencia pélvica o abdominal que otras neoplasias de endometrio. La edad, el tipo histológico y los tratamientos adyuvantes no parecen influir en la recurrencia y supervivencia (13), por el contrario, el grado histológico y el estadio son los factores pronósticos más importantes.

La supervivencia media a los 5 años oscila entre el 25 y el 40% en la mayoría de las series (14,15). Son predictores importantes de enfermedad metastásica en el momento de la cirugía inicial la ubicación a nivel del istmo o cervical, la invasión del espacio vascular linfático, histología de células serosas y claras y los carcinomas de grado 2 o 3. Estos factores, junto con la afectación anexial, la presencia de metástasis ganglionares, el tamaño tumoral, la citología peritoneal positiva y la profundidad de la invasión miometrial, se correlacionan con los intervalos libres de progresión. Existe controversia en la literatura acerca de si el pronóstico de las pacientes con antecedentes de irradiación pélvica es peor que el de las que no presentaron este antecedente (12).

El tratamiento de estos tumores es fundamentalmente quirúrgico, dependiendo el tipo de intervención del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la irradiación previa de la pelvis en muchas ocasiones

se asocia con la existencia de cuadros adherenciales severos que hacen que sea un hecho frecuente no poder realizar la cirugía adecuada a cada caso, de hecho en dos de nuestras pacientes no fue posible realizar una cirugía óptima.

El papel de la radioterapia es controvertido ya que aunque para la mayoría de los autores se asocia a una disminución de las recurrencias pélvicas sin influencia en la supervivencia global, otros no encuentran beneficios ni en cuanto al control local ni a la supervivencia libre de enfermedad (17). La Organización Europea de Estudio y Tratamiento del Cáncer (EORTC) (18), publicó un estudio prospectivo en el que valora la eficacia de la radioterapia en estadios iniciales de la enfermedad, los resultados muestran que en estas pacientes la radioterapia sólo fue beneficiosa en el control local de la enfermedad, pero no en la supervivencia global. Con respecto a la braquiterapia, parece que también puede ser útil para disminuir las recurrencias vaginales (19). Existe escasa evidencia, en relación con el agente quimioterápico de elección en estas pacientes. Tanto la ifosfamida en monoterapia, como la combinación de cisplatino, ifosfamida y mesna han demostrado buena tolerancia y aumento en la supervivencia global y libre de enfermedad en estudios sin grupo control. Hay grupos que presentan buenos resultados con cisplatino, doxorubicina y paclitaxel (TAP), asociados al factor de crecimiento hematopoyético (G-CSF), mientras que otros consideran de elección el cisplatino y doxorubicina (20,21) En nuestro caso la única paciente que recibió quimioterapia fue tratada con 6 ciclos de carboplatino y taxol durante 6 ciclos con buena tolerancia y sin evidencia de patología al año de la intervención.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, La face B. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol* 1997;67:70-5
- Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Yoon JH, Kim JH, Kim BG, *et al*. Uterine leiomyosarcoma: 14 year two-center experience of 31 cases. *Cancer Res Treat* 2009;41:24-8.
- Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:684-7.
- Clement PB, Scully RE. Tumors with mixed epithelial and mesenchymal elements. In: Clement PB, Young RH (eds), *Tumors and tumor like lesions of the uterine corpus and cervix*, Churchill Livingstone, New York 1993;329-70.
- Shi Y, Liu Z, Peng Z, Liu H, Yang K, Yao X. The diagnosis and treatment of Mullerian adenosarcoma of the uterus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:596-600.
- Grayson W, Taylor LF, Cooper K. Carcinosarcoma of the uterine cervix: a report of eight cases with immunohistochemical analysis and evaluation of human papillomavirus status. *Am J Surg Pathol* 2001;25:338-47.
- McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:687-90.
- Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female 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;19:666-74.
- Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An Immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus. *Am J Surg Pathol* 2002;26:403-12.
- Norris HJ, Taylor HB. Postirradiation sarcomas of the uterus. *Obstet Gynecol* 1965;26:689-94.
- Cimbras JM, Fernández C, Lamoca A, Maíllo C, Santos J. Tumor mülleriano mixto maligno de endométrio com componente rabiomiosarcoma. *Clin Invest Gin Obstet* 2003;30:141-3.
- Doss LL, Llorens AS, Henriquez EM. Carcinosarcoma of the uterus: a 40 year experience from the state of Missouri. *Gynecol Oncol* 1984;18:43-53.
- Knocke TH, Weitman HD, Kucera H, Kolbl H, Pokraic B, Pöter R. Results of primary and adjuvant radiotherapy in the treatment of mixed Müllerian tumors of the corpus uteri. *Gynecol Oncol* 1999;73:389-95.
- Temkin SM, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:215-19.
- Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, *et al*. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88:1425-31.
- Carreras R, Fernández I, Fusté P, Castellanos E, Alameda F. Tumor mulleriano mixto maligno. *Clínica, diagnóstico y tratamiento*. *Prog Obstet Ginecol* 1997;40:207-14.
- Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, *et al*. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993;71(4 Suppl):1702-9.
- Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scafione G, Poveda A, Pecorelli S, *et al*. Phase III randomised 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 Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808-18.
- Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schultz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, *et al*. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375:816-23.

- 
20. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96:630-4.
21. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786-96.
-