

Casos Clínicos

TUMORES MÜLLERIANOS MIXTOS DE CUELLO UTERINO

Enrique Siebald C. ¹, Oscar Puga S. ¹, Patricio Madrid S. ²

¹ Unidad de Oncología Ginecológica, Servicio de Obstetricia y Ginecología, ² Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Dr Sótero del Río.

RESUMEN

Objetivo: Presentar 3 casos clínicos de tumores müllerianos mixtos de cuello uterino más revisión de la literatura. **Método:** Análisis retrospectivo de fichas clínicas desde noviembre de 1997 hasta enero de 2005 y revisión de las placas histológicas. **Resultados:** El rango de edad de las pacientes fue de 36 a 56 años (promedio: 48,3 años). El principal motivo de consulta fue la genitorragia. Al examen clínico presentaban un cuello uterino tumoral de gran volumen (5 a 7 cm). En dos pacientes se identificó un carcinosarcoma, en la otra paciente se diagnosticó un adenosarcoma. Al momento del diagnóstico no presentaban enfermedad extrapelviana evidente. Se realizó histerectomía radical y radioterapia pelviana más braquiterapia postoperatoria en todas ellas. Dos pacientes fallecen con enfermedad extrapelviana a los 11 y 20 meses de seguimiento. La otra paciente está libre de enfermedad a los 48 meses de seguimiento. **Conclusión:** Los tumores müllerianos mixtos de cuello uterino son raros, de mal pronóstico cuyo tratamiento principal es la cirugía radical con radioterapia adyuvante en caso de enfermedad localmente avanzada. En casos confinados al cuello uterino se puede lograr una mayor sobrevida libre de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *Cuello uterino, tumor mülleriano mixto de cuello uterino*

SUMMARY

Objective: 3 clinical cases of mixed müllerian tumors of uterine cervix and a literature review are presented. **Method:** Retrospective analysis of clinical charts and pathological reports between november 1997 and january 2005. **Results:** Patients' ages ranged from 36 to 56 years (mean: 48,3 years). Abnormal vaginal bleeding was the most common presenting symptom. Pelvic examination revealed a large cervical mass (5 to 7 cm) in all cases. Two patients presented a carcinosarcoma, the other one an adenosarcoma tumor. At the initial diagnosis there were not evidence of extrapelvic disease. Radical hysterectomy and external beam radiation therapy and brachytherapy was performed in all cases. Two patients died with extrapelvic metastases at 11 and 20 months of follow-up. The other one remains without evidence of recurrence 48 months after her treatment. **Conclusion:** Cervical mixed müllerian tumors are rare and poor prognosis neoplasms, radical surgery and adjuvant radiation therapy for local bulky disease are the optimal therapy. Long-term survival is possible in cervix confined early stage disease.

KEY WORDS: *Uterine cervix, cervical mixed müllerian tumors*

INTRODUCCIÓN

Los tumores müllerianos mixtos uterinos son neoplasias que presentan un componente epitelial y estromal. Derivan de los conductos paramesonéfricos o de Müller. Durante el período embrionario estos conductos dan origen al endometrio (epitelio mülleriano), al miometrio y serosa uterina (mesénquima mülleriano).

El grupo de los tumores müllerianos mixtos uterinos está compuesto por el carcinosarcoma, el adenosarcoma, el adenofibroma, el adenomioma y el adenomioma atípico polipoideo. El espectro abarca desde tumores con ambos componentes epitelial y estromal benignos (adenofibroma), un solo componente maligno (adenosarcoma) y los dos componentes malignos (carcinosarcoma o tumor mülleriano mixto maligno). El componente sarcomatoso, cuando está presente, puede presentar elementos homólogos (fibrosarcoma, leiomiomasarcoma) o heterólogos (cartílago, tejido muscular estriado, etc.) (1).

El objetivo de esta comunicación es presentar 3 casos de tumores müllerianos mixtos de cuello uterino, manejados en la Unidad de Oncología Ginecológica del Complejo Asistencial Dr Sótero del Río y una revisión bibliográfica del tema.

PACIENTES Y MÉTODO

Revisión de informes de biopsias archivados en el Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Asistencial Dr Sótero del Río, desde 1990 hasta 2005. Se identifican 3 casos de tumor mülleriano mixto de cuello uterino. Se analiza la historia clínica de cada una de las pacientes y se revisa nue-

vamente las biopsias por un mismo patólogo. Los antecedentes clínicos, histológicos, estadios, tratamiento, seguimiento y sobrevida, se resumen en Tabla I.

RESULTADOS

Caso clínico 1

Paciente de 53 años, multípara de 3, PAP negativo en 1996. Ingresa a la Unidad de Oncología Ginecológica en noviembre de 1997, con historia de 2 meses de metrorragia y leucorrea de mal olor. Al examen destaca genitorragia escasa, tumor cervical exofítico de 5 cm de diámetro, fónix vaginales libres y ambos parametrios libres. Se efectúa biopsia que informa tumor maligno indiferenciado fusocelular, de aspecto sarcomatoso sin poder descartar carcinoma escamoso poco diferenciado. Se etapifica como cáncer cervicouterino estadio IB2. TAC de abdomen y pelvis, y la radiografía de tórax son informadas como normales. Se realiza histerectomía radical más anexectomía bilateral y linfadenectomía pelviana.

El informe de anatomía patológica de la pieza quirúrgica revela un carcinosarcoma del cuello uterino sin componente heterólogo en las placas examinadas, no precisa tamaño, con infiltración hasta el tercio externo del estroma cervical, sin permeaciones vasculares, ni compromiso ganglionar (Figura 1). La inmunohistoquímica es positiva para citoqueratinas AE1, AE3, vimentina, actina y negativo para desmina.

La paciente es derivada a radioterapia recibiendo 5040 cGy más braquiterapia que finaliza

Tabla I
RESUMEN DE LOS ANTECEDENTES CLÍNICOS, ESTADIOS, TRATAMIENTO, HISTOLOGÍA, SEGUIMIENTO Y SOBREVIDA DE LAS PACIENTES

Caso	Edad	Etapa	Tratamiento	Histología	Seguimiento	Status
1	53	IB2	HTR+SOB+LPB+RDT	Carcinosarcoma homólogo	48 meses	SEE
2	36	IB2	HTR+SOB+LPA+RDT	Adenosarcoma	11 meses	Fallece
3	56	IIB	HTR+SOB+LPB+RDT	Carcinosarcoma heterólogo	20 meses	Fallece

HTR: histerectomía radical. SOB: salpingooforectomía bilateral. LPB: linfadenectomía pelviana bilateral. RDT: radioterapia. LPA: linfadenectomía paraaórtica. SEE: sin evidencia de enfermedad.

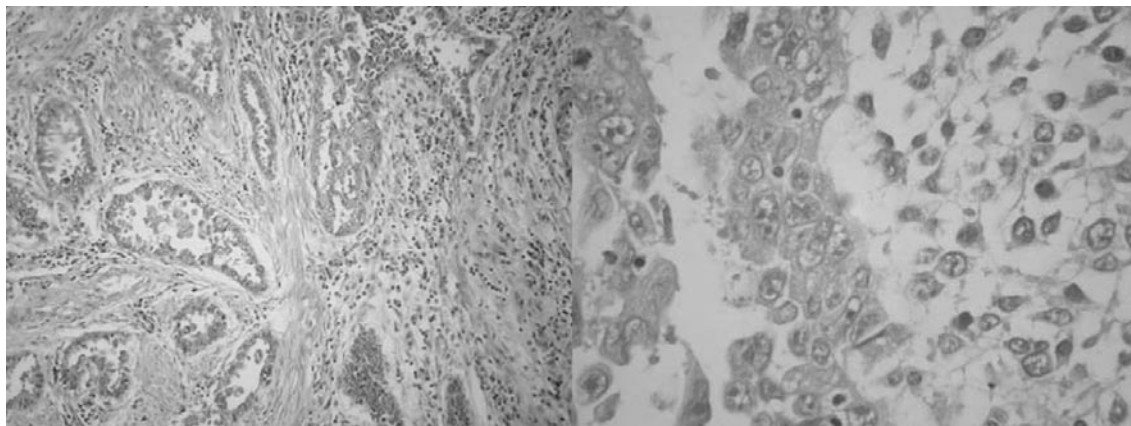


Figura 1. Caso 1: Estructuras glandulares irregulares, ramificadas, carcinomatosas revestidas por células hiper cromáticas, pleomórficas en estroma fusocelular hiper cromático atípico. A mayor aumento, el componente carcinomatoso y sarcomatoso con algunas mitosis en el epitelio y el pleomorfismo en el estroma.

en agosto de 1998. En octubre 2001 abandona los controles sin evidencia de enfermedad hasta esa fecha. Actualmente viva.

Caso clínico 2

Paciente de 36 años, multípara de 3. Usuaria de DIU, PAP negativo en abril de 2003. Consulta en julio de 2003 por metrorragia de 15 días de evolución en otro Hospital. Ecografía transvaginal muestra imagen sugerente de mioma submucoso cercano al orificio cervical interno. Al examen se observa mioma en expulsión de 3 cm. Se retira por torsión persistiendo con metrorragia. Se realiza legrado terapéutico 30 días después. Biopsia informa adenosarcoma. Se solicita estudio de diseminación que es negativo y se derivada al Complejo Asistencial Dr Sótero del Río. Ingresa a la Unidad de Oncología Ginecológica en septiembre de 2003. Se constata tumor exofítico de 7 cm, necrótico. Cuerpo difícil de evaluar, aumentado de tamaño. Parametrios normales. Se etapifica como IB2. Días después de su ingreso se realiza histerectomía radical, con anexectomía bilateral y linfadenectomía paraórtica. No se evidencia clínicamente presencia de enfermedad extrauterina. Evoluciona con retención urinaria que requiere uso de sonda Foley por 21 días. La anatomía patológica describe adenosarcoma de cuello uterino, de 5,5 por 3,5 cm, con compromiso superficial en fracciones de milímetros del estroma cervical, sin permeación vascular, ni compromiso ganglionar (Figura 2).

La paciente es derivada a radioterapia pelviana

recibiendo 4600 cGy más braquiterapia que finaliza en febrero de 2004. Tres meses después se detecta recidiva tumoral retroperitoneal de 20 cm. Fallece en agosto de 2004.

Caso clínico 3

Paciente de 56 años, multípara de 3, hipertensa crónica, portadora de diabetes mellitus 2. PAP negativo 2 años antes. Ingresa a la Unidad de Oncología Ginecológica en enero de 2005, con historia de genitorragia progresiva de aproximadamente 4 meses de evolución. Al examen se aprecia cuello expandido de 6 cm. Útero aumentado de tamaño de aproximadamente 15 a 20 cm, parametrios impresionan comprometidos bilateralmente. Se etapifica como estadio IIB. Biopsia por mascada informa sarcoma mixto mülleriano heterólogo. Cistoscopia y rectoscopia normales. TAC de abdomen y pelvis y radiografía de tórax son informadas como normales. Se realizó histerectomía radical, tipo III, anexectomía bilateral y linfadenectomía pelviana bilateral en febrero de 2005. El informe de anatomía patológica revela carcinosarcoma del cuello uterino, con componente heterólogo (rabdomyosarcoma), de 8 cm, con nivel de infiltración hasta tercio externo del estroma cervical, sin permeaciones vasculares, ni compromiso ganglionar (Figura 3).

La paciente es derivada a radioterapia pelviana recibiendo 4500 cGy más braquiterapia. En marzo de 2006 se pesquiza metástasis pulmonares. Fallece en octubre de 2006, 20 meses después del diagnóstico.

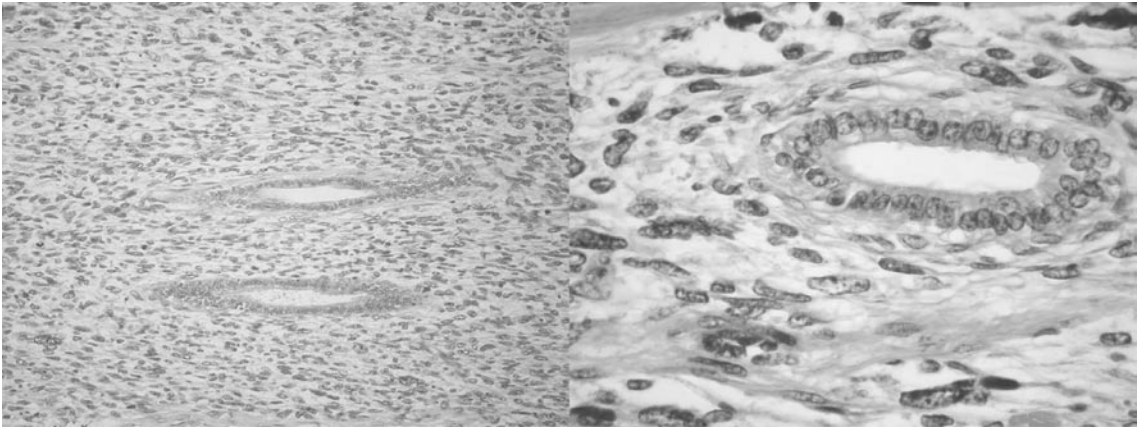


Figura 2. Caso 2: Algunas estructuras glandulares sin atipias en un estroma sarcomatoso abundante, fusocelular hiper Cromático, denso, con células gigantes tumorales. A mayor aumento glándulas sin atipias y estroma sarcomatoso.

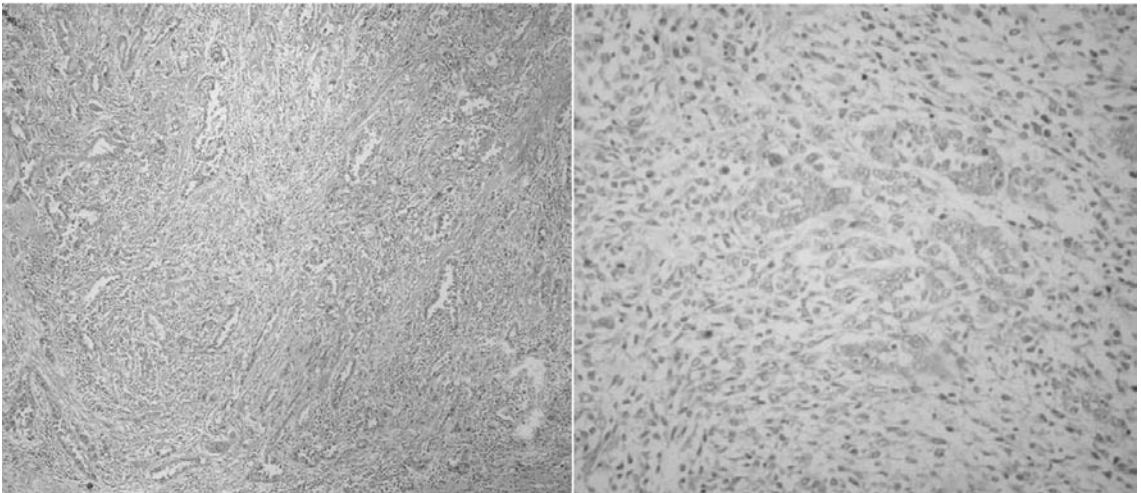


Figura 3. Caso 3: Imagen a bajo aumento en el cual se reconocen estructuras glandulares atípicas en un estroma celular denso. A mayor aumento estructuras glandulares carcinomatosas revestidas de células hiper Cromáticas pleomórficas en estroma sarcomatoso fusocelular.

DISCUSIÓN

Los tumores müllerianos mixtos malignos (TMMM) de cuello uterino conforman, junto con el neuroendocrino, adenoescamoso, linfoma, melanoma, los sarcomas puros (leiomiomasarcoma), etc., el grupo de tumores cervicouterinos de rara ocurrencia. El primer caso de carcinosarcoma de cuello uterino es reportado por Ferreira en 1951 (2). Esta localización corresponde a menos del 3% de los tumores mixtos müllerianos malignos que se presentan en el útero (3). En nuestra experiencia, la frecuencia es mayor,

correspondiendo a un 6% de los sarcomas uterinos (3/52) (4).

El adenosarcoma mülleriano es una variante de los tumores müllerianos mixtos del útero, compuesto por un componente epitelial benigno y un componente estromal maligno. Su ubicación en el cuello uterino es extremadamente infrecuente y es descrito por primera vez por Roth y cols en 1976 (5).

Existe controversia acerca de la histogénesis de los tumores müllerianos mixtos malignos del tracto genital femenino; han sido propuestas algunas

teorías como la de "colisión", la de "combinación" y la de "composición". 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 mesenquimático es producto de un fenómeno de metaplasia del tejido carcinomatoso. Por último, una cuarta teoría, la "teoría del carcinoma metaplásico", postula un origen en común con metaplasia de ambos componentes resultando en una diferenciación neoplásica divergente. Esta última teoría ha ganado mayor aceptación dados los resultados de algunos estudios inmunofenotípicos (6).

El componente carcinomatoso es usualmente pobremente diferenciado. El componente sarcomatoso puede contener elementos homólogos o heterólogos los que pueden contener uno o más de los siguientes elementos, en orden de frecuencia: rabdomiosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma y liposarcoma. Estudios inmunohistoquímicos revelan 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 inmunorreactividad para una variedad de marcadores de tejido muscular tales como actina, desmina, miosina y mioglobina puede observarse en células sarcomatosas (3,7,8,9).

El rango de edad de los casos reportados es amplio, desde los 23 a los 93 años, donde el 75% es mayor de 50 años (3,10,11). El promedio de edad en nuestra experiencia fue de 48,3 años (rango: 36-56 años).

La exposición a radioterapia ha sido mencionada en la literatura como factor de riesgo; en nuestra experiencia no está presente este antecedente (12). Fotiou y cols reportan 2 casos de tumores müllerianos mixtos relacionados al uso de tamoxifeno (13). Ha sido también reportado el uso de quimioterapia como factor de riesgo en la ocurrencia de carcinosarcoma en mujeres jóvenes (14). La infección por HPV, en particular el tipo 16, parece estar relacionado al carcinosarcoma cervicouterino. Grayson y cols identifican la presencia de HPV mediante PCR en una serie de ocho casos de carcinosarcomas de cuello uterino (10).

El síntoma reportado con mayor frecuencia es la genitorragia, esto debido probablemente a cambios tróficos en la masa tumoral lo que lleva a necrosis y hemorragia. El sangrado anormal fue el motivo de

consulta de nuestras pacientes. El tumor usualmente se extiende más allá del sitio original protruyendo por el orificio cervical externo en forma de pólipo, por lo que no es raro que se presente como pólipo cervical sintomático, que recidiva luego de su extirpación, o como una gran masa que reemplaza completamente el cuello uterino. Otro síntoma reportado es la distensión abdominal. Alteraciones citológicas cervicales han sido descritas (3,7), sin embargo, en nuestra serie las tres pacientes tenían PAP negativo.

En la evaluación histopatológica de los tumores mixtos müllerianos malignos de cuello uterino, la extensión cervical desde el cuerpo uterino debe ser excluida. La mayoría de los TMMM de cuello uterino son indistinguibles al microscopio, de aquellos originados en el cuerpo uterino. El diagnóstico correcto depende principalmente de la localización dominante del tumor al examen clínico pelviano, estudio de imágenes, curetajes y en algunos casos de la pieza quirúrgica de la histerectomía (3).

El carcinosarcoma y el adenosarcoma de cuello y cuerpo uterino tienen mal pronóstico, debido a la resistencia que presentan a las terapias tradicionales. La incidencia de metástasis en el parametrio en carcinosarcomas de cuello uterino es significativamente mayor que en los tumores epiteliales (15). Los tumores con mayor prevalencia de elementos epiteliales en su estructura se diseminan con mayor facilidad por la vía linfática y aquellos con mayor predominio de tejido sarcomatoso lo harían por los vasos sanguíneos (16).

La sobrevida media a 2 años reportada para todas las etapas (I-IV) es de sólo 18 meses (17). Al parecer, la etapa al momento del diagnóstico podría influenciar en el pronóstico; se ha reportado sobrevida > 50% a 2 años, si el tumor era diagnosticado en etapa precoz (8). Algunos reportes señalan una mayor sobrevida en carcinosarcomas cervicouterinos homólogos al compararlos con aquellos heterólogos (18,19). Hay evidencia disponible, además, que el pronóstico de los TMMM de cuello uterino sería mejor que aquellos originados en el cuerpo uterino (3,7). En nuestro reporte, una paciente tiene más de 5 años libres de enfermedad, las otras dos fallecieron antes de los 2 años de seguimiento; una a los 11 meses del diagnóstico con carcinomatosis peritoneal y adenopatías retroperitoneales y la otra a los 20 meses con enfermedad metastásica pulmonar.

Dada la baja ocurrencia de este tipo de tumor, no hay evidencia de buena calidad que respalde una conducta específica de manejo. En los casos reportados, la cirugía es la principal modalidad de tratamiento. La resección local de adenosarcoma de

cuello uterino ha sido curativo en pocos casos (20) y podría ser una alternativa en pacientes jóvenes con tumores cervicales pediculados, sin invasión profunda del estroma cervical. La radioterapia con o sin quimioterapia ha sido recomendada en enfermedad localmente avanzada. En casos de enfermedad metastásica se propone el uso de quimioterapia paliativa cuyas drogas más usadas son el cisplatino, la doxorubicina, la ifosfamida y la ciclofosfamida. En nuestra experiencia, se decidió cirugía primaria, incluso ante una etapa IIB, dada la experiencia en sarcomas de cuerpo uterino en que la cirugía es el tratamiento principal por la baja sensibilidad de este tipo de tumores a la radioterapia y quimioterapia. Las pacientes fueron derivadas a radioterapia en el Instituto Nacional del Cáncer donde se acordaron las dosis y modalidades de tratamiento, con el fin de reducir el riesgo de recidiva locoregional.

CONCLUSIÓN

Los tumores müllerianos mixtos de cuello uterino son neoplasias de baja incidencia, de mal pronóstico, que plantean un importante desafío al equipo médico tratante. La baja sobrevida media reportada en la literatura estaría en estrecha relación con la etapa tumoral al momento del diagnóstico. El tratamiento debe ser multidisciplinario e individualizado. En etapas precoces se sugiere como tratamiento principal la cirugía, y la radioterapia adyuvante en enfermedad localmente avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mount S, Cooper K. Tumours with divergent müllerian differentiation of the uterine corpus. *Curr Diagnos Pathol* 2005;11:349-55.
2. Ferreira H. A case of mixed mesodermal tumor of the uterine cervix. *J Obstet Gyn Brit Emp* 1951;58: 446-450.
3. Clement PB, Zubovits JT, Young RH, Scully RE. Malignant müllerian mixed tumors of the uterine cervix, a report of nine cases of a neoplasm with morphology often different from its counterpart in the corpus. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17(3):211-22.
4. Puga O, et al. Sarcomas uterinos. Estudio clínico patológico de 52 casos. Libro de contribuciones del XXX Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología.
5. Roth LM, Pride GL, Sharma HM. Müllerian adenosarcoma of the uterine cervix with heterologous elements. A light and electron microscopic study. *Cancer* 1976;37:1725-36.
6. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 1998;29:82-7.
7. Abell MR, Ramírez JA. Sarcomas and carcinosarcomas of the uterine cervix. *Cancer* 1973;31:1176-92.
8. Farley J, Taylor R. Cervical carcinosarcoma occurring after subtotal hysterectomy, a case report. *Gynecol Oncol* 1997;67:322-4.
9. Kempson RL, Bari W. Uterine sarcomas. Classification, diagnosis and prognosis. *Hum Pathol* 1970;1:331-49.
10. Grayson W, Taylor L, 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(3):338-47.
11. Sharma N, Sorosky J, Bender D, Fletcher M, Sood A. Malignant mixed müllerian tumor (MMMT) of the cervix. *Gynecol Oncol* 2005;97:442-5.
12. Goldman L, Weidner N. Pure squamous cell carcinoma of the larynx with cervical nodal metastasis showing rhabdomyosarcomatous differentiation: clinical, pathologic, and immunohistochemical study of a unique example of divergent differentiation. *Am J Surg Pathol* 1993;17:415-21.
13. Fotiou S, Hatjieleftheriou G, Kyrousis G, et al. Long-term tamoxifen treatment: a possible aetiological factor in the development of uterine carcinosarcoma: two case-reports and review of literature. *Anticancer Res* 2000;20:2015-20
14. Bashour BN, Rancer K, Rance CP. Malignant mixed müllerian tumor of the cervix following cyclophosphamide therapy for nephritic syndrome. *J Pediatr* 1973;82(2):292-3.
15. Sato R, Jobo T. Histological analysis of parametrial metastasis in endometrial carcinoma. *Proceedings of 10th International Meetings of Gynecol Oncol* 1997;247-9.
16. Studzinski Z, Zajewski W. Mixed mesodermal tumor of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1077-8.
17. Major F, Blessing J, Silverberg S. Prognostic factors in early stage uterine sarcoma. *Cancer* 1993;71:1702-9.
18. Norris J, Taylor B. Mesenchymal tumor of the uterus: A clinical and pathologic study of 31 carcinosarcomas. *Cancer* 1966;19:1459-65.
19. Barwick W, LiVolsi A. Malignant mixed müllerian tumors of the uterus. *Am J Surg Pathol* 1979;3:125-35.
20. Clement PB, Scully RE. Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990;21:363-81.