

## Casos Clínicos

# Rabdomiosarcoma embrionario de cérvix uterino en mujer adulta

Patricia Rubio C.<sup>1</sup>, Alberto Lanzón L.<sup>1</sup>, Sandra Vicente A.<sup>2</sup>, Miguel Ángel Ruiz C.<sup>1</sup>

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

## RESUMEN

El rabdomiosarcoma (RMS) del tracto genital inferior es una patología maligna relativamente frecuente en la infancia aunque muy poco prevalente en la edad adulta. Tan solo suponen el 2-4% de todos los sarcomas de partes blandas. Se trata de una neoplasia derivada de células progenitoras de miocitos de músculo estriado en distinto grado de diferenciación. En un elevado número de casos, el cuadro se presenta como un pólipo endocervical de apariencia benigna, lo cual retrasa el diagnóstico. El correcto manejo del RMS de tracto genital es controvertido. Un esquema agresivo de tratamiento con cirugía, poliquimioterapia y radioterapia en pacientes seleccionadas, ha demostrado aumentar la supervivencia e incluso conseguir la curación en estadios precoces.

KEY WORDS: **Rabdomiosarcoma embrionario, cuello uterino, tracto genital, mujer adulta**

## SUMMARY

Rhabdomyosarcoma (RMS) of the lower genital tract is a common childhood malignancy but a rare tumor in female adults. It accounting for around 2-4% of soft-tissue sarcomas. It is a malignant neoplasm originating from myogenic progenitors cells that shows variable stages of skeletal muscle differentiation. In many cases, the tumor appears as a benign endocervical polyp and this delays the correct diagnosis. Optimal management of adult genital tract RMS is uncertain. Aggressive primary therapy with local excision, polichemotherapy and radiotherapy in selected patients may result in prolonged survival and cure in early stages.

KEY WORDS: **Embryonal rhabdomyosarcoma, uterine cervix, gynecologic tract, female adult**

## INTRODUCCIÓN

El rabdomiosarcoma (RMS) es una neoformación maligna derivada de células mesenquimales precursoras de los miocitos (1). Constituye el 6-8% de las neoplasias sólidas en la edad pediátrica, apareciendo como el tumor maligno de partes blandas más prevalente. Sin embargo, en la edad adulta, supone menos del 4% de los sarcomas, siendo

muy poco habitual la localización genital (2,3).

Según el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) la máxima incidencia del rabdomiosarcoma embrionario genital se registra en menores de catorce años, cuya ubicación típica es la vagina. La localización cervical, cuatro veces menos frecuente, es propia de adolescentes y adultas jóvenes, mientras que la corporal lo es de mujeres postmenopáusicas (2-4). Histológicamente los RMS se

clasifican en tres subgrupos: el embrionario, siendo este el de mejor pronóstico y más frecuente (58%), el alveolar y el pleomórfico o indiferenciado (5).

La falta de grandes series y estudios randomizados justifica la ausencia de consenso en el manejo de esta patología. Actualmente, se apuesta por la cirugía y la adyuvancia con quimioterapia (QT) combinada y radioterapia (RT) en pacientes seleccionadas, registrando un incremento evidente de la supervivencia. La variante histológica, el tamaño tumoral, la localización del tumor primario, la extensión en el momento del diagnóstico y la enfermedad residual tras el tratamiento, se reconocen como los principales factores pronósticos (4,5). En general, las lesiones vaginales tienen mejor perspectiva que las cervicales, con tasas de supervivencia del 96 y el 60% respectivamente (1,3).

El objetivo de esta comunicación es presentar el caso de un rhabdomyosarcoma embrionario mixto cervical en una paciente de 18 años, tratada con cirugía conservadora de función hormonal, poliquimioterapia prolongada y radioterapia pélvica con recidiva precoz a los 14 meses.

### Caso clínico

Mujer de 18 años que consulta por coitorragia que ha ido degenerando en sangrado genital irregular desde hace un año. A la exploración se objetiva una masa irregular, necrótica, muy friable y sangrante al roce, de 11-12 cm que ocupa la vagina y parece depender de cérvix. Parametrios aparentemente libres. En el tacto rectal se comprueba integridad de la mucosa y ausencia de rectorragia. Sin visceromegalias, adenopatías inguinales, axilares ni supraclaviculares palpables. En el estudio de extensión y planificación del tratamiento se incluye: *Análítica:* Hemograma con hematocrito de 30% y hemoglobina de 10 g/dl. Marcadores tumorales ( $\beta$ -HCG, AFP, CEA, Ca 12.5, Ca 19.9, Ca 72.4): negativos.

*Radiografía de tórax y TAC toracoabdominal:* Tórax libre de lesiones y adenopatías pélvicas derecha de 3 cm y pélvica izquierda de 2 cm.

*Resonancia Nuclear Magnética (Figuras 1 y 2):* Útero desplazado cranealmente, de 20 cm de eje longitudinal con cavidad endometrial retencionista. Masa sólida de 145x88x100 mm dependiente de cérvix, que ocupa vagina hasta introito y se extiende por canal endocervical hasta istmo anterior infiltrando 4-5 cm el espesor miometrial; posible afectación parametrial. Desplaza pero no infiltra órganos vecinos.

*Anatomía patológica:* Tumoración de 145 mm de eje máximo que contacta ampliamente con bordes

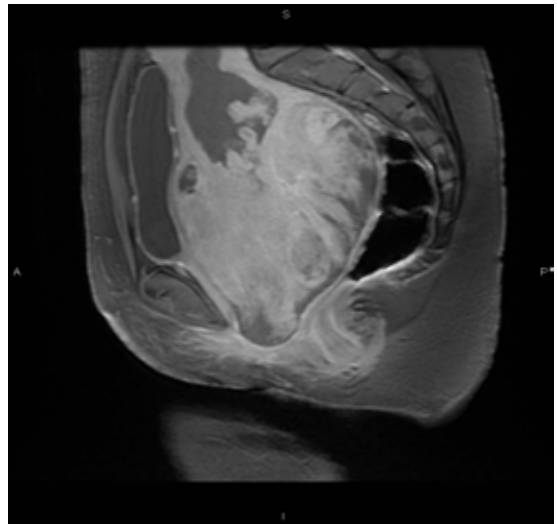


Figura 1. Imagen de RM corte longitudinal por plano medio de pelvis donde se objetiva útero retencionista desplazado por gran masa cervical.

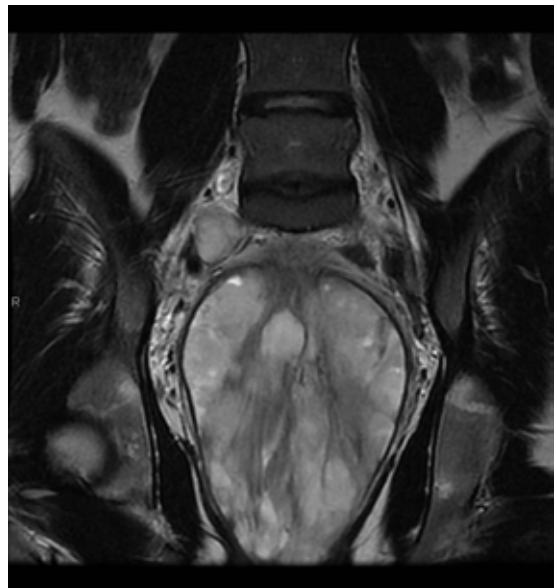


Figura 2. Imagen de RM corte coronal con masa cervical de 145x88x100 mm que infiltra tercio inferior uterino.

de resección (Figura 3). Rhabdomyosarcoma de cérvix uterino tipo embrionario con focos de tipo botrioide (Figura 4) y extensas áreas indiferenciadas (Figura 5) con islotes de cartilago inmaduro (Figura 6) y evidente infiltración linfocelular. Metástasis masiva en 5 de los 10 ganglios aislados en cadena

pélvica derecha (5/10) y en 5 de los 12 de cadena pélvica izquierda (5/12). Clasificación de IRSG (Intergrup Rhabdomyosarcoma Study Group): Grupo III (resección incompleta o biopsia con enfermedad macroscópica residual). El estudio inmunohistoquímico presenta reactividad positiva frente a myo-D1 y desmina (Figura 7 y 8). Negativo para AE1/AE3, EMA, CD10, S100 y CD99. Ki 67: 30%, cerb-b2 negativo, c-kit y p53 negativos.



Figura 3. Macroscopía de la pieza de histerectomía con tumoración cervical.

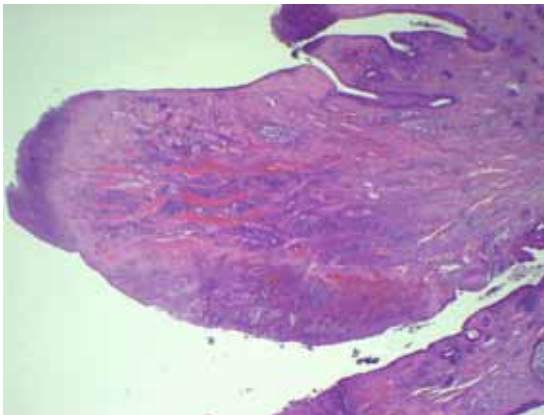


Figura 4. Visión panorámica de áreas de rhabdomyosarcoma botrioide.

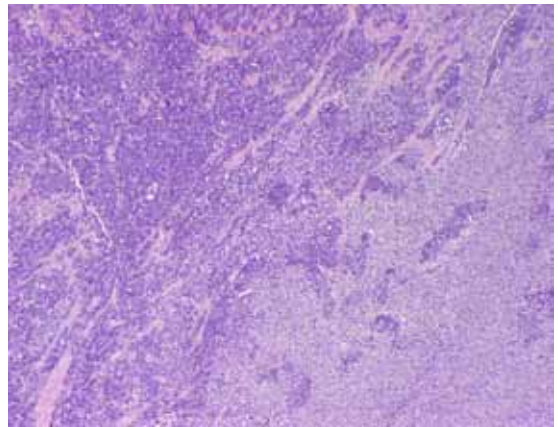


Figura 5. Corte de rhabdomyosarcoma embrionario indiferenciado.

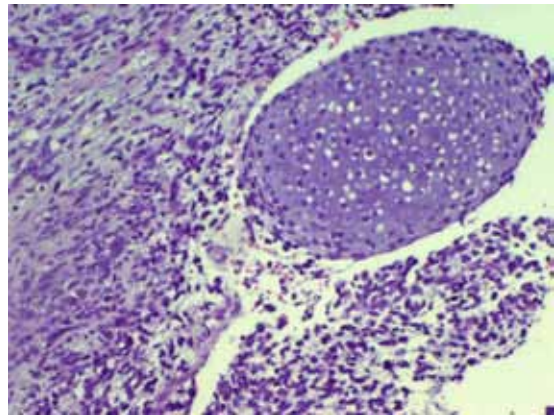


Figura 6. Corte en parafina de zonas de cartilago inmaduro.

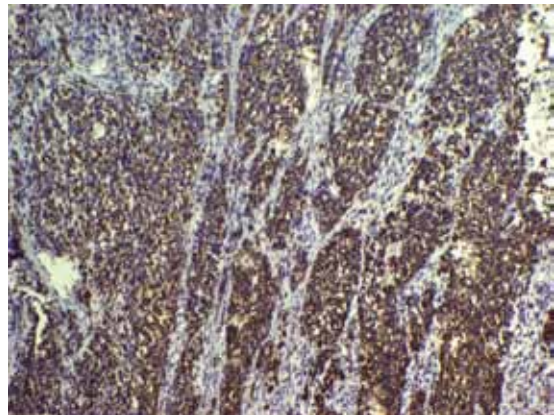


Figura 7. Inmunohistoquímica con desmina positiva.

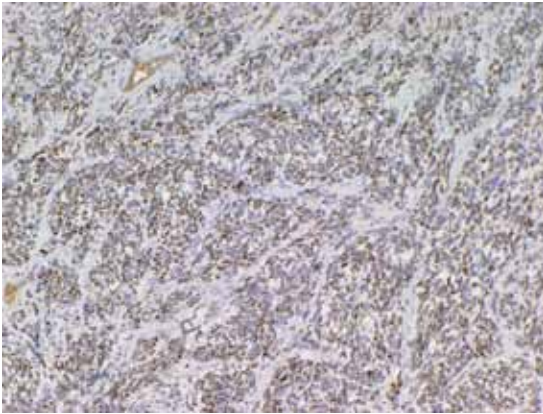


Figura 8. Inmunohistoquímica con Myo-D1 positivo

Tras la valoración del caso por el comité oncológico multidisciplinar se indica tratamiento quirúrgico inicial. Se realiza una histerectomía total simple más tumorectomía con resección de manguito vaginal de 3 cm, transposición ovárica y linfadenectomía pélvica bilateral. Queda enfermedad residual macroscópica de 2-3 cm, íntimamente adherida a vasos ilíacos derechos.

Se inicia QT de inducción con esquema IVA-Do (Ifosfamida-VCR-Actinomicina-Adriamicina) en cuatro ciclos cada tres semanas. Posteriormente recibe RT pélvica con acelerador lineal de electrones ONCOR 15MV, en una dosis total de 5040 cGy con fraccionamiento de 180/cGy/día, y QT concomitante con cuatro ciclos de IVA (Ifosfamida-VCR-Actinomicina). El PET-TAC a los 9 meses del diagnóstico informa de ausencia de enfermedad tumoral macroscópica activa. La paciente pasa a control trimestral.

En PET-TAC a los 13 meses se objetiva recidiva tumoral pélvica derecha de 34x32 mm. A la exploración a los 14 meses se aprecia masa voluminosa de consistencia blanda, que ocupa la pelvis hasta el ombligo. Se decide abordaje quirúrgico con objetivo de cito reducción (debulking) de recidiva tumoral y nuevo tratamiento adyuvante. Tras finalizar quimioterapia la paciente está en remisión completa con plan de seguimiento cada cuatro meses en las consultas de nuestro servicio.

## DISCUSIÓN

El RMS del tracto genital inferior es una neoplasia maligna denominada heteróloga, por asentar en localizaciones donde no existe músculo estriado (2,3). Se trata de un tumor de partes blandas relativamente frecuente durante la primera década de la

vida, cuya incidencia disminuye drásticamente con la edad hasta convertirse en una entidad rara entre los adultos (menos del 1%) (5).

Las series publicadas coinciden en que la localización típica del RMS genital en la infancia es la vagina, mientras que en la segunda y tercera décadas de la vida es el cérvix uterino. En este rango de edad es frecuente el retraso en el diagnóstico ya que la mayoría de los casos se presentan como sangrados genitales ocasionales, secundarios a pólipos endocervicales polilobulados, de apariencia benigna que, por tratarse de un tejido laxo y edematoso presenta escasa celularidad para el estudio anatomopatológico (6).

En consonancia con The Intergroup RMS Study Group (IRS) se definen tres subgrupos histológicos de RMS: el embrionario (58%), cuya variante más frecuente es la botrioide, el alveolar (20-25%) que incluye la variante sólida, y el pleomórfico o indiferenciado. La mayor parte de los estudios publicados en adultos recogen casos de RMS botrioideos, los cuales han demostrado un crecimiento más lento, mayor quimiosensibilidad y menor capacidad metastásica (7,8). La paciente que nos ocupa integra un reducido grupo de RMS mixtos de predominio embrionario botrioide, con extensas áreas de RMS indiferenciado que condiciona un mal pronóstico de la enfermedad.

Los RMS frecuentemente se asocian a alteraciones genéticas específicas como las relacionadas con la activación del K-ras o la inactivación del p53. En particular, la variante embrionaria se acompaña de una mutación en el exón 6 del gen Tp53 situado en el cromosoma 17 (6).

La escasa prevalencia de esta patología en la edad adulta obliga a planificar el tratamiento según protocolos aplicados en la infancia o en base a la experiencia acumulada por centros cuyas series más numerosas no supera las 40 pacientes. Las referencias respecto al RMS mixto botrioide-pleomórfico, como el referido, no sobrepasa los 10 (3,4,6). A partir de la década de los 80, la quimioterapia combinada se ha convertido en la base del tratamiento en todas las edades. Asociada a la cirugía y la radioterapia en casos seleccionados, la tasa de supervivencia libre de enfermedad y global se ha incrementado hasta el 70% a los 5 años y el 90% en enfermedad no metastásica. En las mujeres adultas este porcentaje es más variable y no tan optimista; ronda el 60-70% en pacientes del grupo I y subtipo embrionario, descendiendo al 30% en enfermedad muy voluminosa, diseminada, o histológicamente más agresiva (1-4,9).

No existe consenso respecto al esquema de quimioterapia. Entre los agentes con actividad

reconocida se encuentra la vincristina en combinación con ifosfamida, actinomicina, adriamicina, ciclofosfamida y/o doxirubicina en regímenes prolongados (1-3,9,10).

La cirugía es tratamiento básico, adecuando la radicalidad a cada caso. En la mayoría de las pacientes se puede conservar la función hormonal y, en casos seleccionados, se contempla la cirugía conservadora de la fertilidad. Se trata de mujeres jóvenes con deseo genésico no completo, RMS embrionario botriode, polipoide y limitado al cérvix, de pequeño tamaño y sin evidencia de enfermedad a distancia. Estos casos tan favorables alcanzan supervivencias del 95% (5,9).

La RT adyuvante se reserva para casos concretos. Se ha demostrado un incremento de supervivencia asociando RT en pacientes con RMS embrionario del grupo III ó IV y en RMS de estirpe alveolar y pleomórfica independientemente del grupo (5,7).

La rica vascularización del RMS favorece la diseminación hemática. Según series, un 20 a 30% de las pacientes presentan enfermedad a distancia al diagnóstico, fundamentalmente pulmonares. La existencia de metástasis no es un criterio para limitar el esfuerzo terapéutico (5,6,9,10).

Se identifican como factores de mal pronóstico los subtipos histológicos alveolar y pleomórfico, el tamaño tumoral superior a 5 cm, la edad superior a 20 años, la localización del tumor en cuerpo y cuello uterino, la infiltración del miometrio, la progresión de la enfermedad durante la quimioterapia, la presencia de metástasis y la enfermedad residual macroscópica ( $\geq$  grupo III) (2-4,6). Según los datos publicados, la progresión de la enfermedad en los casos de mal pronóstico se produce de manera precoz, entre los 9 y 15 meses, tal como sucede en el caso expuesto (3,4).

## CONCLUSIÓN

El RMS de tracto genital inferior es una enfermedad de muy baja prevalencia en la población

mayor de 14 años. El manejo de la patología es incierto por falta de grandes series publicadas; si bien, la quimioterapia combinada en regímenes prolongados, se reconoce como la base del tratamiento. La variante histológica, el tamaño tumoral y la enfermedad residual son factores fundamentales en el pronóstico de la enfermedad. Son necesarios estudios con mayor casuística que permitan protocolizar el manejo de esta patología.

## REFERENCIAS

1. Ogilvie C, Crawford E, Slotcavage R, King J. Treatment of adult rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:128-31.
2. Ghaemmaghami F, Zarachi MK, Ghasemi M. Lower genital tract rhabdomyosarcoma: case series and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:65-9.
3. Ferguson S, Gerald W, Barakat R, Chi D. Clinicopathologic features of rhabdomyosarcoma of gynecologic origin in adults. *Am J Surg Pathol* 2007;31:382-9.
4. Wright JD, Rosenblum K, Huettner PC, Mutch DG. Cervical sarcomas: an analysis of incidence and outcome. *Gynecol Oncol* 2005;99:348-51.
5. Koukourakis GK, Kouloulis V, Zacharias G, Maravelis G. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix. *Clin Transl Oncol* 2009;11:399-402.
6. Scaravilli G, Simeone S, Dell'Aversana Orabona G, Capuano S. Case report of sarcoma botryoides of the uterine cervix in fertile age and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:863-6.
7. Kim HS, Song YS. International Federation of gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol* 2009;20:135-6.
8. Houghton JP, McCluggage WG. Embryonal rhabdomyosarcoma of the cervix with focal pleomorphic areas. *J Clin Pathol* 2007;60:88-9.
9. Bernal K, Fahmy L, Remmenga S, Bridge J, Baker J. Embryonal rhabdomyosarcoma of the cervix presenting as a cervical polyp treated with fertility-sparing surgery and adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2004;95:243-6.
10. Maharaj NR, Nimako D, Hadley GP. Multimodal therapy for the initial management of genital embryonal rhabdomyosarcoma in childhood. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:190-2.