



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**TUMORES UTERINOS MALIGNOS DE MÚSCULO LISO Y
DEL ESTROMA ENDOMETRIAL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
DE 2006-2016**

**PRESENTADO POR
RENIER CÉSAR CRUZ BACA**

**ASESORA
DORIS MEDINA ESCOBAR**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**TUMORES UTERINOS MALIGNOS DE MÚSCULO LISO
Y DEL ESTROMA ENDOMETRIAL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS DE 2006-2016**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

**PRESENTADO POR
RENIER CÉSAR CRUZ BACA**

**ASESORA
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

Portada	i
Índice	ii
I. Planteamiento del problema	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos de la investigación	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4. Justificación de la investigación	5
1.5 Limitaciones del estudio	5
1.6 Viabilidad del estudio	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	15
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	17
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	19
4.1 Diseño metodológico	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de la información	20
4.5 Aspectos éticos	20
CRONOGRAMA	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	22
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Los tumores malignos mesenquimales del cuerpo del útero son relativamente poco comunes. Representan el 1% de todos los tumores malignos del tracto genitourinario y del 3% al 7% de todos los cánceres uterinos. Dentro de ellos, los más frecuentes son los de músculo liso (leiomiomas) y los sarcomas del estroma endometrial.

El Colegio Americano de Patólogos, en su protocolo de sarcomas uterinos del 2016, sugiere la distinción de leiomiomas en tipo convencional, epitelioides y mixoides. Antes del 2014, se subdividían en sarcomas del estroma endometrial de bajo grado y en sarcomas endometriales indiferenciados. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud los divide en 3 subtipos: sarcomas del estroma endometrial de bajo grado, sarcomas del estroma endometrial de alto grado y sarcomas indiferenciados uterinos, dicha clasificación reviste importantes implicancias pronósticas para las pacientes. Por otro lado, la *National Comprehensive Cancer Network* considera para fines de estadiaje y como guía terapéutica, a los sarcomas del estroma endometrial y a los leiomiomas, dentro de un solo grupo (sarcomas uterinos).

Otros tumores de origen mesenquimal mucho menos frecuentes son los rabdomiomas y los de células epiteliales perivasculares (PEComas), los cuales no son objeto del presente estudio.

En Estados Unidos la incidencia varía en cuanto al grupo étnico: la incidencia ajustada para la edad para los afroamericanos se ha reportado como dos veces mayor que en los blancos y más de dos veces la incidencia comparada a otros grupos étnicos. El pronóstico es bastante malo, y las tasas de supervivencia global fluctúan entre 17% a 53%, aunque la supervivencia en los casos de sarcoma del estroma endometrial es mejor que para los otros sarcomas uterinos.¹

A nivel de América Latina, en un estudio realizado en México por el Instituto Nacional de Cancerología de ese país, se identificaron que de 77 casos de

sarcomas uterinos con información clínico-patológica completa, un 68.8% fueron leiomiomas. En otro estudio hecho en la Ciudad de México, del total de tumores malignos uterinos diagnosticados durante un periodo de 10 años (2005-2015), 5.3% fueron sarcomas uterinos con un rango de edad de 55-87 años, concluyendo que los epidemiológicos son similares a los datos publicados hasta ese momento.

Desafortunadamente, en nuestro país no se cuenta con cifras de incidencia de los tumores malignos de origen mesenquimal del cuerpo uterino ni tampoco de incidencia desagregada por subtipos histológicos, a pesar de que si se cuenta con instituciones como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en donde se realizan aproximadamente 1440 cirugías al año por el Departamento de Ginecología Oncológica, y que se cuenta con un Servicio de Anatomía Patológica especializado con estudios de inmunohistoquímica adecuados para el diagnóstico de dichas neoplasias.

Por otro lado, resulta interesante que antes del 2014, la clasificación de los sarcomas del estroma endometrial era distinta, por lo que aquellos casos diagnosticados antes de este año posiblemente tengan otra tipificación, cuyo resultado arrojaría una incidencia ajustada a esta nueva clasificación.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la incidencia de los tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial durante el periodo 2006-2016 en pacientes del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Conocer la incidencia de los tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo 2006-2016.

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar los tumores malignos de origen mesenquimal primario del cuerpo del útero.

Realizar el cálculo final de incidencia de los tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial.

Establecer la localización anatómica y grupo etario de los tumores malignos de origen mesenquimal primario del cuerpo uterino.

Precisar la incidencia de sarcomas del estroma endometrial según la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

1.4 Justificación

Este estudio es importante para el Ministerio de Salud, para el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y para los patólogos y ginecólogos oncológicos en general, ya que no se cuenta con una estadística real sobre este tipo de neoplasias. Además, siendo el INEN un instituto especializado de referencia nacional, sería muy conveniente tener datos exactos de incidencia para tener una cifra que se aproxime más a la realidad nacional.

1.5 Limitaciones del estudio

Una potencial limitación es el recurso financiero para la realización de estudios de inmunohistoquímica. Otra limitación está en relación a los informes patológicos entre los años 2006 al 2009, ya que no se encuentran todos debidamente informatizados y pueden representar una dificultad técnica para la recopilación de datos.

1.6 Viabilidad del estudio

Para realizar este estudio se necesitan los siguientes recursos materiales: un archivo informatizado de reportes de Anatomía Patológica, un archivo de

láminas y bloques de parafina y de un laboratorio de histotecnología e inmunohistoquímica. En cuanto a los recursos humanos, se requerirá de al menos un patólogo oncólogo especializado en el área de Ginecopatología y de un residente de Anatomía Patológica. Los recursos financieros están en relación a la realización de algunas pruebas de inmunohistoquímica que se podrían requerir.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Benson C y Miah A decían en su revisión publicada en el *International Journal of Women's Health* en 2017, que la distinción entre los sarcomas uterinos y otros tumores del útero, es clínicamente difícil, y se basa en características histológicas e imagenológicas. Los más comunes son los leiomiomas y sus variantes, los cuales ocurren en mujeres entre las edades de 40 y 50 años. La distinción entre leiomioma y leiomiosarcoma se hace con criterios morfológicos convencionales (mitosis, atipia y necrosis). Los sarcomas del estroma endometrial son neoplasias mesenquimales que se clasifican en bajo grado, alto grado y otro subtipo separado de sarcomas uterinos agresivos, los sarcomas uterinos indiferenciados.²

Stewart E, en su revisión de 2017 menciona que, al parecer los sarcomas uterinos no surgen de leiomiomas, con raras excepciones. El consenso de estudios genéticos ha sido de que la mayoría de sarcomas aparecen independientemente. Los sarcomas típicamente tienen cariotipos complejos y aneuploidía, mientras que los leiomiomas tienen rearrreglos característicos, muchos de los cuales son compartidos por otras neoplasias benignas. Formas intermedias entre estos dos patrones no han sido descritas.³

En 2015, Raine-Bennett T. *et al.* encontraron una incidencia de sarcomas uterinos y leiomiosarcomas ocultos de 1 en 278 (3.60) y de 1 en 429 (2.33) por 1000 histerectomías. En este estudio, un 65.9% de mujeres tenían 50 años o más y la mitad (50.9%) eran postmenopáusicas. Las pacientes con sarcoma del estroma endometrial de bajo grado fueron significativamente más jóvenes y premenopáusicas que las pacientes con leiomiosarcoma.⁴

Hadoux J. *et al.* en una revisión hecha en Francia en 2013, indicaron que no hay datos a nivel nacional sobre sarcomas uterinos, pero sí a nivel regional. En la región Ródano-Alpes, el sitio primitivo de todos los sarcomas diagnosticados fue el útero, en 7% de los casos. Los leiomiosarcomas representaron el 11%

de todos los sarcomas diagnosticados, con una incidencia de 0.7/100 000 persona-año, sin importar el sitio de origen y el 27% fueron de origen uterino. La incidencia de leiomiomas uterino fue estimada en 0.2/100 000 persona-año.⁵

Skorstad *et al.* en 2016 concluyeron que la incidencia de leiomiomas uterinos en Noruega, fue de 0.86/100 000 mujeres > 15 años y que la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 58.1 años, el IMC fue de 25.8 kg/m² y la paridad promedio fue de 2.16 nacimientos. El 59.9% eran mujeres postmenopáusicas.⁶

En un estudio de vigilancia y epidemiología del Hospital de la Universidad de Mansoura, Egipto, publicado en 2016, se identificaron 13 089 pacientes diagnosticadas con sarcomas uterinos, de las cuales, 18.6% tenían 30 a 49 años al momento del diagnóstico, 49.8% tenían 50 a 69 años y 31.6% tenían 70 años o más. El tipo histológico más frecuente fue el carcinosarcoma (53%) seguido del leiomioma (24%) y sarcoma estromal (14%). La edad promedio de pacientes con carcinosarcoma (67.8) fue significativamente mayor que la de las pacientes con otros tipos histológicos (leiomioma fue 55.4 años y sarcoma estromal fue 54.3)⁷

Felix AS *et al.* en su análisis combinado de la epidemiología de cáncer endometrial, observaron que el riesgo de sarcoma uterino fue significativamente mayor para pacientes obesas, comparado con pacientes con índice de masa corporal normal, así como también fue mayor en pacientes con historia de diabetes comparado con las que no tenían dicha historia. Por otro lado, la menarquia a una edad mayor (15 vs 11 años) se asoció con un riesgo menor de sarcoma uterino. Asimismo, la obesidad y una historia de diabetes se asociaron con riesgos significativamente mayores de sarcoma del estroma endometrial, mientras que un riesgo disminuido de leiomioma fue observado para mujeres postmenopáusicas comparado con mujeres premenopáusicas.⁸

En una revisión realizada por el *Gynecological Cancer InterGroup (GCIG)* en 2014, se observó que la historia natural de los sarcomas del estroma endometrial es la de enfermedades indolentes de crecimiento lento, y esto se refleja en buenos resultados. De 831 pacientes, más del 90% reportaron una tasa de supervivencia específica a los 5 años en todos los estadios. Sin embargo, las recurrencias tardías fueron relativamente comunes, por lo que se requiere un seguimiento a largo plazo para estas pacientes.⁹

En un estudio retrospectivo hecho en el Hospital de la Universidad de Schleswig-Holstein, Mettler reveló que de 2269 pacientes que se sometieron a cirugía por presuntos fibroides uterinos, tan solo una paciente (de 48 años de edad) fue diagnosticada con sarcoma del estroma endometrial tras el estudio histopatológico. Seis pacientes fueron diagnosticadas con sarcoma uterino preoperatoriamente y fueron sometidas a tratamiento abierto convencional para cáncer. De estos, 4 casos fueron leiomiomas (edad promedio 73.7), uno fue un sarcoma uterino indiferenciado y uno fue un rhabdomioma embrionario.¹⁰

Según una revisión elaborada por Chiang y Oliva en 2014, la vasta mayoría de tumores mesenquimales uterinos corresponden a tumores de músculo liso, de los cuales un pequeño porcentaje consiste en leiomiomas, que comprenden aproximadamente 40-50% de todos los sarcomas uterinos y un 1-3% de todos los tumores malignos uterinos. Los leiomiomas ocurren típicamente en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con una edad media de 51-56 años.¹¹

En 2015, Mao *et al.* encontraron que la prevalencia del sarcoma uterino fue altamente dependiente de la edad, siendo la más baja prevalencia para las mujeres menores de 50 años y la más alta para las mujeres mayores de 60. La estratificación racial mostró una prevalencia más alta entre féminas blancas y negras en comparación con otras razas.¹²

En un análisis univariado realizado por Yim *et al.* se demostró que el estadiaje, la edad, el estado menopáusico y el tipo histológico (leiomioma vs.

sarcoma del estroma endometrial) fueron factores pronósticos significativos y que la profundidad de invasión del miometrio estaba asociada con la supervivencia libre de enfermedad, pero no con la tasa de supervivencia global.¹³

En 2011, en un estudio de cohortes de Jaakkola S *et al.* se demostró que el uso de estradiol-progestina, está asociado con un incremento de 60% de riesgo para sarcoma uterino (sobre todo cuando el uso es por más de 10 años)¹⁴

Lavie O. *et al.* en concordancia con los datos del Proyecto Nacional Quirúrgico Adyuvante de Mama e Intestino y el reporte de Bergman *et al.* reportaron que el tratamiento con tamoxifeno está asociado con riesgo aumentado para adenocarcinoma endometrial y sarcoma uterino. En su estudio, la magnitud del riesgo relativo fue más alta para sarcomas uterinos que para adenocarcinomas, aunque el número fue muy pequeño para brindar un riesgo estimado preciso.¹⁵

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Definición

El término sarcoma proviene del griego *sarx* y significa “crecimiento carnoso” y son todas aquellas neoplasias malignas que surgen de las células del tejido conectivo (músculo, hueso, cartílago, tejido adiposo, nervios, tendones, etc.)

Los sarcomas ginecológicos son tumores poco frecuentes y tienen generalmente un comportamiento agresivo. El sarcoma del tracto ginecológico más frecuente es el leiomiomasarcoma. La gran mayoría de sarcomas se originan en el útero y se clasifican según el tejido de donde se derivan, ya sea músculo liso o estroma endometrial. La diversidad en la histopatología de los sarcomas ginecológicos ha contribuido a muchas imprecisiones y falta de consenso en el pasado.¹⁶

2.2.1.1 Leiomiomasarcomas

Son los sarcomas uterinos más frecuentes, afectan a mujeres por encima de los 40 años y su presentación más característica es el sangrado vaginal

anormal, masa pélvica y/o dolor. Es importante un diagnóstico preciso ya que las pacientes diagnosticadas con leiomioma son tratadas con histerectomía radical y tienen una supervivencia a los 5 años relativamente pobre (25% - 75%) y alta tasa de recurrencia (45%-75%)¹⁷⁻¹⁸

Macroscópicamente, la mayoría de leiomiomas son masas pobremente circunscritas, grandes (aproximadamente 10cm), solitarias y que al corte son de superficie jaspeada, carnosa, con áreas de hemorragia o necrosis.¹⁷

El diagnóstico se basa en la evaluación de las siguientes tres características principales: actividad mitótica, atipia nuclear y necrosis tumoral.¹⁷

Se recomienda evaluar las características citológicas en un aumento de 10x. Las células neoplásicas deben compararse con aquellas de músculo liso no tumoral. Asimismo, con el fin de interpretar correctamente las mitosis atípicas, se debe tener cuidado de observar el contexto, en caso no hubiese figuras mitóticas convencionales. La necrosis de tipo tumoral, solo se observa en los leiomiomas y se caracteriza como una transición abrupta de tejido tumoral necrótico a no necrótico, sin la presencia de tejido de granulación o fibroso interpuesto. En las estas áreas necróticas se observan núcleos hipercromáticos bien preservados con marcado pleomorfismo y restos nucleares que generalmente no presentan elementos inflamatorios. Las áreas de tumor viable tienen frecuentemente un crecimiento perivascular.¹⁷

Siempre que haya características poco usuales en un tumor uterino de músculo liso, se recomienda realizar un muestreo extenso. Por otro lado, el hallazgo de cualquiera de estas tres características mencionadas líneas arriba, se debe tomar seriamente; sin embargo, una única característica no es necesaria o suficiente para establecer un diagnóstico de malignidad en un tumor de músculo liso.¹⁷

2.2.2.1.1 Clasificación de los leiomiomas

Los leiomiomas se clasifican en tres subtipos: convencionales (fusocelulares), epitelioides y mixoides.

El diagnóstico de los leiomiomas convencionales se hace cuando por lo menos existen dos de las siguientes características: atipia citológica moderada a severa, necrosis tumoral y ≥ 10 mitosis en 10 CAP.¹¹ Microscópicamente se componen de células elongadas con citoplasma fibrilar eosinofílico y núcleos alargados de extremos romos. Estas células forman haces que se intersectan y muestran un patrón de crecimiento infiltrativo en el miometrio circundante. Son frecuentemente hipercelulares y rara vez tienen células gigantes tipo osteoclasto o células xantomatosas dispuestas en sábanas o entremezcladas con las células fusiformes.¹⁷

Los criterios diagnósticos para los leiomiomas mixoides incluyen: atipia citológica severa y/o necrosis tumoral sin ningún índice mitótico; o >2 mitosis en 10 CAP en ausencia de necrosis tumoral o atipia citológica.¹¹

Macroscópicamente exhiben una superficie de corte gelatinosa con bordes infiltrativos, aunque pueden tener márgenes bien definidos. Microscópicamente, estos tumores son hipocelulares. Las células neoplásicas tienen escaso citoplasma, núcleos ovales, fusiformes o estrellados con nucléolos pequeños y pueden presentar atipia leve o moderada focal. Dichas células se encuentran rodeadas de una sustancia mixoide abundante y débilmente basofílica, la cual tiñe para Alcian blue. Puede haber áreas de alto grado, de leiomioma convencional o de infiltración miometrial que ayudan a establecer el diagnóstico.¹⁷

En el caso de los leiomiomas epitelioides, se necesitan >5 mitosis en 10 CAP con cualquier grado de atipia citológica y puede existir necrosis tumoral o no.¹¹ Microscópicamente, las células neoplásicas de esta variante tienen núcleos redondos y eosinofílicos y a veces citoplasma vacuolado o claro. Dichas células muestran un patrón de crecimiento difuso, aunque pueden formar nidos o cordones y trabéculas que se anastomosan en un estroma hialinizado o edematoso.¹⁷

Los leiomiomas convencionales son típicamente positivos para desmina, h-caldesmon, actina de músculo liso e histona deacetilasa 8 (HDAC8), lo que

puede ser útil para diferenciarlos de los sarcomas del estroma endometrial. No obstante, la expresión de estos marcadores de músculo liso disminuye en las variantes epitelioides y mixoides. Los leiomiomas uterinos pueden expresar receptores para estrógenos hasta en un 60%, lo cual serviría para confirmar el origen ginecológico de estos tumores. Fascina es expresada en un 90% de los leiomiomas pero rara vez en los leiomiomas y sus variantes, hecho que apoyaría su uso para distinguir leiomiomas uterinos de tumores benignos de músculo liso.

2.2.1.2 Sarcomas del estroma endometrial

Los tumores del estroma endometrial pueden clasificarse en cuatro tipos, reconocidos por la OMS: (1) nódulo estromal endometrial, (2) sarcoma del estroma endometrial de bajo grado, (3) sarcoma del estroma endometrial de alto grado y (4) sarcoma uterino indiferenciado.¹¹ De estos solo el nódulo estromal endometrial es considerado benigno.

Los tumores del estroma endometrial representan menos del 1% de todos los tumores uterinos, aunque es la segunda categoría más frecuente de los tumores mesenquimales del útero.¹⁸

2.2.1.2.1 Sarcomas del estroma endometrial de bajo grado

Ocurren en mujeres entre los 40 y 55 años de edad y frecuentemente en edad premenopáusica. Usualmente presentan sangrado uterino anormal, dolor pélvico y dismenorrea, sin embargo, 25% de las pacientes son asintomáticas. Hasta un tercio de las mujeres presentan extensión extrauterina al momento del diagnóstico.¹⁸

Se caracterizan por recurrencias tardías, por lo que se requiere un seguimiento a largo plazo. El estadio es el factor más significativo de estos tumores.¹⁸

Macroscópicamente estos tumores comprometen mucho más frecuentemente el cuerpo del útero que el cérvix. Forman nódulos blandos pobremente definidos de color pardo-amarillento en el endometrio y miometrio. Se pueden ver tapones de tumor vermiformes en espacios vasculares, más fácilmente visibles en los tejidos blandos parauterinos.¹¹

Microscópicamente se componen de células que se asemejan al estroma endometrial en fase proliferativa, con características nucleares blandas; son células monótonas, ovals a fusiformes con una proliferación concéntrica alrededor de una red de arteriolas y capilares. La actividad mitótica normalmente es baja (<5 mitosis en 10 CAP) y la necrosis tumoral está ausente en la mayoría de los casos.²⁰

Las células neoplásicas marcan fuertemente para CD10, son usualmente positivas para actina de músculo liso y menos frecuentemente para desmina (30%), pero son negativas para h-Caldesmon y HDAC8. Los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos, así como WT-1 son positivos.¹⁸

La anomalía citogenética más común es la translocación recurrente t (7;17) (p15;q21) que resulta en una fusión de JAZF1 y SUZ12 (JJAZ1). Dicha fusión puede detectarse mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) así como RT-PCR.¹⁸

2.2.1.2.2 Sarcomas del estroma endometrial de alto grado

Estos tumores son raros y tienen características intermedias entre los sarcomas endometriales de bajo grado y los sarcomas uterinos indiferenciados

Las pacientes oscilan entre los 28 y 67 años y usualmente presentan sangrado vaginal o una masa pélvica. Generalmente debutan con enfermedad en estadio avanzado y tienen recurrencias con mucha frecuencia por lo que deben ser tratados con una combinación de quimioterapia y radioterapia.¹⁸⁻¹⁹

Típicamente forman una masa polipoide intracavitaria mal circunscrita con invasión miometrial, la superficie de corte es carnosa con áreas de hemorragia y necrosis.¹⁸⁻¹⁹

Microscópicamente este tipo de sarcomas se componen de células redondas de alto grado que se asocian a veces con un componente fusocelular de bajo grado que usualmente es fibromixoide. La actividad mitótica es notable y típicamente mayor a 10 en 10 CAP.¹⁸

Los sarcomas del estroma endometrial de alto grado son negativos para CD10,

receptor de estrógenos y progesterona y positivos para ciclina D1 (70%) y c-Kit.

Estos tumores albergan la fusión genética YWHAE-FAM22 como resultado de la translocación t(10:17) (q22;p13).¹⁸

2.2.1.2.3 Sarcomas uterinos indiferenciados

Estos tumores raros se presentan típicamente en pacientes postmenopáusicas (la edad promedio es 60 años) con sangrado uterino anormal o signos de extensión extrauterina. Tienen un comportamiento muy agresivo y se asocian con pobre pronóstico (menos de 2 años de supervivencia).¹⁸

Son sarcomas de alto grado que carecen de una línea específica de diferenciación. Conforman un diagnóstico de exclusión por lo que otras neoplasias malignas uterinas deben ser descartadas.

Histológicamente, se han subdividido en dos tipos: uniforme (UUS-u) y pleomórfico (UUS-p) por Kurihara *et. al.* Sin embargo, es importante saber que UUS-u no solo tiene superposición morfológica e inmunofenotípica con los sarcomas endometriales de alto grado, sino también citogenética, al albergar t(10;17), por lo que muchos de ellos se consideran ahora como sarcomas endometriales de alto grado. UUS-p exhibe típicamente infiltración miometrial, un patrón de crecimiento “sin patrón” o fascicular y se compone principalmente por células altamente pleomórficas con ninguna semejanza al estroma endometrial en fase proliferativa. Se describen como los elementos mesenquimales del carcinosarcoma.¹⁹

Son CD10 variables, p53 y ciclina D1 positivos, pero usualmente negativos para receptores de estrógenos y progesterona.¹⁸⁻¹⁹

2.3 Definición de términos básicos

Inmunohistoquímica: Se refiere al proceso de localización de antígenos o proteínas en secciones histológicas mediante el uso de anticuerpos como reactivos a través de interacciones antígeno-anticuerpo y que son visualizados con un marcador, ya sean colorantes fluorescentes, enzimas u otros.

Hibridación fluorescente in situ: Es una técnica usada para observar genes o cromosomas de células o tejidos. Algunas secciones de ADN que contienen una tinción fluorescente se añaden a estas células o tejidos en un laboratorio. Cuando estas secciones de ADN se unen a áreas específicas de cromosomas se pueden observar bajo un microscopio de fluorescencia.

Índice mitótico: Es la proporción del número de células que están experimentando mitosis con respecto al número total de una población de células.

Metástasis ganglionar: Se define como la invasión de células neoplásicas malignas en los ganglios linfáticos. Dichas células neoplásicas deben tener un origen histológico distinto al propio del tejido ganglionar linfático.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Por ser un trabajo descriptivo no requiere la formulación de hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Edad	Número de años de vida cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años	Númerica discreta		0-100	Historia clínica
Tamaño tumoral	Dimensión mayor macroscópica o microscópica del tumor	Cuantitativa	Centímetros	Númerica continua		0.1 a más	Informe anatómopatológico y/o secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Índice mitótico	Conteo de figuras mitóticas en 10 campos de alto poder	Cuantitativa	Número de figuras mitóticas por 10 CAP	Razón		0 a más	Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Compromiso del espacio linfovascular del miometrio	Células tumorales en el espacio linfovascular del miometrio	Cualitativa	Presencia de invasión del espacio linfovascular del miometrio	Nominal dicotómica		Presente Ausente	Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Necrosis tumoral	Células tumorales necróticas	Cualitativa	Presencia de necrosis tumoral	Nominal dicotómica		Presente Ausente	Informe anatómopatológico/Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Metástasis ganglionar	Ganglios linfáticos comprometidos por células neoplásicas	Cuantitativa	Número de ganglios linfáticos comprometidos por células neoplásicas	Númerica discreta		0 a más	Informe anatómopatológico/Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Estudios de inmunohistoquímica	Inmunoactividad de las células tumorales a las pruebas de inmunohistoquímica	Cualitativa	Positivo/Negativo	Cualitativa nominal	Desmina Receptor de estrógenos Receptor de progesterona		Informe anatómopatológico/secciones histológicas coloreadas con inmunohistoquímica determinada

					CD10 Ciclina D1 Otros		
Estadio FIGO	Estadaje según la FIGO*	Cualitativa	Estadio FIGO asignado	Cualitativa nominal	I: IA, IB, IC II: IIA, IIB III: IIIA, IIIB, IIIC IV: IVA, IVB		Historia clínica/informe anatómopatológico/Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina
Tipo histológico	Tipo histológico del tumor de acuerdo a la clasificación de la OMS	Cualitativa	Tipo histológico identificado	Nominal	LMS LG-ESS HG-ESS UUS		Informe anatómopatológico/Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina/ secciones histológicas coloreadas con inmunohistoquímica determinada
Componentes histológicos	Componentes de diferenciación histológica y/o variantes morfológicas	Cualitativa	Componentes histológicos presentes	Nominal	Componente mixoide Componente epitelioide Diferenciación a músculo liso Elementos de cordones sexuales Elementos glandulares	Presente/Ausente	Informe anatómopatológico/Secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina/ secciones histológicas coloreadas con inmunohistoquímica determinada

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Se realizará un estudio observacional descriptivo de tipo transversal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

4.2.1 Población universo

Pacientes con diagnóstico de tumor de cuerpo uterino admitidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

4.2.2 Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de tumor uterino maligno de músculo liso y del estroma endometrial admitidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 2006-2016.

4.2.3 Tamaño de la población de estudio

Totalidad de pacientes contempladas en la población de estudio.

4.2.4 Muestreo o selección de la muestra

Probabilístico y por conveniencia

4.2.5 Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes admitidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con diagnóstico de tumor uterino maligno de músculo liso y del estroma endometrial que cuenten con informe anatomopatológico realizado en la institución.

Criterios de exclusión

Registro de historias clínicas incompletas para el estudio.

Casos sin láminas de secciones histológicas y/o de bloques de parafina sarcomas del estroma endometrial.

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se realizará el estudio con las historias clínicas y los informes anatomopatológicos que se encuentran en el sistema informatizado del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y se revisarán con observación al microscopio óptico las láminas de secciones histológicas coloreadas con hematoxilina/eosina y de inmunohistoquímicas obtenidas en Servicio de Anatomía Patológica de la institución ya mencionada.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

El análisis descriptivo para cada variable se realizará mediante el uso de tablas de frecuencias con el software SPSS.

4.5 Aspectos éticos

La información y datos que se obtendrán para el estudio provienen de las historias clínicas, informes anatomopatológicos y de la revisión de láminas de secciones histológicas, por tanto, no atenta contra los derechos de los pacientes.

CRONOGRAMA

	SEP.	OCT.	NOV.	DIC.	ENE.	FEB.	MAR.	ABR.	MAY.	JUN	JUL	AG
Presentación del proyecto de investigación												
Solicitud de historias clínicas e informes anatómopatológicos												
Recolección de información de historias clínicas												
Solicitud de tacos y láminas de patología												
Revisión de láminas de los casos seleccionados												
Procesamiento de estudios de inmunohistoquímica en los casos seleccionados												
Registro de información en ficha												
Análisis de información												

FUENTES DE INFORMACIÓN

1 Koivisto-Korander R, Martinsen J, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E. Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: Results from NORDCAN and NOCCA databases. *Maturitas*. 2012; 72: 56–60.

2 Benson Ch, Miah AB. Uterine sarcoma – current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9 597–606.

3 Stewart EA. Differentiating uterine leiomyomas (fibroids) from uterine sarcomas. In: Barbieri RL, Goff B, Falcone T, Levine D, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2017

4 Raine-Bennett T, Tucker L, Zaritsky E, Littel R, Palen T, Neugebauer R, Axtell A, Schultze P, Kronbach D *et al*. Occult Uterine Sarcoma and Leiomyosarcoma: Incidence of and Survival Associated With Morcellation. *Obstet Gynecol*. 2016; 127 (1): 29-39.

5 Hadoux J, Morice P, Lhommé C, Duvillard P, Balleyguier C, Haie-Meder C, Gouy S, Uzan C, Mazon R, Tazi Y, Leary A, Duffaud F, Pautier P. Léiomyosarcomes utérins: épidémiologie, histologie, biologie, diagnostic, pronostic et traitement. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 903-15.

6 Skorstad M, Kent A, Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016; 95 (11): 1228-1234.

7 Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine Sarcoma Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 00:00.

8 Felix AS, Cook LS, Rohan TE, Schouten LJ, Setiawan VW, Wise LA, Anderson KE, Bernstein L, De Vivo I, Friedenreich CM, Gapstur SM, Goldbohm RA, Henderson B, Horn-Ross PL, Kolonel L, Lacey JV, Liang X, Lissowska J,

Magliocco A, McCullough ML, Miller AB, Olson SH, Palmer JR, Park Y, Patel AV, Prescott J, Rastogi R, Robien K, Rosenberg L, Schairer C, Ou Shu X, van den Brandt PA, Virkus RA, Wentzensen N, Xiang Y-B, Xu W-H, Yang HP, Brinton LA. The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. *British Journal of Cancer* (2013) 108, 727–734

9 Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam E *et al.* Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Endometrial Stromal Sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24 (3): S67-S72.

10 Mettler L. Highlights of Morcellation and Sarcoma Incidence in German Patients Admitted for Uterine Fibroid Surgery. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 129, 5.

11 Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms *Histopathology*. 2013, 62: 124–137

12 Mao J, Pfeifer S, Zheng XE, et al. Population-Based Estimates of the Prevalence of Uterine Sarcoma Among Patients With Leiomyomata Undergoing Surgical Treatment. *JAMA Surg*. 2015;150(4):368-370

13 Yim GW, Nam EJ, Kim SW, Kim YT. FIGO Staging for Uterine Sarcomas: Can the Revised 2008 Staging System Predict Survival Outcome Better? *Yonsei Med J*. 2014; 55 (3): 563-569

14 Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Use of estradiol–progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecologic Oncology* 122 (2011) 260–263

15 Lavie O, Barnett-Griness O, Narod S, Rennert G. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer* 2008, 18, 352–356

16 Fletcher C, Unni K, Mertens F. (Eds): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press: Lyon 2002

17 Toledo G, Oliva E. Smooth Muscle Tumors of the Uterus A Practical Approach. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132: 595-605

18 Prat J, Mbatani N. Uterine sarcomas. Int J Gynaecol Obstet. 2015; 131: S105-S110

19 Nucci M. Practical issues related to uterine pathology: endometrial stromal tumors. Mod. Pathol. 2016; 29: S92-2103.

20 Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W, Zhu M, Ali RH, Chiang S. The Clinicopathologic Features of YWHAE-FAM22 Endometrial Stromal Sarcomas: A Histologically High-grade and Clinically Aggressive Tumor. Am J Surg Pathol. 2012; 00: 000-000.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivo general	Objetivos específicos	Hipótesis y variables	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio o procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Incidencia de los tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas de 2006-2016</p>	<p>¿Cuál es la incidencia de los tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial durante el periodo 2006-2016 en las pacientes diagnosticadas por el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?</p>	<p>Conocer la incidencia de los tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial de las pacientes diagnosticadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante el periodo 2006-2016.</p>	<p>Identificar los tumores malignos de origen mesenquimal primario del cuerpo del útero. Realizar el cálculo final de incidencia de los tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial. Establecer la localización anatómica y grupo etario de los tumores malignos de origen mesenquimal primario del cuerpo uterino. Precisar la incidencia de sarcomas del estroma endometrial según la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud.</p>	<p>Por ser un trabajo descriptivo no requiere la formulación de hipótesis.</p>	<p>Estudio observacional descriptivo de tipo transversal y retrospectivo.</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de tumores uterinos malignos de músculo liso y del estroma endometrial admitidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 2006-2016.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
N° de caso estudio: _____	
N° de Historia Clínica: _____	
Edad: _____	
Procedimiento quirúrgico: () Biopsia. Fecha: _____	
() Histerectomía Total/Radical. Fecha: _____	
() Otros _____ Fecha: _____	
N° de AP: _____	
Diagnóstico anatómopatológico original: _____	

Tamaño tumoral (diámetro mayor del tumor primario): _____ cm	
Índice mitótico: _____ mitosis en 10 CAP	
Compromiso del espacio linfovascular del miometrio: () No	
() Sí	
Necrosis tumoral: () No	
() Sí	
Extensión tumoral microscópica: _____	
Metástasis ganglionar: () No	
() Sí. Número de ganglios comprometidos: ____/____	
Metástasis a distancia: () No	
() Sí _____	
Fecha de diagnóstico de la metástasis a distancia: _____	
() No aplica	
IHQ realizadas:	
Diagnóstico anatomopatológico final:	

Componentes histológicos: _____	
Estadio FIGO inicial: _____ Fecha de estadio FIGO inicial: _____	
Estadiajes FIGO posteriores: _____	
() No aplica	
Fecha de estadiajes posteriores: _____	
() No aplica	
Malignidades asociadas: () No	
() Sí _____	

