

## Caso de interés clínico

### Carcinosarcoma uterino presentándose como masa cervical – reporte de un caso

[Uterine carcinosarcoma presenting as a cervical mass. Report of a case]

Guillermo Earle Hernández

Complejo Hospitalario Metropolitano - Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá, Rep. de Panamá;

#### Palabras Claves

carcinosarcoma, tumor mülleriano mixto maligno, cervix uterino, útero.

#### Keywords:

carcinosarcoma, malignant mixed müllerian tumor, uterine cervix, uterus.

#### Correspondencia

Guillermo Earle Hernández  
tonyearle13@yahoo.com

#### Recibido

29 de oct de 2022

#### Aceptado

11 de febrero de 2023

#### Publicado

30 de abril de 2023

#### Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

#### Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado de los pacientes. Este trabajo fue avalado por el Comité institucional de ética institucional.

#### Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

#### Resumen

El carcinosarcoma es un tumor poco frecuente que se presenta principalmente en el tracto genital femenino. Su característica más importante es la presencia sincrónica de un componente epitelial maligno (carcinoma) y un componente mesenquimal maligno (sarcoma).

Estudios recientes demuestran que la mayoría de las veces el componente sarcomatoso se origina de una diferenciación metaplásica del componente epitelial. Debido a su poca frecuencia, no se conoce con certeza la relación entre las distintas presentaciones histológicas con los posibles factores de riesgo asociados, el pronóstico y la respuesta terapéutica.

En este trabajo se reportaron las características histopatológicas y la expresión inmunohistoquímica de un caso de carcinosarcoma uterino en una paciente de 73 años que se presentó inicialmente como una masa cervical. El patrón microscópico documentado fue el de un tumor epitelial de bajo grado asociado a un componente mesenquimal con diferenciación rabdomyosarcomatosa (inmunohistoquímica positiva para desmina y miogenina). La documentación fenotípica es importante para en un futuro desarrollar posibles opciones terapéuticas dirigidas a los distintos patrones histológicos y determinar su posible asociación con factores de riesgo.

#### Abstract

Carcinosarcoma is a rare tumor occurring mainly in the female genital tract. Its most important characteristic is the synchronous presence of a malignant epithelial component (carcinoma) and a malignant mesenchymal component (sarcoma).

Recent studies show that most of the time the sarcomatous component originates from a metaplastic differentiation of the epithelial component. Due to its infrequency, the relationship between the different histologic presentations with possible associated risk factors, prognosis and therapeutic response is not known with certainty.

In this paper we report the histopathologic features and immunohistochemical expression of a case of uterine carcinosarcoma in a 73-year-old female patient who initially presented as a cervical mass. The microscopic pattern documented was that of a low-grade epithelial tumor associated with a mesenchymal component with rhabdomyosarcomatous differentiation (positive immunohistochemistry for desmin and myogenin). Phenotypic documentation is important for future development of possible therapeutic options targeting the different histologic patterns and determining their possible association with risk factors.

## INTRODUCCIÓN

El carcinosarcoma, anteriormente llamado tumor mülleriano mixto maligno, es un tumor poco frecuente caracterizado por una presentación histológica bifásica, compuesta por un elemento mesenquimal maligno (sarcomatoso) y un componente epitelial maligno (carcinomatoso) o de alto grado.

El tumor se presenta más frecuentemente en el cuerpo uterino, aunque puede originarse en la vagina [1], cervix uterino [2], oviductos [3], ovario [4], peritoneo y muy rara vez, en sitios extra genitales [5,6].

Este tipo de tumor representa una de las tres principales malignidades uterinas con un componente mesenquimal maligno, siendo las otras dos el leiomiomasarcoma y el sarcoma del estroma uterino [7]. Aunque su histogénesis no estaba clara, inicialmente se consideraba una variante de sarcoma y se habían postulado varias hipótesis para explicar su origen. [8] Sin embargo, hoy día se reconoce como un carcinoma endometrial diferenciado, con su componente sarcomatoso generado a partir de una transformación metaplásica del componente epitelial, [9] y por lo tanto de origen monoclonal [10].

Se considera que surgen de forma esporádica y aunque no se ha determinado con certeza algún agente etiológico, existe una posible asociación con radiación y el uso de tamoxifeno [11]. El tumor se presenta usualmente en mujeres postmenopáusicas y tiene una mayor incidencia en afrodescendientes [11].

La presentación clínica suele ser sangrado o secreción transvaginal, dolor y molestias abdominales o pélvicas [11]. Si excluimos las características histopatológicas, algunos factores de mal pronóstico importantes son edad avanzada, el estadiaje FIGO y la presencia de metástasis a los anexos al momento del diagnóstico [12]. Sin embargo, la evaluación de las características histopatológicas también tiene un impacto como factor pronóstico.

De estas características, la presencia de un componente epitelial de alto grado (versus bajo grado) en conjunto con un patrón sarcomatoso heterólogo (versus homólogo), fueron factores de peor pronóstico [13], al igual que la evaluación del tamaño tumoral, la profundidad de la invasión miometrial y la presencia de invasión linfovascular. Falta todavía conocer con certeza la relación entre las diversas posibilidades terapéuticas y las distintas líneas de diferenciación del componente sarcomatoso.

En este estudio se evalúan las características histopatológicas y el perfil inmunohistoquímico de ambos componentes (carcinoma y sarcoma) de una biopsia incisional obtenida del cervix uterino de una paciente de 73 años. Conocer cuáles son las distintas líneas de diferenciación de ambos componentes tumorales (epitelial y mesenquimal), su frecuencia y su posible relación con la respuesta

a las distintas modalidades terapéuticas es un área importante de estudio que tendrá un impacto positivo en el manejo y pronóstico de estos pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluó de forma cualitativa una biopsia incisional tomada de una tumoración identificada en la solicitud de informe patológico como “cáncer del cuello uterino” de una paciente femenina de 73 años con historia de “secreción verde amarillenta transvaginal”.

De forma independiente, se accedió al informe de CAT contrastado que reveló que la muestra era parte de una “tumoración pélvica de aspecto mixto de 27 x 14 x 13.3 cm con un posible origen en cavidad endometrial”.

La biopsia estuvo fijada en formalina al 10% por un período de 24 horas previas a su procesamiento y consistía en un fragmento irregular de tejido crema, blando no orientado de 1.4 cm de diámetro mayor.

Se realizaron cortes seriados y paralelos y se incluyó la muestra en su totalidad. El tejido fue procesado y montado en un bloque de parafina para su posterior tinción con métodos rutinarios de H&E.

Los distintos cortes fueron evaluados a través de microscopía óptica convencional para documentar el subtipo histológico y hacer una determinación semicuantitativa de las proporciones de los dos componentes histológicos (carcinoma vs sarcoma). Se evaluó el tipo y grado histológico del componente epitelial y la diferenciación morfológica del componente sarcomatoso.

Una vez evaluadas las características histopatológicas, se procedió a teñir la muestra con técnicas de inmunohistoquímica para determinar su perfil molecular.

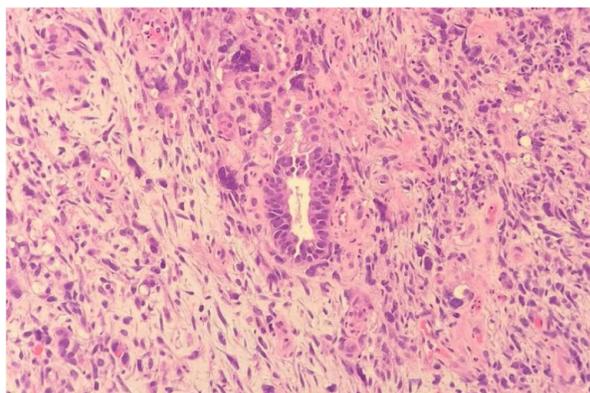
Se estudió la expresión de moléculas para el componente epitelial (citoqueratina de amplio espectro AE1/AE3), para receptores de estrógeno y progesterona, para el componente sarcomatoso (desmina, miogenina), se evaluó la expresión de marcadores neuroendocrinos (sinaptosina y cromogranina) y la expresión del gen supresor de tumores p53.

## RESULTADOS

En la evaluación de la muestra teñida con H&E se identificaron los dos componente típicos de un carcinosarcoma. Por un lado, el componente epitelial era escaso en comparación con su contraparte mesenquimal.

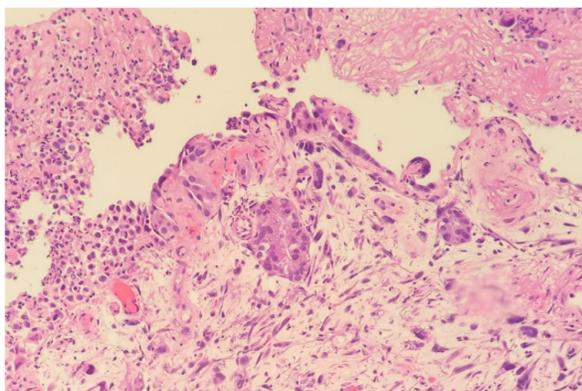
Este consistía en algunas estructuras glandulares pequeñas o irregulares con atipia celular y arquitectural evidente inmersas en la matriz mesenquimal maligna (Ver

**Figura 1.** Componente epitelial glandular maligno (centro).



Componente epitelial glandular maligno (centro) donde se aprecia hacinamiento e hiper cromasia nuclear (H&E, 200x).

**Figura 2.** Epitelio superficial de aspecto maligno.

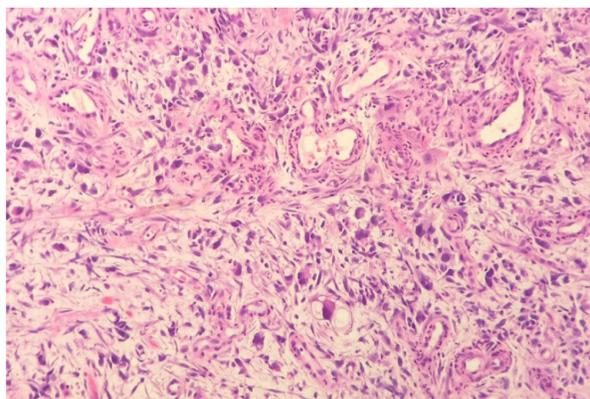


Epitelio superficial de aspecto maligno parcialmente denudado sobre un estroma también con características de malignidad y otra pequeña estructura glandular atípica subyacente. Se observa además un exudado inflamatorio sobre el tejido (H&E, 200x).

Figura 1), y un pequeño foco donde se evidenció un epitelio superficial maligno parcialmente denudado asociado a un exudado inflamatorio (Ver Figura 2). En la evaluación del componente carcinomatoso, se determinó que correspondía a un grado histológico bajo (grado 1-2 endometriode). No se observó ningún foco epitelial de alto grado (endometriode grado 3, células claras, seroso o indiferenciado). En la muestra estudiada, el componente epitelial correspondía a menos del 5% del total de la muestra con relación al componente mesenquimal. Hay que recordar, que el espécimen evaluado (1.4 cm) representaba una pequeña proporción del tumor pélvico (27 cm) y no necesariamente es una muestra representativa del tumor en su totalidad.

El componente mesenquimal (sarcomatoso), mucho más prominente, estaba formado por células neoplásicas fusiformes, estrelladas y con gran pleomorfismo celular en

**Figura 3.** Detalle del componente mesenquimal maligno (sarcomatoso).



Detalle del componente mesenquimal maligno (sarcomatoso) formado por células con pleomorfismo marcado, vasos pequeños irregulares de paredes delgadas y una matriz mixoide con escasas fibras (H&E, 200x).

**Figura 4.** Inmunomarcación con citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3).



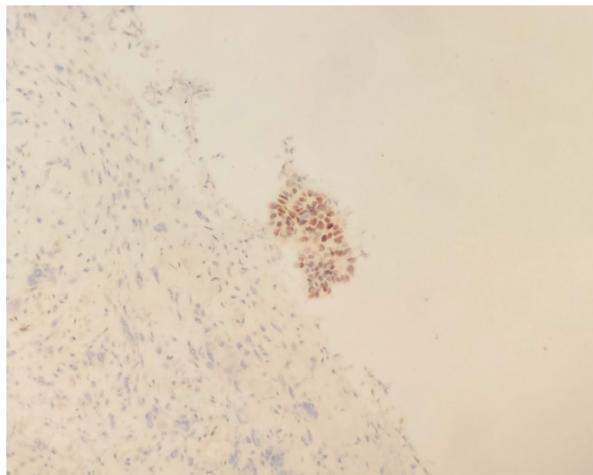
Inmunomarcación con citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3) que resultó positivo para el componente epitelial (400x).

una matriz moderadamente vascular y eminentemente laxa (Ver Figura 3). Aunque este componente laxo fue el predominante, se encontraron algunas áreas con un leve aumento del componente fibroso. No se evidenció osteoide maligno ni diferenciación condrosarcomatosa, sin embargo, la presencia de un elemento heterólogo se pudo demostrar con la marcación de antígenos.

Las tinciones inmunohistoquímicas dieron los siguientes resultados: el componente epitelial maligno marcó fuertemente para las citoqueratinas de amplio espectro AE1/AE3 (Ver Figura 4), fue positivo para los receptores de estrógeno (RE) (Ver Figura 5) y negativo para los receptores de progesterona (RP).

El componente sarcomatoso fue positivo para antígenos de diferenciación muscular. Hubo marcación positiva con patrón citoplasmático de forma amplia para desmina y

**Figura 5.** Inmunomarcación nuclear positiva para receptores de estrógeno.



Inmunomarcación nuclear positiva para receptores de estrógeno (RE) en el componente epitelial.

marcación positiva con patrón nuclear para miogenina lo que nos evidencia diferenciación rhabdomyosarcomatosa (componente heterólogo). Los marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina y cromogranina) resultaron negativos. El componente sarcomatoso marcó expresión aberrante de p53 en más del 90% de las células sarcomatosas (Ver Figura 6).

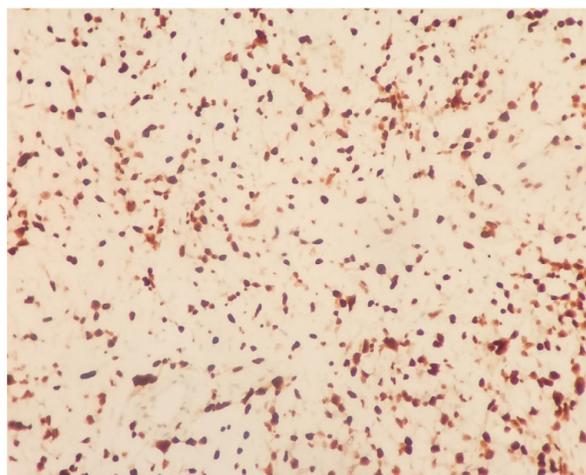
## CONCLUSIONES

La evaluación histopatológica y las tinciones inmunohistoquímicas de la muestra estudiada son consistentes con un carcinosarcoma con componente epitelial de bajo grado y un componente mesenquimal heterólogo con diferenciación rhabdomyosarcomatosa (desmina y miogenina positivo).

Esta combinación en particular, epitelial de bajo grado/sarcomatosa heteróloga, corresponde a la menos frecuente (10.3%) de las cuatro posibles presentaciones, siendo las otras tres: alto grado/homólogo (40.8%), alto grado/heterólogo (30.9%) y bajo grado/homólogo (18%) [14].

Conocer los subtipos histológicos (grado del componente epitelial y tipo de diferenciación del componente mesenquimal) servirá para establecer con mayor certeza su relación con el pronóstico, la respuesta de las distintas modalidades terapéuticas y si existe o no, asociación con otros posibles factores de riesgo.

**Figura 6.** Inmunomarcación nuclear positiva para p53.



La marcación aberrante fue fuerte y extensa en el componente mesenquimal.

## REFERENCIAS

- [1] Shibata R, Umezawa A, Takehara K et al. Primary carcinosarcoma of the vagina. *Pathol Int.* 2003 Feb;53(2):106-10. doi: 10.1046/j.1440-1827.2003.01442.x. PMID: 12588439.
- [2] Clement PB, Zubovits JT, Young RH et al. 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;17:211–22.
- [3] Gupta R, Jenison EL. A rare case of carcinosarcoma of the fallopian tube presenting with torsion, rupture and hemoperitoneum. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2011 Nov 11;2(1):4-5. doi: 10.1016/j.gynor.2011.11.001. PMID: 24371598; PMCID: PMC3860690.
- [4] Prendiville J, Murphy D, Rennison J et al. Carcinosarcoma of the ovary treated over a 10-year period at the Christie hospital. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:200–5.
- [5] Ferreira J, Félix A. Carcinosarcoma (MMMT). *PathologyOutlines.com website.* <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusmmt.html>. Accessed September 15th, 2022.
- [6] Sparks, D., Chase, D., Forsyth, M. et al. A rare case of primary extragenital retroperitoneal carcinosarcoma with review of the literature. *Gynecol Surg* 7, 259–262 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10397-008-0461-3>
- [7] Bužinskienė D, Mikėnas S, Drąsutienė G et al. Uterine sarcoma: a clinical case and a literature review. *Acta Med Litu.* 2018;25(4):206-218. doi: 10.6001/actamedica.v25i4.3931. PMID: 31308826; PMCID: PMC6591694.

- [8] McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol.* 2002 May;55(5):321-5. doi: 10.1136/jcp.55.5.321. PMID: 11986333; PMCID: PMC1769650.
- [9] Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015 Jun;137(3):581-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.041. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25805398.
- [10] Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nat Commun.* 2019 Oct 31;10(1):4965. doi: 10.1038/s41467-019-12985-x. PMID: 31672974; PMCID: PMC6823358.
- [11] Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. *J Cancer Res Ther.* 2014 Jul-Sep;10(3):461-8. doi: 10.4103/0973-1482.138197. PMID: 25313723.
- [12] Chi-Yuan Chiang, Huei-Jean Huang, Wei-Yang Chang et al. Adjuvant therapy and prognosis in uterine carcinosarcoma, *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 120, Issue 11, 2021, Pages 1977-1987, ISSN 0929-6646, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.04.016>
- [13] Ferguson SE, Tornos C, Hummer A et al. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2007 Nov;31(11):1653-61. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181161ba3. PMID: 18059221.
- [14] Matsuo K, Takazawa Y, Ross MS et al. Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma. *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1257-66. doi: 10.1093/annonc/mdw161. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052653.
- [15] Moritz AW, Schlumbrecht MP, Nadji M et al. Expression of neuroendocrine markers in non-neuroendocrine endometrial carcinomas. *Pathology.* 2019 Jun;51(4):369-374. doi: 10.1016/j.pathol.2019.02.003. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31040050.