

**Aitziber Elvira Urdampilleta**  
**Amaia Oyarzabal Urkiola**  
**Borja Rivero Torrejón**  
**Ainhoa Becerro Cortizas**  
**Francisco Ugalde Bonilla**

## **Adenocarcinoma de endometrio seroso papilar y de células claras**

*Uterine papillary serous  
and clear cell carcinoma*

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Donostia.  
San Sebastián. España.

### **Correspondencia:**

Dra. A. Elvira Urdampilleta.  
Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Donostia.  
Alto de Zorroaga, s/n. 20014 Donostia. San Sebastián. España.  
Correo electrónico: aitziberelvira@gmail.com

Fecha de recepción: 5/4/2006.

Aceptado para su publicación: 14/3/2007.

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Revisar las características clínicas, la evolución y el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma seroso papilar y de células claras en nuestro medio.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los casos de adenocarcinoma de endometrio tipo seroso papilar y de células claras, diagnosticados y tratados en el Hospital de Donostia entre enero de 1996 y junio de 2004. Se recogió la edad al diagnóstico, el primer síntoma manifestado, la forma de diagnóstico, el tipo de tratamiento recibido, el resultado anatomopatológico, el estadio (FIGO) y, por último, la evolución y el número de meses de supervivencia hasta agosto de 2005.

**Resultados:** De 339 adenocarcinomas de endometrio, se observaron 22 (6,5 %) casos de adenocarcinomas serosos papilares (15 serosos puros, 5 serosos mixtos y 2 serosos sobre pólipo endometrial) y 14 (4,1 %) casos de adenocarcinomas de células claras. El primer síntoma más frecuentemente manifestado es la metrorragia posmenopáusica (72%). La media de edad es de 69,9 años.

El 35% de los adenocarcinomas serosos y el 78% de los adenocarcinomas de las células claras se intervinieron sin conocerse el diagnóstico correcto. La mortalidad para ambos grupos fue del 36,1%. Todas las pacientes que fallecieron, excepto una, se encontraban en un estadio avanzado, III o IV, y murieron a causa de la enfermedad.

**Conclusiones:** Un alto porcentaje de las pacientes fue intervenido sin conocerse el diagnóstico correcto, lo cual conlleva una cirugía incompleta en un número considerable de los casos. Este hecho es más acusado en las mujeres diagnosticadas de adenocarcinoma de células claras. La mayoría de las mujeres en estadios avanzados tuvieron, como es de esperar, una progresión de la enfermedad hasta su fallecimiento. Cabe destacar el mal pronóstico observado en las mujeres en estadios tempranos; se observó que incluso en los estadios iniciales estos tipos de tumores se comportan de forma agresiva.

### **PALABRAS CLAVE**

Adenocarcinoma seroso papilar. Adenocarcinoma de células claras. Metrorragia posmenopáusica.

468 ABSTRACT

**Objective:** To review the clinical features, clinical course, and prognosis of patients diagnosed with serous papillary carcinoma and clear cell carcinoma in Donostia Hospital (Spain).

**Patients and methods:** We performed a retrospective descriptive study of patients with uterine serous papillary carcinoma or clear cell carcinoma diagnosed and treated in Donostia Hospital between January 1996 and June 2004. The following data were recorded: age at diagnosis, initial symptom, diagnosis, treatment, pathologic findings, FIGO stage, outcome and survival until August 2005.

**Results:** Of 339 endometrial carcinomas, 22 (6.5%) were papillary serous carcinomas (15 pure papillary serous carcinomas, 5 serious carcinomas mixed with endometrioid carcinoma and 2 serous carcinomas in endometrial polyp) and 14 (4.1%) were clear cell carcinomas. The most frequent initial symptom was postmenopausal uterine bleeding (72%). The mean age was 69.9 years. Thirty-five percent of patients with serous papillary carcinomas and 78% of those with clear cell carcinomas underwent surgery without a correct diagnosis. Overall mortality in both groups was 36.1%. All patients except one died of the disease and were found to have stage III or IV carcinomas.

**Conclusions:** A high percentage of the patients underwent surgery without a correct diagnosis, frequently leading to incomplete surgery. This finding was more common in women diagnosed with clear cell carcinoma. As expected, most women with advanced-stage tumors died from the disease. Even in the early stages, this type of tumor is aggressive and has a poor prognosis.

**KEY WORDS**

Uterine serous papillary carcinoma. Uterine clear cell carcinoma. Postmenopausal uterine bleeding.

**INTRODUCCIÓN**

El cáncer de endometrio es el cuarto cáncer más frecuente de la mujer en los países industrializados después de los cánceres de mama, pulmón y colon. Más del 95% de los cánceres del cuerpo uterino derivan del endometrio, y aproximadamente un 3% tiene su origen en el estroma y son los sarcomas. Entre los carcinomas endometriales, se reconocen 2 grupos. El primero está relacionado con los estrógenos; la variedad más incidente desde el punto de vista histológico es el adenocarcinoma endometriode. El otro grupo de tumores no está relacionado con los estrógenos y en él se encuentran el carcinoma seroso papilar y el carcinoma de células claras.

Los primeros casos de adenocarcinoma seroso papilar fueron publicados por Lauchlan en 1981<sup>1</sup> y Hendrickson en 1982<sup>2</sup>. Tanto éste como el adenocarcinoma de células claras se presentan de forma agresiva y tienen un pobre pronóstico debido a que manifiestan una tendencia mayor que el adenocarcinoma endometriode a extenderse más allá del útero en estadios tempranos.

El objetivo de nuestro estudio fue revisar las características clínicas, la evolución y el pronóstico de las pacientes diagnosticadas de adenocarcinoma seroso papilar y de células claras en nuestro medio.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los casos de adenocarcinoma de endometrio de tipo seroso papilar y de células claras diagnosticados y tratados en el Hospital Donostia de San Sebastián, entre enero de 1996 y junio de 2004.

De 339 adenocarcinomas de endometrio, se observaron 22 casos (6,5%) de adenocarcinomas serosos papilares y 14 casos (4,1%) de adenocarcinomas de células claras.

Los adenocarcinomas serosos papilares, a su vez, se clasificaron en 15 (68%) adenocarcinomas serosos puros, 5 (23%) serosos mixtos y 2 (9%) serosos sobre pólipo endometrial. Se excluyó del estudio un caso de adenocarcinoma seroso papilar asentado en la trompa de Falopio como único hallazgo.

Se han revisado los siguientes parámetros: edad al diagnóstico, primer síntoma manifestado, forma de diagnóstico, tipo de tratamiento recibido, estudio

anatomopatológico y estadio (FIGO) y, por último, la evolución y el número de meses de supervivencia hasta agosto de 2005.

## RESULTADOS

La edad media de las mujeres con adenocarcinoma seroso papilar fue de 70,2 años y de las mujeres con adenocarcinoma de células claras de 69,3 años. La edad media global fue de 69,9 años, con un rango de 52 a 88 años (tabla 1).

Todas las pacientes estudiadas eran menopáusicas. El primer síntoma de la enfermedad más frecuentemente referido por las mujeres fue la metrorragia posmenopáusica (72%), seguido por el dolor abdominal (14%) y la combinación de ambos (8%) (tabla 2).

El diagnóstico de ambos tipos de tumores se realizó mediante ecografía, histeroscopia y biopsia endometrial dirigida.

En los adenocarcinomas serosos papilares, la ecografía sospechó adenocarcinoma sólo en el 36% de los casos; sin embargo, en el resto, la imagen era compatible con pólipo endometrial o hiperplasia. En los adenocarcinomas de células claras sospechó adenocarcinoma en el 71%, y el resto era igualmente compatible con pólipo endometrial o hiperplasia.

La histeroscopia se practicó en 17 casos de los adenocarcinomas seroso papilares en nuestro centro; de ellos, en 16 se sospechó adenocarcinoma. En todos los de células claras se sospechó adenocarcinoma.

La biopsia realizó un diagnóstico correcto de adenocarcinoma seroso papilar en 11 (65%) casos; en los 6 (35%) casos restantes fue de adenocarcinoma endometriode G1 y G2. La biopsia sólo diagnosticó correctamente de adenocarcinoma de células claras a 2 (22%) de las 9 pacientes estudiadas (tabla 3).

Es, por tanto, importante destacar que el 35% de los adenocarcinomas serosos y el 78% de los adenocarcinomas de células claras fueron tratados sin conocerse el diagnóstico correcto.

El tratamiento se realizó por laparotomía en todos los casos. En el 97% de los casos se realizó citología del lavado peritoneal, exploración de todo el abdomen con biopsia o exéresis de los posibles implantes abdominales e histerectomía abdominal con doble anexectomía. En una paciente de 81 años de

**Tabla 1. Distribución por edad del adenocarcinoma de endometrio seroso papilar y de células claras**

Edad (años)	Total	Serosos	De células claras
50-59	9	6	3
60-69	11	5	6
70-79	7	2	5
> 79	9	4	5

**Tabla 2. Primer síntoma manifestado en las mujeres diagnosticadas**

	Adenocarcinoma seroso	Adenocarcinoma de células claras
Metrorragia	14	12
Dolor	4	1
Metrorragia + dolor	3	0
Hallazgo casual	1	0
Desconocido	0	1
Total	22	14

**Tabla 3. Biopsia por vía histeroscópica**

	Adenocarcinomas serosos papilares	Adenocarcinomas de células claras
Diagnóstico acertado	11	2
Endometriode G1 o G2	6	6
Alto grado: G3	0	1
Otros centros	5	5

**Tabla 4. Estadio en función de la linfadenectomía en los adenocarcinomas serosos papilares y de células claras**

	Con linfadenectomía	Sin linfadenectomía
Estadio I	7	9
Estadio II	1	3
Estadio III	6	5
Estadio IV	1	5

edad no se practicó histerectomía tras la exploración quirúrgica por invasión pélvica masiva. Posteriormente, la paciente rechazó otros tratamientos. La realización de linfadenectomía fue irregular según los estadios (tabla 4).

**Tabla 5. Casos de linfadenectomía positiva**

	<i>Aórticos positivos</i>	<i>Pélvicos positivos</i>	<i>Ambos positivos</i>
De células claras	2	0	0
Seroso puro	0	1	1
Seroso mixto	0	0	0
Seroso sobre pólipo	1	0	0

**Tabla 6. Causas de muerte de las mujeres que han presentado progresión de la enfermedad**

<i>Causas</i>	<i>Casos</i>
Carcinomatosis, metástasis intestinal, intraabdominal	6
Metástasis hepáticas	1
Múltiples implantes	1
Metástasis pulmonares	2
Metástasis óseas	1
Masa abdominal de aspecto metastásico por tomografía computarizada sin filiar	1

De las 15 mujeres a las que se realizó linfadenectomía, en 5 mujeres la linfadenectomía fue positiva (tabla 5). De estas mujeres, 4 fallecieron a causa de la enfermedad y una sigue viva.

En el grupo de los adenocarcinomas serosos papilares, la cirugía se asoció a terapias complementarias en 13 de los 22 casos. En 9 casos se asoció a radioterapia externa, braquiterapia y QT. En 2 casos se administró únicamente quimioterapia, y en otros 2 casos sólo radioterapia externa y braquiterapia. Las demás pacientes no realizaron o rechazaron el tratamiento. De los adenocarcinomas de células claras, 10 pacientes recibieron radioterapia externa o braquiterapia. En uno se asoció, además, quimioterapia y en otro, hormonoterapia.

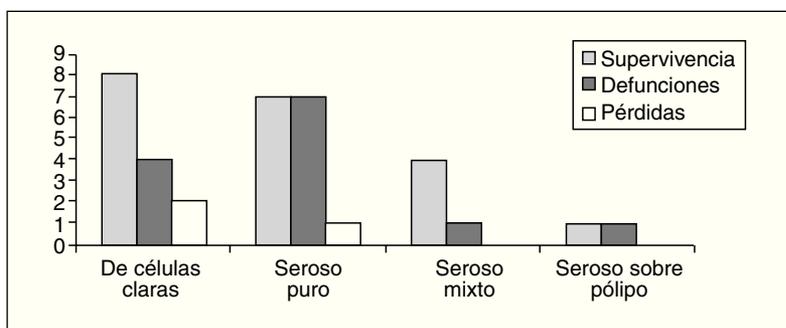
**Tabla 7. Supervivencia en función de los estadios**

	<i>Estadio I</i>	<i>Estadio II</i>	<i>Estadio III</i>	<i>Estadio IV</i>
Adenocarcinoma de células claras	70%	100%	0%	–
Adenocarcinoma seroso puro	100%	100%	14%	50%
Adenocarcinoma seroso mixto	50%	100%	100%	0%
Adenocarcinoma seroso sobre pólipo	100%	–	0%	–

De los 36 casos, a 3 pacientes (2 mujeres con adenocarcinoma de células claras y 1 paciente con adenocarcinoma seroso papilar) se les realizó un seguimiento incompleto, pero 2 de ellas, una con adenocarcinoma de células claras y otra con adenocarcinoma seroso papilar, presentaron progresión de la enfermedad. De las 33 pacientes restantes, 12 (36%), todas ellas en estadios III y IV, fallecieron a causa de la enfermedad (tabla 6). La supervivencia media fue de 20 meses. Otra enferma falleció por una causa distinta: traumatismo craneoencefálico. La supervivencia en función de los tipos y subtipos, y de los diferentes estadios se explica en la figura 1 y la tabla 7. La media de seguimiento, incluidas las mujeres que fallecieron, fue de 33 meses, con un rango de 5 a 96 meses.

**DISCUSIÓN**

Los adenocarcinomas no endometrioides son tipos muy agresivos de carcinoma endometrial. Hemos estudiado los adenocarcinomas serosos papilares que son el grupo más frecuente de tumores no endome-



**Figura 1.** Supervivencia total en función de los tipos y subtipos de adenocarcinomas estudiados.

trioides del cuerpo del útero y representan del 5 al 10% de todos los carcinomas de endometrio; por otro lado, los adenocarcinomas de células claras representan del 1 al 4%, según las series<sup>3-5</sup>. En nuestro estudio suponen el 6,5 y el 4,1%, respectivamente.

En cuanto a la edad, estos tumores se presentan habitualmente en mujeres de más edad que los adenocarcinomas endometrioides, con una media de edad de 65-70 años<sup>3-5</sup>, tal y como refleja nuestro estudio (70,2 y 69,3 años).

El primer síntoma más frecuentemente referido por las mujeres que presentan estos tipos de cáncer fue la metrorragia posmenopáusica, con un 72%, cifra ligeramente inferior a lo expuesto en otras series (80%)<sup>4</sup>. Lo mismo ocurre con el dolor abdominal (el 14 frente al 22%)<sup>4</sup>. La diferencia puede estar en el grupo de mujeres que presentan la combinación de ambos síntomas y que hemos analizado como un tercer grupo, que supone un 8%.

Respecto al diagnóstico, es evidente que la ecografía tiene grandes limitaciones como método de diagnóstico del adenocarcinoma de endometrio. Sólo se sospechó adenocarcinoma en la mitad de los casos. Por el contrario, la histeroscopia realizó el diagnóstico correcto en casi todas las pacientes.

Las biopsias del tumor mediante control histeroscópico sólo indicaron la existencia de estos 2 tipos específicos de cáncer en 13 de los 26 casos estudiados por nosotros. Se observa además la mayor dificultad existente en el diagnóstico de los adenocarcinomas de células claras, el 35% en nuestra serie, comparado con el adenocarcinoma seroso papilar (65%). En otras series revisadas el porcentaje es similar<sup>6</sup>. Este hecho pone de manifiesto las dificultades diagnósticas de la histología del tumor antes de la intervención quirúrgica<sup>6,7</sup>. Indudablemente, este problema influyó notablemente en el porcentaje nada desdeñable de mujeres en las que no se precisó el estadio quirúrgico. Estos tumores, particularmente el adenocarcinoma seroso papilar, se comportan más como carcinomas de ovario que como adenocarcinomas de endometrio. La cirugía debería ser, por tanto, radical; es necesario practicar una citología pélvica y diafragmática, una resección de los implantes sospechosos<sup>7</sup>, una histerectomía total, una doble anexectomía, una linfadenectomía aortopélvica completa y una omentectomía, con el objetivo final de una citorreducción óptima (menos de 1 cm), ya que es el predictor más potente de superviven-

cia<sup>7,8</sup>. El tratamiento habitual del adenocarcinoma de endometrio no incluye los procedimientos que asemejan al carcinoma de ovario, como la omentectomía. Por otro lado, es importante la edad, ya que en 9 casos las mujeres tenían más de 79 años, edad en la que consideramos oportuno realizar una cirugía menos agresiva. Es que de 36 mujeres operadas sólo a 13 (37%) se les practicó una linfadenectomía, a pesar de que en nuestro protocolo se especifica claramente la necesidad de su realización. Esto plantea un nuevo problema: si en esas mujeres, una vez conocido el diagnóstico anatomopatológico definitivo, estaría indicada una segunda cirugía de estadificación, tal como realizamos con los cánceres de ovario. Por ello, hemos tomado la decisión de presentar cada caso en nuestro comité de oncología ginecológica, y tomar una decisión individualizada sobre la pauta que se recomendará a la enferma.

Tanto el adenocarcinoma seroso papilar como el adenocarcinoma de células claras se hallan con frecuencia asociados a enfermedad extrauterina<sup>7-10</sup>, lo cual implica un mal pronóstico. Tienen una mayor tendencia que los endometrioides a invadir las estructuras vasculares del miometrio y a diseminarse precozmente fuera del útero, tanto en la superficie peritoneal como en los ganglios linfáticos<sup>11,12</sup>. Incluso sin evidencia macroscópica de invasión miometrial, son frecuentes las metástasis extrauterinas<sup>7,9,12-14</sup>.

Los datos sobre mortalidad en este estudio avalan el mal pronóstico de este tipo de tumores. Por otro lado, cabe destacar el mal pronóstico observado en las pacientes en estadios tempranos. Los índices de supervivencia, dependiendo de los estadios rondan el 0-50%, en la mayoría de las estadísticas<sup>3,4,6</sup>. Slo-movitz et al<sup>9</sup> estudiaron a 129 mujeres tratadas en el MD Anderson Hospital y observaron que el 38% de las 32 mujeres que no tenían invasión miometrial tenían invasión extrauterina. Por otro lado, autores como Creasman et al observaron que los tumores limitados al cuerpo del útero, en estadio I, tenían una supervivencia relativamente buena, equivalente a la del carcinoma endometrioide de G3<sup>15,16</sup>.

El adenocarcinoma de células claras es menos incidente que el seroso papilar, pero también es muy agresivo. Tiene tendencia a la invasión del espacio linfovascular y a infiltrar el miometrio en profundidad<sup>9</sup>, pero hay datos que sugieren que cuando está confinado al útero, sin extensión al cérvix, el pro-

472 nóstico es algo mejor que el del adenocarcinoma seroso papilar en las mismas condiciones<sup>15-19</sup>. Nuestra experiencia también confirma este hecho.

Estos 2 tipos de tumor no parecen tener base hormonal, y la hiperplasia atípica, precursor del adenocarcinoma endometriode, no lo es de estos casos. El estudio del ADN muestra, en general, aneuploidía

y existe a menudo sobreexpresión de la proteína p53, que muta desde el inicio de la carcinogénesis<sup>20</sup>. Estos tumores, particularmente el seroso papilar, se comportan más como carcinomas de ovario que como adenocarcinomas de endometrio. El CA 125 podría ser un buen marcador de actividad de la enfermedad<sup>21</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lauchlan SC. Tubal serous carcinoma of the endometrium. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105:615-8.
2. Hendrickson M, Martinez A, Ross J. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrium adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:93-108.
3. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer.* 2006;94:642-6.
4. Kato DT, Ferry JA, Goodman A, Sullinger J, Scully RE, Goff BA, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a clinicopathologic study of 30 cases. *Gynecol Oncol.* 1995;59:384-9.
5. Goff BA. Uterine papillary serous carcinoma: what have we learned over the past quarter century? *Gynecol Oncol.* 2005;98:341.
6. Faratian D, Stillie A. A review of the pathology and management of the uterine papillary serous carcinoma and correlation with outcome. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:972-8.
7. Memarzadeh S, Holschneider LH, Bristow RE. FIGO stage III and IV uterine papillary serous carcinoma: impact of residual disease on survival. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:454-8.
8. Moller KA, Gehrig PA. The role of optimal debulking in advanced stage serous carcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2004;94:170.
9. Slomovitz BM, Braddus RR, Burked TW, Sneige N, Soliman PT, Wu W, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol.* 2003; 91:463-9.
10. Podratz KC, Mariani A. Uterine papillary serous carcinomas: The exigency for clinical trials. *Gynecol Oncol.* 2003;91:461.
11. Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol.* 1991;40:207-17.
12. Kelly MG, O'Malley DM. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2005;98:353-9.
13. Goff BA, Kato D, Schmidt RA. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol.* 1994;54:264.
14. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB. Uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:600-10.
15. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancer when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;77:55.
16. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyer P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade III stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2004;95:593-6.
17. Abeler VM, Vergote IB. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer.* 1996;78:1740.
18. Carcangiu ML, Chambers JT. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14:30.
19. Creasman WT, Odicino F. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epid Biostat.* 2001;6:45.
20. Documentos de Consenso. Cáncer de endometrio. SEGO, 1999.
21. Abramovich D, Markman M, Kenedy A. Serum Ca 125 as a marker of disease activity in uterine papillary serous carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999;125:697.