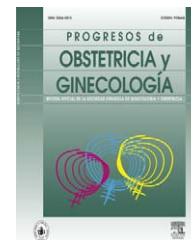


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Adenocarcinoma villoglandular de cérvix

Sonia M. García Rodríguez^{a,*}, Rosa Rodríguez Rodríguez^b, Nazaret Villalba Martín^a,
José Luis Trujillo Carrillo^a y Javier De La Torre Fdez De Vega^{a,*}

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Anatomía patológica, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España

Recibido el 17 de febrero de 2010; aceptado el 23 de junio de 2010

Accesible en línea el 12 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Adenocarcinoma
villoglandular de cervix;
Casos clínicos;
Revisión de la
bibliografía

KEYWORDS

Villoglandular
adenocarcinoma of the
uterine cervix;
Clinic cases;
Review of the
bibliography

Resumen El adenocarcinoma villoglandular de cérvix uterino es una neoplasia poco frecuente, con unas características histológicas y clínicas diferentes de otros tipos de adenocarcinomas de cérvix. No fue introducido en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud hasta 1994. El tratamiento de este tipo de tumor debe ser, en la medida de lo posible, conservador si la paciente desea preservar su fertilidad, pues presenta buen pronóstico. Los hallazgos microscópicos son típicos e incluyen: crecimiento exofítico, superficie de aspecto papilar y de leve a moderada atipia nuclear. Presentamos 4 casos clínicos de esta entidad, uno de ellos con progresión y comportamiento agresivo.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix

Abstract Villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix is a rare neoplasm, with histological and clinical features that distinguish it from other types of cervical adenocarcinomas. Until 1994, this entity was not included with the cervical carcinoma classification of the World Health Organization. The prognosis of this tumor is favorable and consequently treatment should be conservative as far as possible if the patient wishes to preserve fertility. Microscopic findings are typical and include exophytic growth, papillary surface and small-to-moderate nuclear atypia. We describe four cases of villoglandular adenocarcinoma, one of which showed aggressive progression.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de cuello uterino es la neoplasia maligna de origen ginecológico más frecuente, excluido el cáncer de mama. Del 80 al 90% de los casos corresponde a carcinoma escamoso, del 10 al 20% a adenocarcinoma y el resto a excepcionales casos de melanomas, sarcomas y metástasis¹. En las últimas

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: soniamgr@hotmail.com
(S.M. García Rodríguez), javierdelat@gmail.com
(J. De La Torre Fdez De Vega).

décadas se ha observado un aumento en la incidencia de adenocarcinoma, probablemente por la disminución de los casos de carcinoma escamoso. Esto es debido a la eficacia del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de las neoplasias intraepiteliales.

El adenocarcinoma villoglandular de cuello uterino es una neoplasia muy infrecuente, diferente histológica y clínicamente de otros tipos de adenocarcinoma cervical. Fue descrita por primera vez en 1989 por Young y Scully², pero hasta 1994 no se incorporó dentro de los tipos de carcinoma cervical por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³. Afecta principalmente a mujeres menores de 40 años de edad. Es importante identificar esta variante de carcinoma y establecer oportunamente el diagnóstico, ya que el pronóstico es mejor que el esperado para los demás tipos de carcinoma cervical. El tratamiento debe ser conservador, si la paciente desea preservar la fertilidad, debido a su pronóstico favorable. Los hallazgos microscópicos son característicos e incluyen: crecimiento exófitico, superficie de aspecto papilar y poca a moderada atipia nuclear⁴.

Presentamos 4 casos de adenocarcinoma villoglandular de cérvix debido a la baja incidencia de esta patología en el ámbito mundial: 3 casos de tumores confinados a cérvix, tratados quirúrgicamente y con buena evolución clínica, estando las pacientes vivas y libres de enfermedad, y un caso diagnosticado de afectación ganglionar y que ha presentado progresión tras la cirugía. Llama la atención la baja frecuencia en el mundo de este tipo de adenocarcinoma con metástasis ganglionares, teniendo en este caso peor pronóstico, reflejándose en uno de nuestros casos. Por otro lado, es imprescindible descartar otros tumores similares histológicamente, como el adenocarcinoma seroso de cérvix, que presenta mucho peor pronóstico.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 31 años que consultó por sangrado intermenstrual. Como antecedentes personales presenta dos partos normales, salpingectomía derecha por gestación ectópica y ovariectomía parcial izquierda por quiste ovárico, menarquia a los 11 años, fumadora de 20 cigarrillos al día de 15 años de evolución. La exploración inicial fue normal. Se procedió a tomar muestra para citología cérvico vaginal siendo el resultado de lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Se realizó una biopsia de endocérnix, resultando en la anatomía patológica un adenocarcinoma bien diferenciado. Con este diagnóstico, se procedió a realizar Intervención de Wertheim Meigs por laparotomía, conservándose ambos ovarios. El estudio anatómopatológico informó un adenocarcinoma bien diferenciado villoglandular de endocérnix de 4 cm. Se extirparon 12 ganglios pélvicos y 4 paraaórticos sin presentar ninguno de ellos afectación neoplásica. La paciente no precisó tratamiento adyuvante y actualmente, tras 7 años de la intervención quirúrgica no ha presentado recidiva de la enfermedad (fig. 1).

Caso 2

Paciente de 25 años de edad, nuligesta, que consultó por coitorragias de 2 meses de evolución. Como antecedentes

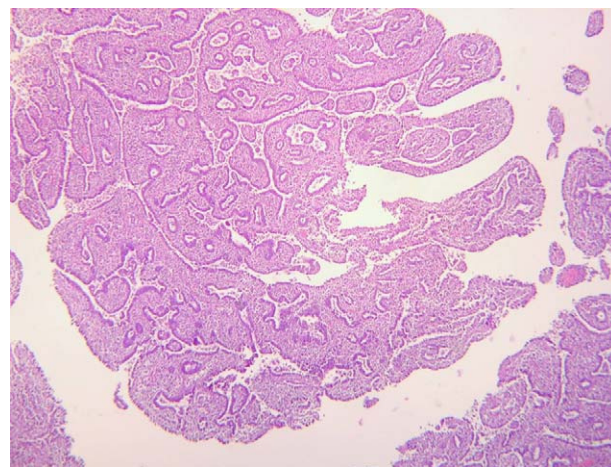


Figura 1 Imagen Microscópica (H-E 10x CGA) de carcinoma villoglandular. Patrón villoglandular con papilas altas y delgadas recubiertas de epitelio cilíndrico estratificado.

personales destaca la toma de ACHO desde hace 11 años debido a síndrome de ovarios poliquísticos. Menarquia a los 11 años. Última citología hace 2 años con resultado normal. Se realiza una citología cérvico-vaginal cuyo resultado es normal. A la exploración se observa una tumoración de 2 cm exófitica de labio anterior y con afectación de labio posterior del cérvix. Se realiza una colposcopia objetivándose una lesión vegetante, escasamente sangrante, con algún vaso grueso y estructura glandular irregular. Se toma biopsia de la lesión y el resultado es de adenocarcinoma villoglandular papilar con focos de microinvasión superficial. Con el juicio diagnóstico de carcinoma villoglandular de cérvix en estadio FIGO Ib, se realiza una traquelectomía ampliada más linfadenectomía pélvica más apendicectomía más cerclaje ístmico. El resultado anatómopatológico confirmó el tipo histológico y el estudio ganglionar mostró una linfadenitis crónica reactiva. Las revisiones posquirúrgicas no han mostrado anomalías en la exploración y las citologías han resultado normales. A día de hoy, las menstruaciones son regulares y la paciente no ha presentado gestaciones tras 7 años de

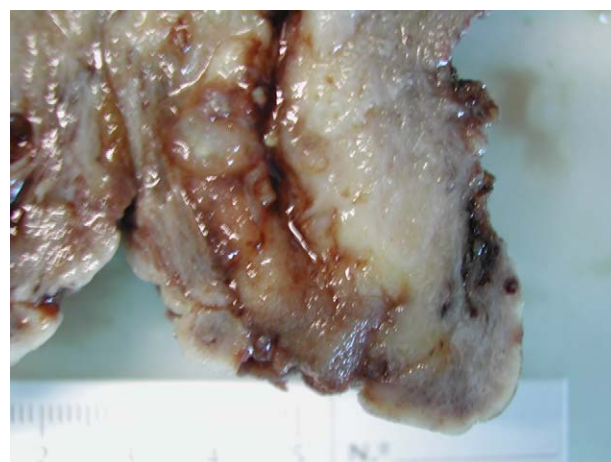


Figura 2 Imagen macroscópica al corte, con crecimiento exófitico en labio anterior de cervix correspondiente al caso clínico número 2.

haberse realizado la intervención quirúrgica por no presentar deseo genésico (fig. 2).

Caso 3

Paciente de 42 años de edad, que como antecedente gineco-obstétricos tuvo un aborto y 2 partos normales anteriores, con menarquia a los 9 años, tratamiento con ACHO durante 5 años y fumadora de 20-30 cigarrillos/día. Es remitida por sangrado intermenstrual escaso y leucorrea fétida. En la ecografía presenta un patrón de ocupación endometrial de 13,5 mm. Se realiza una exploración cervical, observándose un tumor exofítico de 4 cm. La citología cervical es sugestiva de adenocarcinoma y se toma biopsia de la lesión, cuyo resultado es de adenocarcinoma villoglandular. Se solicitó una ecografía renal, observándose una dilatación pielocalicial moderada-severa y, asimismo, se realizaron una cistoscopia y una colonoscopia, que resultaron normales. Se le realizó Intervención de Wertheim Meigs por laparotomía, hallándose unos ganglios pélvicos duros, adheridos a los vasos, que no son posibles de extirpar en su totalidad, lográndose solamente muestreo de cadena ganglionar iliaca externa. El resultado anatomopatológico fue de adenocarcinoma villoglandular de cuello uterino, que no afecta cuerpo uterino, parametrios ni fondos de saco vaginales, con una invasión estromal mayor de 5 mm. Se halló metástasis ganglionar focal en 2 de las 4 adenopatías extraídas de la cadena ganglionar iliaca externa. Posteriormente, la paciente recibió tratamiento con quimioterapia (5 ciclos de cisplatino) y telecobaltoterapia, además de braquiterapia intracavitaria.

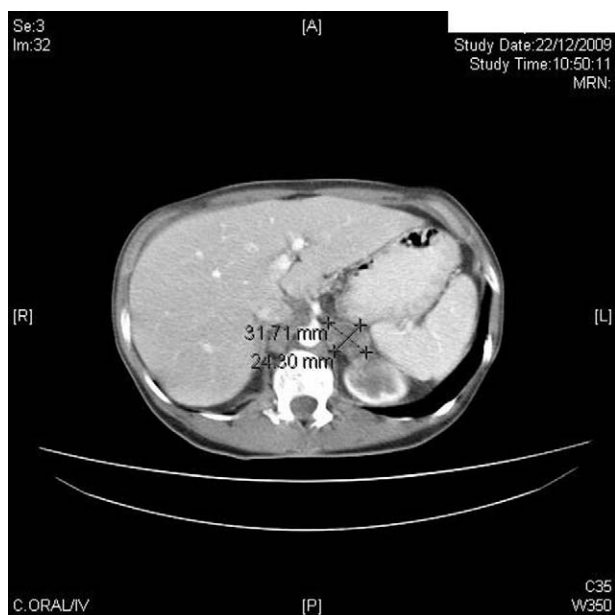


Figura 3 Presentamos la último TC abdominal realizado a la paciente del caso número 3 que presentaba afectación ganglionar y enfermedad en progresión. Se objetivan conglomerados adenopáticos retroperitoneales que desde hilos renales se extienden hasta la bifurcación, alcanzando $3,8 \times 2,9$ cm en paraaórtico izquierdo y $3,1 \times 1,1$ cm en región retrocava (22 y 28 mm, respectivamente, en el estudio previo). Adenomegalias en cadena iliaca común izquierda de 26 mm sin cambios.

Se produjo una recidiva ganglionar tras 2 años, siendo ésta diagnosticada por PET, tras un aumento de marcadores tumorales CEA y Ca 125. Se inició tratamiento de nuevo con radioterapia y posteriormente se observó en el TC una captación suprarrenal y paravertebral izquierda en L5. Comenzó nuevamente tratamiento quimioterápico con taxol y carboplatino, recibiendo 6 ciclos. En un nuevo control, 3 meses más tarde, se realizó una PET, describiéndose enfermedad estable. Tras 5 años de la intervención, en un nuevo control, aparece en la TC progresión ganglionar retroperitoneal tras nueva elevación de marcadores tumorales. Recibió tratamiento con 6 ciclos de topotecan más cisplatino, con respuesta parcial. Actualmente han transcurrido 7 años desde la intervención quirúrgica y la paciente está viva con enfermedad (fig. 3).

Caso 4

Paciente de 46 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés y con 2 partos normales previos, que consultó por metrorragias de 3 meses de evolución. La paciente aportaba una citología extraclínica reciente donde se habían observado células glandulares atípicas. A la exploración no se encontró ningún hallazgo patológico. En la ecografía se aprecia una imagen que impresiona de pólipo endocervical de 2 cm, con profusa vascularización estromal. Se realizó un legrado endocervical cuyo resultado fue de adenocarcinoma villoglandular e histeroscopia, hallándose una neoplasia intracervical con una cavidad normal. Con el juicio diagnóstico de carcinoma de cérvix Ib1 se realizó intervención de Wertheim Meigs por laparoscopia, conservándose el ovario derecho. El resultado anatomopatológico fue de adenocarcinoma villoglandular de cuello uterino con marcados signos inflamatorios pT1b1. Se aislaron 2 posibles adenopatías de los ganglios pélvicos derechos extraídos y 5 de los izquierdos, que fueron informados como linfadenitis reactiva inespecífica. Los controles posteriores no han mostrado signos de enfermedad y las citologías han resultado normales tras 2 años de haberse presentado la patología (fig. 4).

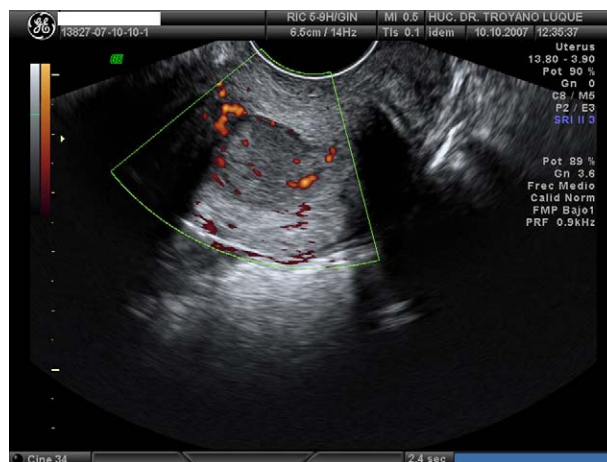


Figura 4 Ecografía transvaginal realizada a la paciente de nuestro caso n° 4 en el estudio diagnóstico. Imagen que impresiona de pólipo endocervical de 2 cm, con profusa vascularización estromal.

Discusión

El adenocarcinoma villoglandular de cérvix es una forma bien diferenciada de adenocarcinoma cervical. Es un tumor poco frecuente y su introducción en la OMS es relativamente reciente.

Este tipo de adenocarcinoma se da en mujeres jóvenes de entre 23 y 54 años, coincidiendo este rango de edades con los casos descritos de nuestra unidad. La verdadera incidencia de este tipo de tumor se desconoce, estimándose que representan entre un 2 y un 3% de los adenocarcinomas de cérvix⁵. Se ha sugerido relación con la toma de anticonceptivos hormonales por vía oral. Todas nuestras pacientes habían utilizado este tipo de anticoncepción durante años (tabla 1).

Debido a la baja incidencia de este tipo de tumor, menos de 100 casos descritos en el mundo, no es clara la asociación a factores como la infección por el virus del papiloma humano, el número de parejas sexuales, tabaquismo, etc.

Su manifestación más frecuente es mediante sangrado anormal, presentándose en los casos descritos como *spotting* (2 de nuestros casos), coitorragias y metrorragias⁶.

Macroscópicamente podremos observar lesiones polipoides, con crecimiento exofítico y fácilmente sangrantes, y en el examen colposcópico suelen manifestarse con vasos atípicos y/o con aspecto de ectopia⁷.

Microscópicamente presenta un componente superficial formado por papilas altas y delgadas recubiertas de epitelio cilíndrico estratificado que presenta solo leves atipias nucleares menores y figuras mitóticas poco aberrantes. Dicho epitelio puede tener características endocervicales, endometrioides o intestinales⁸ (fig. 5).

Dado que está compuesto por una gran cantidad de papilas, macroscópicamente suele formar una masa vegetante, exofítica y friable, apareciendo de este modo en 2 de nuestros casos.

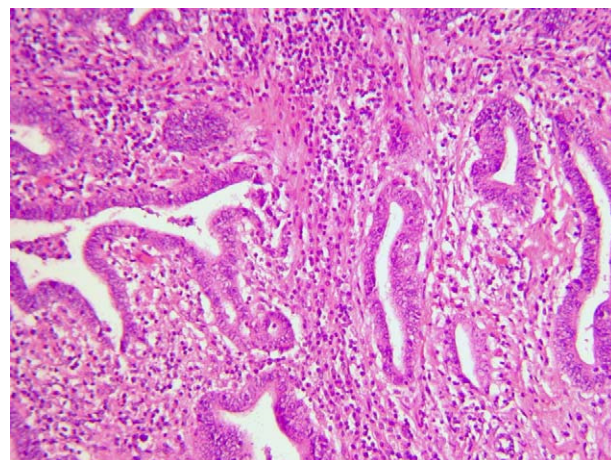


Figura 5 Imagen microscópica (H-E 40x CGA). E epitelio cilíndrico estratificado que presenta solo leves atipias nucleares y escasas figuras mitóticas.

En la mayoría de los casos es invasivo superficialmente, aunque rara vez puede producirse la invasión en profundidad con afectación del miometrio. Las metástasis linfáticas son raras, y solo hay descritos 7 casos⁹. Cabe destacar que en nuestra revisión existe una paciente con metástasis linfática.

Su asociación con neoplasia intraepitelial cervical o adenocarcinoma in situ a nivel subyacente es frecuente¹⁰.

Debemos realizar el diagnóstico diferencial histológico¹¹ de esta entidad con:

1. Cervicitis crónica papilar: crecimiento hiperplásico tipo papilar en el contexto de una cervicitis aguda o crónica.
2. Adenofibroma papilar de cérvix: neoplasia benigna dentro de los tumores epiteliales mixtos y mesenquimáticos, similar histológicamente al adenofibroma de ovario.

Tabla 1 Aspectos clínico-patológicos de los casos estudiados de adenocarcinoma villoglandular de cérvix

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	31	25	42	46
Antecedentes personales	Fumadora Salpingectomía derecha Ovariectomía parcial izquierda	ACHO	ACHO fumadora	Sin interés
Paridad	2	0	2	2
Forma de presentación	Sangrado intermitente	Coitorragias	Sangrado intermitente y leucorrea fétida	Metrorragias
Examen clínico-colposcópico	Normal	Tumoración de 2 cm. en labio ant. de cérvix	Tumor exofítico de 4 cm	Normal
Afectación linfática	No	No	Sí	No
Tratamiento qx	Wertheim Meigs por laparotomía	Traquelectomía ampliada + linfadenectomía pélvica	Wertheim Meigs por laparotomía (sólo muestreo de cadena ganglionar externa)	Wertheim Meigs por laparoscopia
Tratamiento adyuvante	No	No	RadioterapiaQuimioterapia	No
Estado actual	Libre de enfermedad	Libre de enfermedad	Progresión linfática	Libre de enfermedad
Tiempo de evolución	7 años	7 años	5 años	2 años

3. Papiloma mülleriano: tumor que nace del segmento inferior del útero, crecimiento fibroblástico prominente con papilas que proyectan hacia espacios císticos y hacia la cavidad endometrial o endocervical.
4. Adenocarcinoma seroso de cérvix: fundamental diagnóstico diferencial. A diferencia del adenocarcinoma villoglandular, presenta muy mal pronóstico, teniendo en cuenta que tiene un alto grado nuclear y numerosas mitosis.

Dado su excelente pronóstico, en la mayoría de los casos, permite utilizar tratamientos que preservan la fertilidad, lo cual es importante puesto que suele darse en pacientes en edad fértil.

Su pronóstico es excelente. Todas las pacientes (incluso solo tratadas con escisión simple o conización) sobrevivieron sin recurrencia tras 7-77 meses¹². Tres de los casos descritos en la revisión no han presentado recurrencia.

Existen, en cambio, excepciones en las que este tipo de tumor se comporta de manera más agresiva. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con el resto de carcinomas cervicales, puesto que puede modificar nuestra actitud terapéutica. Sólo se han descrito 2 fallecimientos en la literatura¹³.

En cuanto al tratamiento, la conización será terapéutica si los márgenes de resección están libres de tumor, si la invasión es menor de 3 mm y si no existe invasión vascular. En caso de no cumplirse los anteriores requisitos, estaría indicado realizar histerectomía radical más linfadenectomía pélvica¹⁴. A tres de nuestras pacientes se les realizó operación de Wertheim Meigs, puesto que sus deseos genésicos ya habían sido cumplidos. La excepción es la paciente nuligesta de 25 años a la que se le realizó una traquelectomía ampliada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and other tumors of the Cervix. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4th ed. Baltimore: Robert J. Kurman; 1993.

2. Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1989;63:1773-9.
3. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Histological typing of female genital tract tumors. World Health Organization International histological classification of tumors. 2nd ed. New York: Springer-Verlag. 1994. p. 44.
4. Wells M, Östör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Neslans JM, et al. Tumors of the uterine cervix. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs (WHO classification). Lyon: IARC Press; 2003. p. 273.
5. Kaku T, Kamura T, Shigematsu T, Sakai K, Nakanami N, Uemura K, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix with predominantly villoglandular papillary growth pattern. *Gynecol Oncol*. 1999; 64:147-52.
6. Collinet P, Prolongeau JF, Vaneecloo S. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol*. 1999;86:101-3.
7. Dede M, Deveci G, Deveci MS, Yenen MC, Goktolga U, Dilek S, et al. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman: a case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med*. 2004;202:305-31.
8. Utsugi K, Shimizu Y, Akiyama F, Umezawa S, Hasumi K. Clinico-pathologic features of villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2004;92:64-70.
9. Utsugi K, Shimizu Y, Akiyama F, Umezawa F, Hasumi K. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix with bulky lymph node metastases. *Eur J Obstet Gynecol*. 2002;105: 186-8.
10. Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Mitsuhashi A, Kawamata Y, Shirasawa H, et al. Human papillomavirus- positive well- differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2000;77:473-7.
11. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Histological typing of female genital tract tumors. World Health Organization international histological classification of tumors. 2nd Ed. New York: Springer-Verlag. 1994. p. 44.
12. Khunamornpong S, Maleemonkol S, Siriaunkgul S, Pantusart A. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a report of 15 cases including two with lymph node metastasis. *J Med Assoc Thailand*. 2001;84:882-8.
13. Garcea A, Nunns D, Ireland D, Brown L. A case of villoglandular adenocarcinoma of the cervix with lymph node metastasis. *BJOG*. 2003;110:627-9.
14. Falcón O, García R, Lubrano A, Morín JC, Andújar M. Successful term delivery following conservative management for villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A case report. *Gynecol Oncol*. 2006;101:168-71.