



CASO CLÍNICO

Adenocarcinoma cervical de células claras no relacionado con exposición a dietilestilbestrol. Reto diagnóstico

I. Zapardiel^{a,*}, V. Godoy^b y F.J. Salazar^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España

^bCentro Médico Godoy, Madrid, España

Recibido el 29 de enero de 2009; aceptado el 13 de marzo de 2009

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Cáncer de cérvix uterino;
Cáncer de cérvix uterino;
Cáncer de cérvix uterino;
Cáncer de cérvix uterino;
Cáncer de cérvix uterino;

KEYWORDS

Clear cell carcinoma;
Radical hysterectomy;
Prognosis;
Cervical
adenocarcinoma

Resumen

Los adenocarcinomas del cérvix uterino son un tipo de tumor raro, representan alrededor del 5–10% del total de tumores en esa localización y, dentro de todos éstos, los de células claras suponen el 4–9%. El factor pronóstico más importante es el estadio tumoral, por lo que un diagnóstico precoz influye de manera notoria en la supervivencia de las pacientes; por ello, solventar los problemas diagnósticos que esta entidad ofrece se convierte en algo esencial. Presentamos un caso de adenocarcinoma de células claras de cérvix, no relacionado con exposición intrauterina a dietilestilbestrol, cuyo proceso diagnóstico conviene tener en cuenta.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Clear cell adenocarcinoma of the cervix without diethylstilbestrol exposure.
A diagnostic challenge**

Abstract

Cervical adenocarcinomas are rare, representing 5–10% of all cervical malignancies. Among this type of malignancy, clear cell adenocarcinomas account for 4–9%. The most important prognostic factor is tumoral stage, and consequently early diagnosis is essential due to its impact on patient survival. We report a case of clear cell cervical adenocarcinoma without diethylstilbestrol exposure and describe the diagnostic process.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignaciozapardiel@hotmail.com
(I. Zapardiel).

Los adenocarcinomas del cérvix uterino son un tipo de tumor raro, representan alrededor del 5–10% del total de tumores en esa localización y, dentro de todos éstos, los de células

claras suponen el 4-9%. Este tipo de tumor afecta preferentemente a mujeres posmenopáusicas, aunque también se da en mujeres jóvenes con antecedentes de exposición en el período prenatal al dietilestilbestrol (DES). El pronóstico de esta estirpe tumoral es malo, siendo peor en la variedad de células claras que en los otros tipos de adenocarcinoma. El factor pronóstico más importante es el estadio tumoral, por lo que un diagnóstico precoz influye de manera notoria en la supervivencia de las pacientes²; por ello, solventar los problemas diagnósticos que esta entidad ofrece se convierte en algo esencial. Presentamos un caso de adenocarcinoma de células claras de cérvix, no relacionado con exposición intrauterina a DES, cuyo proceso diagnóstico conviene tener en cuenta.

Caso clínico

Paciente de 46 años de edad y nacionalidad española que acudió a nuestro Servicio de Urgencias por sangrado vaginal abundante. No presentaba hábitos tóxicos ni antecedentes personales ni familiares de interés. Entre sus antecedentes ginecoobstétricos presentó la menarquía a los 12 años y tenía un tipo menstrual regular; además, tuvo dos embarazos con dos partos eutócicos sin incidencias.

En la exploración de urgencias se observó una zona superficial, de aproximadamente 5 mm, ligeramente ulcerada con sangrado moderado, que se extirpó por completo en quirófano. El estudio anatomo-patológico de la pieza fue informado como *tumor cervical no clasificado*.

Tras esto, a la paciente se le realizó un estudio completo, incluyendo exploración ginecológica, colposcopia, citología, ecografía ginecológica e histeroscopia con toma de biopsia endometrial, que resultó absolutamente normal. El estudio de HPV fue positivo para los serotipos 18 y 59. Asimismo, se le realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) que informó de *possible tumoración de 25 mm en la cara lateral derecha del cérvix* (fig. 1).

Debido al estado asintomático de la paciente y a la normalidad del resto de las pruebas, pese a la RMN, ella decide tomar una actitud expectante. A los 6 meses se le realizó una revisión completa estando la paciente asintomática; el resultado de todas las pruebas fue normal excepto la RMN, en la que se observó la misma imagen vista seis meses antes, que permanecía sin modificaciones sustanciales respecto al estudio previo (fig. 2).

La paciente no acudió a revisión ni a consulta hasta 26 meses después de la última revisión por haberse mantenido asintomática hasta ese momento, en que comenzó con sangrado moderado.

En la exploración con el espéculo no se observó ninguna característica patológica, pero en el tacto vaginal se palpó una tumoración blanda en la cara posterior cervical con abundante sangrado al tacto. La ecografía Doppler demostró una hipervascularización anómala del cérvix muy llamativa, con un útero poliomiotoso (fig. 3). Se realizó un legrado endocervical para confirmar el diagnóstico de sospecha, que se informó de *tumor maligno organoide indiferenciado* (fig. 4).

Con estos datos, a la paciente se le realizó una hysterectomía radical que en el estudio anatomo-patológico resultó corresponder a un *tumor maligno de células claras*

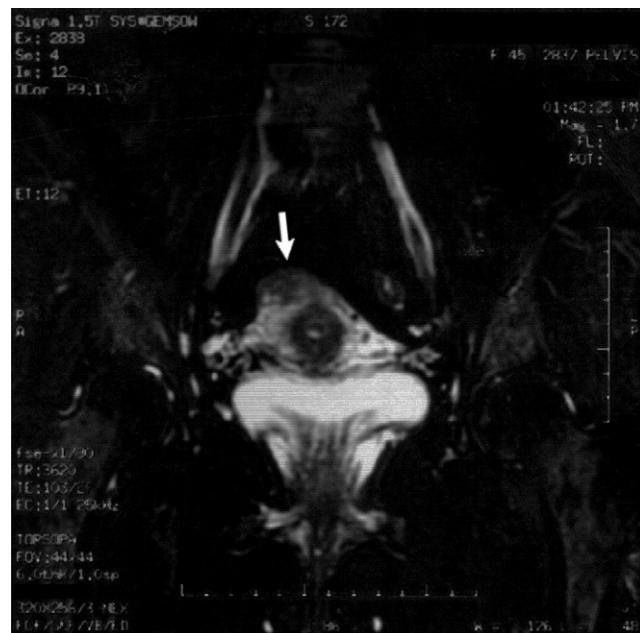


Figura 1 Primera resonancia magnética. La flecha marca la sospecha de tumoración cervical.

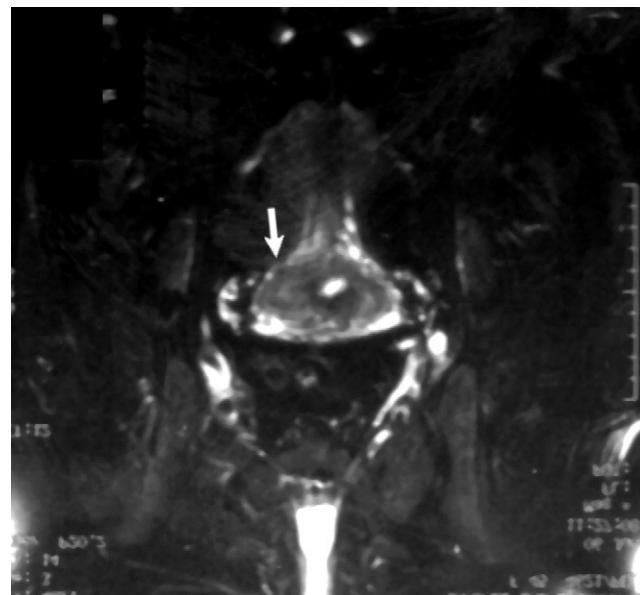


Figura 2 Resonancia magnética de control a los seis meses. La flecha marca la lesión cervical.

escasamente diferenciado con bordes libres (fig. 5) que media 23 mm. Se realizó análisis inmunohistoquímico de la pieza, siendo los siguientes marcadores negativos: cromogranina, EMA, queratina, S-100, sinaptofisina, tiroglobulina, vicentina y CA-125; la enolasa fue ligeramente positiva, junto con un Ki-67 del 10%. Se añadió tratamiento radioterapéutico posterior adyuvante y la paciente ha sido seguida posteriormente sin presentar recidiva tras 16 meses.



Figura 3 Ecografía cervical 2D, con intensa captación Doppler.

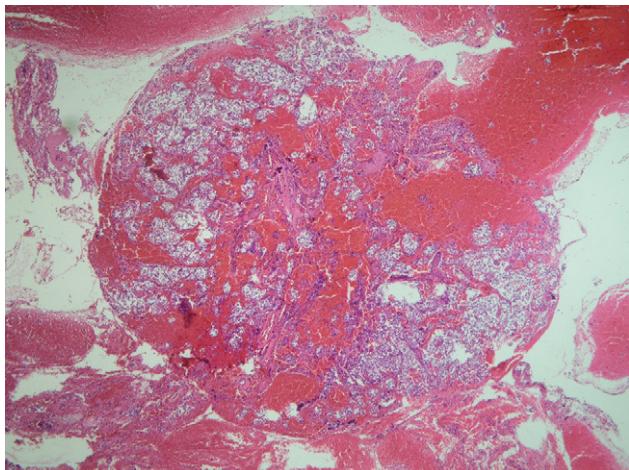


Figura 4 Estudio anatomo patológico del legrado endocervical.

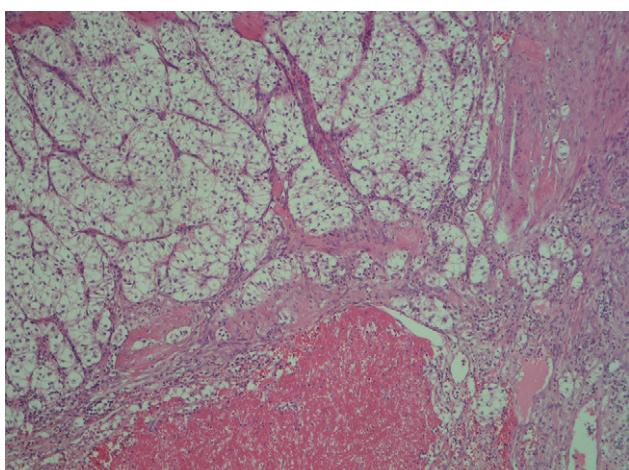


Figura 5 Estudio anatomo patológico de la pieza quirúrgica.

Discusión

El cáncer de cérvix es el cáncer ginecológico más frecuente en la población mundial; el 90% de ellos es de tipo epidermoide y, dentro del otro 10%, no epidermoide; los adenocarcinomas de células claras son minoritarios³.

Los factores de riesgo que parecen más relacionados con el desarrollo del cáncer cervical son el comienzo precoz de las relaciones sexuales, las múltiples parejas sexuales y las parejas de riesgo. Todos ellos parecen relacionados con la infección por HPV⁴, el cual está fuertemente asociado con el desarrollo del cáncer de cérvix. De todos los serotipos descritos, el 18 parece ser el que se relaciona con más frecuencia a adenocarcinomas de cérvix⁵; en nuestro caso, la detección fue positiva para el serotipo 18 y 56; este segundo también ha demostrado una fuerte asociación con adenocarcinoma, con una *odds ratio* mayor de 100, junto con el 33, 35, 45, 51 y 58⁶. Otro factor que en el pasado se ha relacionado fuertemente con el carcinoma de células claras es la exposición intrauterina a DES, el cual se usó desde 1948 a 1971 como tratamiento para la infertilidad; esto justificaría la distribución bimodal de este tipo histológico, con un pico de alrededor de los 25 años (relacionado con DES) y otro a los 70 años (no relacionado con DES), lo que representa un total del 60% de carcinomas de células claras de cérvix uterino⁴. Nuestra paciente no refirió conocer exposición a DES, y con 46 años parece que la ausencia de relación con DES es la opción más probable. Otros factores de riesgo son la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo y la inmonosupresión, entre otros⁷, siendo nuestra paciente en principio de bajo riesgo.

Dado que el cribado del cáncer cervical se realiza con la citología, y ésta tiene una baja sensibilidad para el adenocarcinoma ya que no recoge las células descamadas del interior de las glándulas⁷, el diagnóstico de este subtipo de cáncer resulta muchas veces complicado⁸. Además, estos tumores son con frecuencia no palpables y cuando dan algún síntoma en las mujeres jóvenes, como el manchado, éste se confunde con frecuencia con alteraciones menstruales; todo ello hace que esta patología sea todo un reto diagnóstico⁹, que obviamente puede afectar a su pronóstico si éste se retrasa en exceso. Por ello, no resulta extraño que el estudio citológico inicial que se le realizó a esta paciente resultara negativo, continuando así en el siguiente control a los seis meses.

Con respecto al pronóstico de la enfermedad, los factores más importantes son el estadio tumoral, el tamaño, el patrón de crecimiento, la atipia nuclear y la actividad mitótica. En caso del carcinoma de células claras en estadios I-II, la supervivencia a 5 años no supera el 60%, considerándose este subtipo de mal pronóstico⁴. En este caso, el estadio tumoral de la FIGO es un ib1 (tumor confinado a cérvix menor de 4cm) y el tratamiento estándar para estos estadios iniciales es la histerectomía radical (Wertheim-Meigs o Schauta) junto con linfadenectomía pélvica, añadiendo radioterapia posterior si la cirugía es incompleta, hay 2 o más ganglios linfáticos positivos, afectación parametrial o vaginal, o existe una recurrencia. Dado que no se realizó la linfadenectomía, se completó el tratamiento con radioterapia pélvica. A pesar de esto, hay algunos autores como Thomas et al¹⁰, que sugieren que en estadios precoces, la cirugía radical aislada ofrece los mismos resultados, por lo que no sería necesaria terapia adyuvante

de ningún tipo. La traquelectomía en nuestro caso no estaría indicada, ya que se puede plantear cuando los deseos genéticos de la paciente no están cumplidos y el tumor mide menos de 2 cm de diámetro, que no era nuestro caso. En estadios III-IV parece que la combinación de quimioterapia con radioterapia está dando resultados aceptables, ya que el pronóstico en estas etapas es muy pobre¹¹.

Bibliografía

1. Ding DC, Chang FW, Yu MH. Huge clear cell carcinoma of the cervix in teenager not associated with diethylstilbestrol: A brief case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117:115–6.
2. González-Merlo J. *Ginecología Oncológica*. 2 ed. Barcelona: Ed. Masson; 2000. p 199-219.
3. Alfsen GC, Reed W, Abeler VM. Reproducibility of classification in non-squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2003;90:282–9.
4. Chen CW, Hsiao HM, Chen CA, Hsieh CY, Cheng WF. Clear cell adenocarcinoma of the cervix. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007; 46:453–5.
5. Alterkruse SF, Lacey Jr JV, Brinton LA, Gravitt PE, Silverberg SG, Barnes Jr A, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:657–63.
6. Castellsagué X, Díaz M, Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:303–15.
7. Steward J, Bevans-Wilkins K, Ye C, Kurtycz D. Clear-cell endocervical adenocarcinoma in a 19-year-old woman. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:839–42.
8. Florescu M, Craioiu S, Coconu M, Cernea N. Diagnosis problems in a case of carcinoma with clear cells at the uterine cervix level. *Rom J Morphol Embryol.* 1998;44:73–8.
9. Ahrens WA, Barrón-Rodríguez P, McKee M, Rivkees S, Reyes-Múgica M. Clear cell adenocarcinoma of the cervix in a child without in utero exposure to diethylstilbestrol: A case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:690–5.
10. Thomas BJ, Wright JD, Laiser AL, Chi DS, Mutch DG, Podratz KC, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: A multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol Oncol.* 2008;109:335–9.
11. Chan KKL, Kwong P, Tam KF, Ngan HYS. A combination of chemoradiation and chemotherapy for treatment of advanced clear cell adenocarcinoma of cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:559–63.