

440 **A. Monferrer^a**
E. Asins^a
S. Rivas^b
J. Monleón^a
V. Rubio^a
M. Sanz^a

Adenocarcinoma villoglandular de cérvix: descripción de cuatro casos clínicos y revisión de la bibliografía

^aSección de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Correspondencia:

Dra. A. Monferrer Serrano.
La Purísima 139, 4.º B. 12550 Almazora. Castellón. España.
Correo electrónico: monferrer_alb@gva.es

Fecha de recepción: 27/10/03

Aceptado para su publicación: 11/6/04

Villoglandular adenocarcinoma of the cervix: report of four cases and literature review

RESUMEN

El adenocarcinoma villoglandular de cérvix es una variedad de adenocarcinoma caracterizado por su buen pronóstico y su aparición en mujeres jóvenes. Presentamos 4 casos de adenocarcinoma villoglandular de cérvix. La edad media de presentación era de 36 años (intervalo de 25-47 años). Las pacientes fueron tratadas respectivamente con los siguientes procedimientos: histerectomía abdominal simple, histerectomía radical tipo Wertheim-Meigs en 2 pacientes y conización cervical. En todos los casos el tumor estaba confinado al cérvix. Las pacientes permanecen sin enfermedad tras un seguimiento de 5-48 meses (con una media de 31,2 meses).

PALABRAS CLAVE

Cérvix. Adenocarcinoma. Adenocarcinoma villoglandular.

ABSTRACT

Villoglandular adenocarcinoma of the cervix is a type of adenocarcinoma characterized by its good

prognosis and its development in young women. We present four cases of villoglandular adenocarcinoma. The mean age at presentation was 36 years (range: 25-47 years). The patients were treated by the following surgical procedures: simple abdominal hysterectomy, Wertheim-Meigs radical hysterectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy in two patients and cervical conization. In all patients the tumor was confined to the cervix. The patients have remained disease-free after a follow-up of 5-48 months (mean 31.2 months).

KEY WORDS

Cervix. Adenocarcinoma. Villoglandular adenocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

Los adenocarcinomas constituyen el 10-20% de los carcinomas invasivos de cérvix, son menos frecuentes que los carcinomas de células escamosas y de peor pronóstico que éstos¹. En 1989, Young y Scully describieron una variedad histológica de adenocarcinoma endocervical que afecta a mujeres jóvenes y presenta buen pronóstico: el adenocarcino-

ma villoglandular papilar de cérvix². Posteriormente Jones estableció una subclasificación en 3 tipos: endocervical, endometroide e intestinal³.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de 34 años, G2P1A1, que consulta por coitrorragia. A la exploración ginecológica destaca la presencia de una masa exofítica cervical en labio lateral derecho de 2-3 cm, sangrante al contacto. La biopsia de la masa informa de adenocarcinoma bien diferenciado villoglandular papilar. Se programa para conización cervical con bisturí frío, cuyo estudio histológico de la pieza quirúrgica revela un adenocarcinoma bien diferenciado villoglandular de endocérvix que afecta a todas las secciones, el borde quirúrgico ectocervical está libre y la extensión superficial al límite quirúrgico endocervical es menor de 1-2 mm.

La serie ósea metastásica es negativa. La resonancia magnética (RM) informa de una posible afectación e infiltración local del parametrio derecho.

Se decide histerectomía abdominal simple. El estudio histológico del material quirúrgico informa de la presencia de resto tumoral en la mucosa endocervical con extensión superficial e infiltración en profundidad del estroma cervical, de 2-3 cm de dimensiones máximas, por adenocarcinoma bien diferenciado villoglandular de cérvix. La mucosa procedente del istmo estaba libre, así como el límite quirúrgico inferior y los parametrios. El endometrio era proliferativo y en el fondo del útero se halló un leiomioma subseroso de 0,9 cm. El lavado peritoneal fue negativo para células malignas. No se administró ningún tratamiento coadyuvante.

Tras la intervención, los controles periódicos (examen físico, citologías y marcadores tumorales) son normales. Han transcurrido ya 4 años desde la intervención y la paciente permanece libre de enfermedad.

Caso 2

Paciente de 47 años, G2P2, remitida desde su ambulatorio a la sección de ginecología oncológica del

Hospital Universitario La Fe por citología cervicovaginal anómala (existía una pérdida de arquitectura de los grupos endocervicales, con ocasionales figuras mitóticas e imágenes de necrosis individual).

En la exploración ginecológica destaca la presencia de una lesión friable y plana que ocupa el labio posterior del exocérvix. Se toma biopsia dirigida mediante colposcopia, cuyo estudio histológico informa de la presencia de un adenocarcinoma bien diferenciado de tipo villoglandular. Se programa para conización cervical con asa de diatermia. El resultado anatomopatológico revela la existencia de un adenocarcinoma endocervical villoglandular que afecta a las 12 secciones con crecimiento exofítico e invasión en profundidad hasta 0,4 cm, si bien permeabiliza quistes endocervicales y queda cercano (2-3 mm) al límite quirúrgico endocervical.

Se solicita una serie ósea metastásica, que es negativa, y una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica, en la que destaca la presencia de un quiste parauterino derecho de 4-3 cm.

Se decide realizar una histerectomía tipo Wertheim-Meigs con linfadenectomía pélvica bilateral. La anatomía patológica informa de la presencia de focos de ligera hiperplasia glandular endocervical con signos de cervicitis y áreas focales de reacción inflamatoria granulomatosa libre de infiltración tumoral. El endometrio es secretor y el miometrio no muestra alteraciones. Los anexos son normales y en el parametrio no se halla infiltración tumoral. El estudio histológico de los 15 ganglios linfáticos pélvicos obtenidos fue negativo.

Tras la intervención, la paciente fue sometida de forma periódica a un seguimiento clínico, citológico y con marcadores tumorales. Han transcurrido 3 años desde la intervención quirúrgica y la paciente permanece libre de enfermedad.

Caso 3

Paciente de 38 años, G2P2, que consulta en su hospital por coitrorragia, desde donde nos es remitida con el diagnóstico de adenocarcinoma villoglandular de cérvix para completar estudio y posterior tratamiento. En el examen físico se objetiva una masa exofítica de 4-5 cm dependiente de la cara anterior del cérvix. La biopsia de dicha masa confirma la presencia de un adenocarcinoma bien diferencia-

442 do de tipo villoglandular. La ecografía pélvica muestra un útero de 104 60 48 mm con pólipo endometrial de 10 13 mm, una masa tumoral cervical de 63 43 mm y Doppler con IR 0,48 y S/D 2. La TC abdominopélvica revela la presencia de adenopatías retroperitoneales aisladas y de una masa cervical de naturaleza heterogénea que comprime la vejiga y protruye en el recto compatible con un cáncer de cérvix. Serie ósea metastásica negativa. Marcadores tumorales: Ca125, 18,37 U/ml; Ca19.9, 0,00 U/ml; antígeno carcinoembrionario (CEA), 2,5 ng/ml. El estudio del virus del papiloma humano mediante técnica por proteína C reactiva (PCR) fue negativo.

Se programa para conización cervical con bisturí frío. El estudio histológico de la pieza quirúrgica informa de la presencia de un extenso adenocarcinoma bien diferenciado de endocérvix de tipo villoglandular que afecta a las 12 secciones horarias, de 3,5 2,5 3 cm, con áreas de infiltración del estroma cervical (de 1,3-1,5 cm) asociado a focos de adenocarcinoma bien diferenciado, presentes en el frente profundo de infiltración, así como a 2 focos de carcinoma epidermoide *in situ* (neoplasia intraepitelial grado III [CIN III]) que afecta a la unión escamosocolumnar, en transición directa a focos de transformación coilocitósica ectocervical. La lesión tumoral se extiende a la inmediata vecindad del límite quirúrgico endocervical, llegando a estar a 3,5 mm del límite de resección.

Se decide practicar una histerectomía tipo Wertheim-Meigs con linfadenectomía pélvica bilateral. El resultado histológico informa de la presencia de un remanente cervical con cambios inflamatorios crónicos granulomatosos tipo cuerpo extraño y cambios coilocitósicos focales. En la mucosa endocervical se observa un área focal de metaplasia. El endometrio es de tipo secretor, el miometrio no muestra alteraciones, los parametrios están libres y los 39 ganglios linfáticos obtenidos se hallan libres de infiltración tumoral. Lavado peritoneal negativo.

La paciente sigue controles periódicos (examen clínico, citología y marcadores tumorales). Tras 3 años desde la cirugía, permanece libre de enfermedad.

Caso 4

Paciente de 25 años, nuligesta, menarquía a los 14 años, fórmula menstrual (FM) = 4/28, última ci-

tología cervicovaginal, realizada hacía 2 años, normal. Consulta en su hospital por coitorragia de 12 meses de evolución. Allí le extirpan un pólipo cervical de 2 cm cuyo resultado histológico informa de adenocarcinoma villoglandular cervical. Con dicho diagnóstico es remitida a la sección de ginecología oncológica del Hospital Universitario La Fe para completar estudio y posterior tratamiento.

A la exploración ginecológica se observa un cérvix con eritroplasia periorificial y pequeñas masas exofíticas endocervicales, de las cuales se toman biopsias dirigidas mediante colposcopia que informa de la existencia de escasos restos de adenocarcinoma villoglandular infiltrante superficial (figs. 1 y 2).

En la ecografía vaginal se observa un útero de 67 38 23 mm, endometrio regular, y se visualiza una imagen en endocérvix hiperrefringente de 8,2 mm. Ovarios de 23 y 29 mm. Marcadores tumorales: CEA, 0,3 g/ml; Ca19,9, 0,8 U/ml; Ca125, 12,6 U/ml; SCC, 0,3 g/ml. Serie ósea metastásica negativa. La RM informa de la existencia a nivel pélvico de un moderado engrosamiento generalizado de las paredes de los fórnices vaginales con ocupación de la luz, sin afectación del estroma cervical ni del endometrio; no se observa afectación de parametrio ni crecimiento adenopático regional, ni crecimiento adenopático intraperitoneal ni extraperitoneal. El estudio mediante PCR del virus del papiloma humano fue positivo para los tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39 y 45).

Se programa para conización cervical con bisturí frío y legrado fraccionado. El estudio histológico procedente del material de conización informa de metaplasia escamosa y mucosa endocervical con cambios reactivos inespecíficos, sin que se observen signos de malignidad. El resultado anatomopatológico del legrado informa de un endometrio proliferativo sin signos de malignidad y la existencia de mucosa endocervical sin cambios significativos. Transcurridos 5 meses desde la intervención, la paciente se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN

El primer análisis clinicopatológico de esta variedad histológica fue realizado por Young y Scully². Posteriormente han sido varios los artículos publicados a propósito de este tipo de tumor. Hemos con-

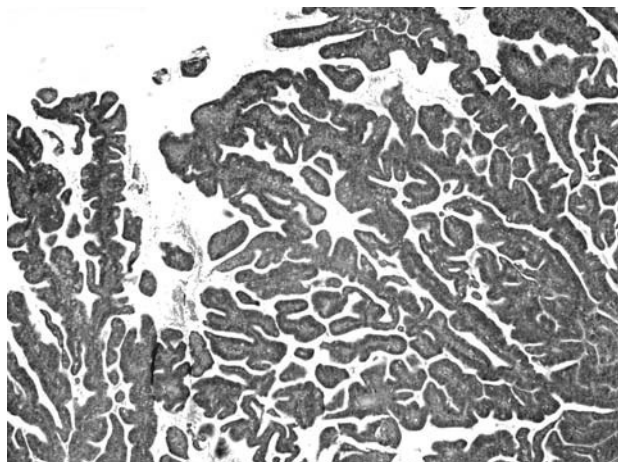


Figura 1. Adenocarcinoma villoglandular de endocérvix. Imagen histológica donde se observa una estructura arborescente compleja constituida por delicadas frondas papilares ramificadas (hematoxilina y eosina, 4).

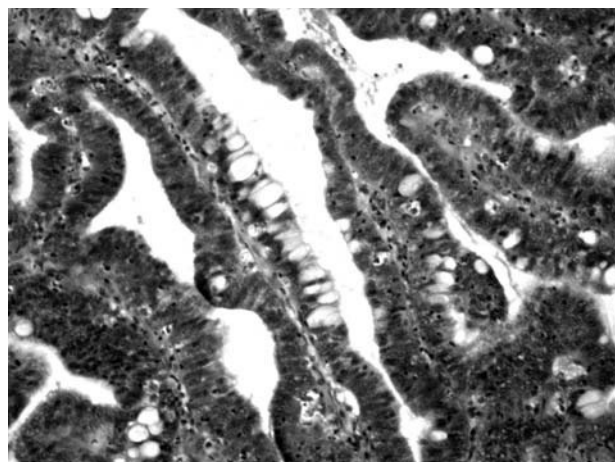


Figura 2. Imagen con mayor aumento del caso anterior, donde se observan las papilas con delgados ejes fibroconjuntivos revestidos por un epitelio cilíndrico de tipo endometrial con focos de diferenciación intestinal (hematoxilina y eosina, 20).

seguido 15 artículos, que describen un total de 71 casos²⁻¹⁶ (tabla 1).

En los trabajos publicados el adenocarcinoma villoglandular papilar aparece en mujeres jóvenes, con una media de 38 años (entre 33 y 37 años en las 2 series más grandes), que contrasta con la media de edad de aparición de los adenocarcinomas cervicales en general, alrededor de los 50 años^{17,18}. Además presenta un buen pronóstico, a diferencia también del mal pronóstico de los adenocarcinomas cervicales¹⁹.

La edad media de nuestros casos se sitúa en los 36 años (25-47 años). Tres de las pacientes consultaron por coitorragia y otra fue remitida a nuestro centro tras citología cervicovaginal anómala. En todos los casos el adenocarcinoma estaba limitado al cérvix. En el primer caso a la paciente se le realizó una histerectomía abdominal simple, en los 2 siguientes casos se decidió realizar una histerectomía radical tipo Wertheim-Meigs y linfadenectomía pélvica bilateral, y en el último caso, el de la paciente más joven, nuligesta, se realizó una conización cervical.

De los 71 casos publicados, 65 casos se encontraban limitados al cérvix; de los 6 restantes, en 2 hubo extensión a la pared vaginal y 4 presentaron metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. Todas las pacientes permanecieron libres de enfermedad

durante el seguimiento^{2-7,9-16}, a excepción de uno de los casos, en el que había metástasis ganglionares y que sufrió una recurrencia a los 30 meses de tratamiento, falleciendo a los 46 meses⁸.

No es infrecuente encontrar otras lesiones que coexistan con el adenocarcinoma villoglandular papilar, como adenocarcinoma *in situ*, carcinoma de células escamosas, neoplasia intraepitelial cervical o hiperplasia microglandular. Por ello, Young y Scully ya establecieron que el término adenocarcinoma villoglandular papilar se debe reservar a los tumores en los que el componente villoglandular es exclusivo o mayoritario².

Si bien el tratamiento del adenocarcinoma invasivo de cérvix confinado al cuello uterino es la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica¹⁹, el adenocarcinoma villoglandular papilar constituye una excepción dado su buen pronóstico y la aparición en mujeres jóvenes, ya comentada anteriormente. Por ello, en un intento de preservar la función reproductora de la mujer, se recomienda realizar un tratamiento conservador mediante conización cervical. No se precisa ningún tratamiento adicional si se cumplen los siguientes criterios: márgenes del cono libres de enfermedad, invasión en profundidad menor de 3 mm y ausencia de invasión del espacio vascular².

Tabla 1 Artículos sobre adenocarcinoma villoglandular de cérvix, que describen un total de 71 casos

Referencia	Casos (n)	Edad media	Tratamiento	Extensión	FIGO	Otras lesiones	Seguimiento
Young y Scully (1989)	13	33 (23-54)	1 conización cervical 4 HST radical + linfadenectomía pélvica 3 HST radical 5 HST simples	1 extensión a endometrio y miometrio 12 confinados al cérvix	13 Estadio I	2 carcinomas células escamosas <i>in situ</i> 1 adenocarcinoma <i>in situ</i> + carcinoma células escamosas <i>in situ</i>	12: 2-14 años (9 > 5 años) 1 (cono): 7 años
Hopson (1990)	3	35 (28-42)	HST tipo Wertheim y linfadenectomía pélvica bilateral	2 confinados al cérvix 1 extendido al segmento uterino inferior	3 Estadio IB	1 carcinoma invasivo bien diferenciado de células escamosas	8 meses
Jones (1993)	24	37 (27-54)	5 biopsia excisional o conización cervical 4 HST simple + RT 15 HST radical	Confinados al cérvix	24 Estadio I	10 adenocarcinomas <i>in situ</i> 7 CIN 1 hiperplasia microglandular	36 meses (7-77 meses)
Hurteau (1995)	1	22	HST radical y linfadenectomía pélvica y periaórtica	Confinado al cérvix	Estadio IB	Carcinoma de células escamosas <i>in situ</i>	14 meses
Novotny (1997)	3	35 (25-48)	1 conización cervical con bisturí frío 1 LEEP (conización cervical con asa de diatermia)	Confinados al cérvix	3 Estadio IB	2 adenocarcinomas <i>in situ</i> 1 foco de carcinoma residual superficial	19 meses (9-32 meses)
Stanley-Christian (1997)	3	33 (27-41)	1 HST simple 2 HST radicales con linfadenectomía pélvica y periaórtica 1 HST radical con linfadenectomía pélvica y apendicectomía	Confinados al cérvix	3 Estadio IB	Adenocarcinoma invasivo moderadamente diferenciado	Libre de enfermedad sin cuantificar tiempo
Kaku (1997)	7	45 (33-54)	2 HST radicales con linfadenectomía pélvica 5 HST radicales con linfadenectomía pélvica y periaórtica	Confinados al cérvix 2 metástasis ganglionares, una de éstas falleció 46 meses después	5 Estadio IB 2 Estadio IIB	1 carcinoma de células escamosas <i>in situ</i>	46 meses (9-169 meses) 1 caso, con recurrencia a los 30 meses de tratamiento, falleció a los 46 meses
Bouman (1999)	3	33 (26-38)	1 conización cervical 1 HST 1 HST tipo Wertheim con linfadenectomía pélvica	Confinados al cérvix	3 Estadio IB	1 adenocarcinoma papilar moderadamente diferenciado 1 adenocarcinoma	Libres de enfermedad sin cuantificar tiempo
Chi Chang (1999)	4	42 (35-46)	2 HST + RT 2 HST	3 confinados al cérvix 1 extensión a pared vaginal	3 Estadio IB 1 Estadio IIA		8-35 meses
Elizalde (1999)	1	46	HST radical + linfadenectomía pélvica	Metástasis en 2 ganglios linfáticos pélvicos	Estadio IIB	Adenocarcinoma <i>in situ</i>	No consta
Collinet (1999)	1	37	HST radical con linfadenectomía pélvica	Confinado al cérvix	Estadio IB	Carcinoma de células escamosas	Libre de enfermedad 12 meses
Yamazawa (2000)	1	52	HST radical con linfadenectomía pélvica	Extensión a pared vaginal	Estadio IIA	Ninguna	Libre de enfermedad 12 meses
Hoffman (2001)	1	28	Amputación cervical	Confinado al cérvix	Estadio IB	Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	Libre de enfermedad > 2-3 años
Khunamompong (2002)	5	42,4 (39-49)	HST radical con linfadenectomía pélvica	Confinados al cérvix	Estadio IB	2 adenocarcinomas <i>in situ</i> 1 HSIL 1 adenocarcinoma <i>in situ</i> y HSIL	41,8 meses (4-81 meses)
Utsugi (2002)	1	48	HST tipo Wertheim con linfadenectomía pélvica + DA + RT	Metástasis ganglionares	Estadio IIB		Libre de enfermedad 17 años
Monferrer (2003)	4	36 (25-47)	1 HST abdominal simple 2 HST tipo Wertheim-Meigs + linfadenectomía pélvica bilateral 1 conización cervical	4 confinados al cérvix	4 Estadio IB	1 foco de hiperplasia glandular 2 focos de carcinoma epidermoide <i>in situ</i>	Libres de enfermedad 31,2 meses (5-48 meses)

HST: histerectomía; RT: radioterapia; DA: doble anexectomía; CIN: neoplasia intraepitelial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silcocks PBS, Thornton-Jones H, Murphy M. Squamous and adenocarcinoma of the uterine cervix: a comparison using routine data. *Br J Cancer* 1955;55:321-5.
2. Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer* 1989;63:1773-9.
3. Jones MW, Silverberg SG, Kurman RJ. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:1-7.
4. Hopson L, Jones MA, Boyce CR, Tarraz HM. Papillary villoglandular carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1990;39:221-4.
5. Hurteau JA, Gustavo RC, Kay H, Bentley RC, Clarke-Pearson D. Villoglandular adenocarcinoma of the cervix: a case report. *Obstet Gynecol* 1995;85:906-8.
6. Novotny DB, Ferlisi P. Villoglandular adenocarcinoma of the cervix: cytologic presentation. *Diagn Cytopathol* 1997;17:383-87.
7. Stanley-Christian H, Heim BK, Hines JF, Hall KL, Willet GD, Barnes WA. Villoglandular adenocarcinoma of the cervix: a report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1997;66:327-30.
8. Kaku T, Kamura T, Shigematsu T, Sakai K, Nakenami M, Uehira K, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix with predominantly villoglandular papillary growth pattern. *Gynecol Oncol* 1997;64:147-52.
9. Bouman A, Oosterhuis GJE, Naudin ten Cate L, van Doorn GA. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix. Beware of a wolf in sheep's clothing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87:183-9.
10. Chi Chang W, Maticic JP, Zhou C, Thomson T, Clement PB, Hayes MMM. Cytologic features of villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1999;87:5-11.
11. Collinet P, Prolongeau JF, Vaneecloo S. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:101-3.
12. Elizalde JM, Pérez S. Adenocarcinoma villoglandular papilar de cérvix. Descripción de un caso con metástasis ganglionares. *Clin Invest Gin Obst* 1999;26:53-5.
13. Yamazawa K, Matsui H, Katsuyoshi S, 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.
14. Hoffman JS, Bazzurini L, Laird L, Murphy JC, Magriples U, Lewis J. Term delivery following conservative treatment for villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix: report of a case and analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2001;81:310-3.
15. Khunamornpong S, Siriaunkgul S, Suprasert P. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: cytomorphologic observation of five cases. *Diagn Cytopathol* 2002;26:10-4.
16. Utsugi K, Shimizu Y, Akiyama F, Hasumi K. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix with bulky lymph node metastases. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2002;105:186-8.
17. Ireland D, Hardiman P, Monaghan JM. Adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 73 cases. *Obstet Gynecol* 1985;65:82-5.
18. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 1990;65:2507.
19. Brand E, Berek J, Hacker NF. Controversies in the management of cervical adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:261-9.