Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2019 junio;87(6):410-416.

Adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado de tipo gástrico (adenoma maligno): un reto diagnóstico

Gastric-type mucinous well differentiated adenocarcinoma (adenoma malignum): a diagnostic challenge.

Beatriz Díaz-Rabasa,[1] Andrea Espiau-Romera,[1] Paula Cebolla-Gil,[1] Celia Del Agua,[2] María Pilar Del Tiempo-Marqués,[1] Isabel Negredo-Quintana[1]

Resumen

ANTECEDENTES: El adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado de tipo gástrico (adenoma maligno) es una variante histológica poco frecuente de adenocarcinoma mucinoso cervical. La hidrorrea, el sangrado vaginal persistente y las formaciones quísticas cervicales son manifestaciones sugerentes de la enfermedad.

CASO CLÍNICO: Paciente de 52 años, que acudió a consulta por hidrorrea y sangrado genital persistente. Después de la exploración física se tomaron muestras de: exudado vaginal, citología cervical, biopsia endometrial e identificación de virus del papiloma humano. También se practicaron estudios de: colposcopia, legrado endocervical, ecografía transvaginal, histeroscopia y resonancia magnética. Se visualizaron múltiples quistes de Naboth, menores de 2 cm; líquido en la cavidad uterina y el canal endocervical, sin hallazgos patológicos adicionales. Por la persistencia de los síntomas se decidió efectuar la histerectomía total simple con doble anexectomía, por laparotomía. El reporte anatomopatológico fue: adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado de tipo gástrico, estadio IB2 (FIGO). Se prescribieron: tratamiento coadyuvante, radioterapia externa y braquiterapia. Después de 12 esquemas de tratamiento no se identificaron signos de recidiva.

CONCLUSIONES: Establecer el diagnóstico anatomopatológico preoperatorio es decisivo para disminuir la morbilidad y mortalidad por adenocarcinoma mucinoso. Es importante establecer el diagnóstico diferencial exhaustivo con lesiones benignas cervicales.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma mucinoso cervical; sangrado vaginal; quistes cervicales; quiste de Naboth; diagnóstico diferencial.

Abstract

BACKGROUND: Gastric-type mucinous well differentiated adenocarcinoma (adenoma malignum) is an infrequent cervical mucinous adenocarcinoma. It must be suspected if persistent hydrorrhea or vaginal bleeding are present, as well as multiple cervical cysts.

CLINICAL CASE: A case of a 52-year-old woman with persistent hydrorrhea and vaginal bleeding. The study was completed with vaginal culture, cervical cytology and HPV (Human Papiloma Virus), colposcopy, endocervical curettage, transvaginal ultrasound, endometrial biopsy, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. Multiple Nabothian cysts <2 cm and fluid in the uterine cavity and the endocervical canal were observed, with no other pathological findings. Due to the symptom persistence and severity, surgical treatment was decided, revealing the diagnosis of gastric-type mucinous well differentiated adenocarcinoma, stage IB2 (FIGO). Adjuvant treatment consisted in external radiotherapy and brachytherapy. After one year of follow-up, the patient did not show any sign of relapse.

CONCLUSIONS: Reaching a pathological diagnosis prior to surgery has a crucial importance to decrease morbi-mortality. A thorough differential diagnosis including benign cervical lesions is essential.

KEYWORDS: Cervical mucinous adenocarcinoma; Vaginal bleeding; Multiple cervical cysts; Nabothian Cyst; Differential diagnosis.

[1] Servicio de Ginecología.
[2] Servicio de Anatomía patológica.
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Recibido: febrero 2019

Aceptado: abril 2019

Correspondencia
Beatriz Díaz Rabasa
beadiaz89@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Díaz-Rabasa B, Espiau-Romera A, Cebolla-Gil P, Del Agua C, Del Tiempo-Marqués MP, Negredo-Quintana I. Adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado de tipo gástrico (adenoma maligno): un reto diagnóstico. Ginecol Obstet Mex. 2019 junio;87(6):410-416. https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2948

ANTECEDENTES

El adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado de tipo gástrico, también llamado adenoma maligno o adenocarcinoma de desviación mínima, es una variante histológica poco frecuente de adenocarcinoma mucinoso cervical.[1,2] Esta neoplasia es parte de la clasificación de los adenocarcinomas de tipo gástrico (*gastric-type adenocarcinoma, GAS*), de mal pronóstico y con posible diseminación local y a distancia (preferentemente en los anejos, peritoneo, omento, hígado, hueso y cerebro).[3-8] Su prevalencia se estima en 1-3% de los adenocarcinomas cervicales y en 0.15-0.45% de todos los tumores del cuello uterino.[9,10] La edad media al diagnóstico varía de 42-57 años.[3,11,12]

El origen del adenoma maligno es incierto, sin relación con el virus del papiloma humano (VPH);[1,3,12] no obstante, se ha descrito su asociación con el síndrome de Peutz-Jeghers (10%) y con neoplasias ováricas, principalmente de estirpe mucinosa y de los cordones sexuales, con manifestación sincrónica o metacrónica, unilateral o bilateral.[1,4,9,11,13,14] Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen: secreción vaginal seromucinosa (69.4%) y sangrado ocasional o por contacto (50%).[10,13,15-18] El dolor pélvico es menos frecuente y la hipertrofia cervical aparece en 74.9% de los casos.[13,16]

El diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso es difícil de establecer debido a sus características clínicas inespecíficas y aspecto histopatológico falsamente benigno, que incluso dificulta el diagnóstico diferencial con otras neoplasias benignas.[1,10,15,16,19,20] Hasta la fecha no existe un consenso de tratamiento de la enfermedad; los casos publicados señalan diversos protocolos.[6,9,19]

Enseguida se reporta un caso de adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado de tipo gástrico, que refleja la dificultad para establecer el diagnóstico preoperatorio.

CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años, con antecedentes obstétricos de cuatro cesáreas, que acudió a consulta por hidrorrea de larga evolución y sangrado genital escaso. En la exploración física se observó hidrorrea transparente significativa. El exudado vaginal fue positivo para *Candida albicans*, por lo que se prescribió tratamiento antimicótico. La citología cervical fue negativa para malignidad, al igual que la identificación de virus del papiloma humano (VPH). La ecografía reportó múltiples quistes de Naboth cervicales e hidrometra. La biopsia endometrial comprobó la coexistencia de material mucinoso, con fragmentos de epitelio endometrial, metaplasia y mínimos fragmentos de endometrio inactivo. En la histeroscopia se visualizó la cavidad endometrial sin alteraciones y el canal endocervical con un pequeño pólipo benigno.

La paciente permaneció en seguimiento periódico. La colposcopia reveló una zona de transformación tipo I, sin lesiones. Los informes citológico de la hidrorrea e histopatológico del legrado endocervical descartaron que se tratara de una lesión maligna. En la ecografía se visualizó líquido en la cavidad uterina y el canal endocervical, además de diversos quistes de Naboth. Al efectuar otra histeroscopia se objetivó la cavidad uterina sin hallazgos adicionales, excepto una placa blanquecina e indurada en la cara posterior del canal endocervical, próxima al orificio cervical interno. El análisis de la biopsia reportó fragmentos de mucosa endocervical, con glándulas sin atipia. La determinación de los marcadores tumorales (CEA, Ca 125, Ca 19-9 y HE4) se encontró dentro de los parámetros normales. La resonancia magnética comprobó numerosos quistes de Naboth, menores de 2 cm, sin hallazgos patológicos adicionales. **Figuras 1 y 2**

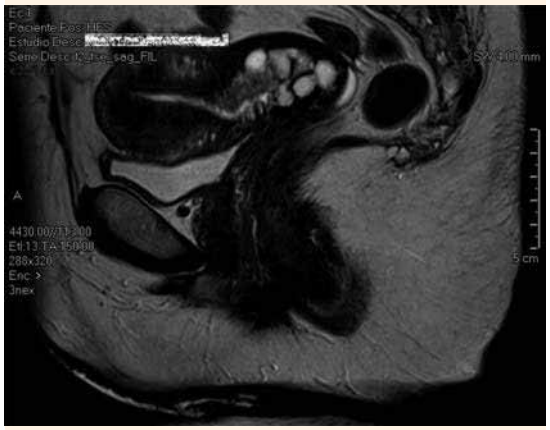


Figura 1. Resonancia magnética de la pelvis en T2 (corte longitudinal). Útero con múltiples imágenes quísticas cervicales, menores de 2 cm, con líquido en la vagina.



Figura 2. Resonancia magnética de la pelvis en T2 (corte coronal); útero con múltiples imágenes quísticas cervicales, menores de 2 cm.

Debido a la persistencia y evolución clínica de la alteración se propuso llevar a cabo el procedimiento quirúrgico. Después de evaluar el caso en una sesión clínica con el servicio de Ginecología y, de acuerdo con la paciente, se programó la histerectomía total simple, con doble anexectomía, por laparotomía. La intervención quirúrgica y el posoperatorio transcurrieron sin complicaciones.

El reporte anatomopatológico fue de adenocarcinoma mucinoso, bien diferenciado, de tipo gástrico (adenoma maligno, adenocarcinoma de mínima desviación), estadio IB2 (FIGO), asociado con hiperplasia lobular de glándulas endocervicales (**Figuras 3, 4, 5 y 6**), con márgenes quirúrgicos libres. La inmunohistoquímica reportó negatividad para receptores de estrógenos, progesterona, p53 y p16, y bajo índice proliferativo con Ki67. En la sesión multidisciplinaria se estableció el tratamiento coadyuvante con radioterapia externa y braquiterapia, con dosis totales de 4600 cGy y 14 Gy, respectivamente. El estudio genético del síndrome de Peutz-Jeghers no se realizó por ausencia de signos clínicos compatibles y antecedentes familiares.

Al finalizar el tratamiento coadyuvante, y después de un año de seguimiento, la citología de



Figura 3. Imagen macroscópica del cuello uterino, con lesión endofítica, que muestra diversas dilataciones quísticas con contenido mucinoso.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2948

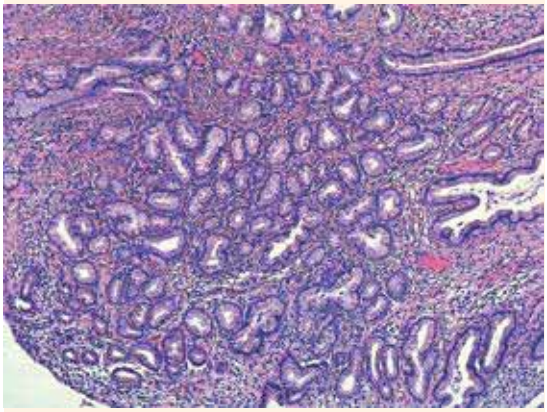


Figura 4. Hiperplasia lobular de glándulas endocervicales en relación con glándulas irregulares de adenocarcinoma. H&E 200x.

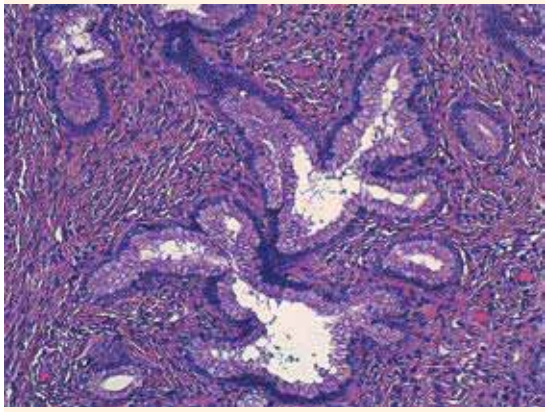


Figura 5. Glándulas irregulares, ramificadas, sin desmoplasia, correspondientes a adenocarcinoma de mínima desviación. H&E 400x.

la cúpula vaginal y la tomografía toraco-abdomino-pélvica descartaron la recidiva local o a distancia; sin embargo, se observó la eventración infraumbilical en la zona de la laparotomía que precisó reparación quirúrgica, llevada a cabo satisfactoriamente.

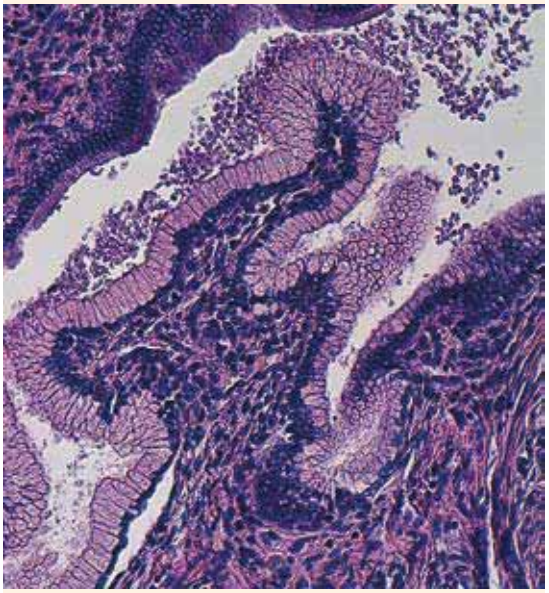


Figura 6. Mínima atipia citológica. H&E 400x.

DISCUSIÓN

El adenoma maligno de cuello uterino lo describió Gusserow en 1870.[21] En 1975, Silverberg y Hurt[22] acuñaron el término "adenocarcinoma de desviación mínima cervical", debido a su falso aspecto de benignidad. Hace poco, en 2014, la Organización Mundial de la Salud describió esta neoplasia como adenocarcinoma endocervical mucinoso de tipo gástrico.[23]

El diagnóstico definitivo suele establecerse por estudio anatomopatológico; sin embargo, constituye un reto por la dificultad para diferenciarlo de alteraciones benignas relacionadas. Con frecuencia representa un hallazgo en piezas quirúrgicas evaluadas por otras indicaciones.[1,9,11,16,19,20]

El adenoma maligno muestra un patrón de crecimiento endofítico que dificulta el diagnóstico citológico, por lo que se requiere la

obtención de una biopsia incisional amplia o conización.[1,2,6,10,11,19] Li y sus coautores[13] reportaron la incidencia de 32% mediante citología, incluso de 50.7% en caso de biopsias múltiples y conización.

La neoplasia está constituida por glándulas endocervicales atípicas, con bajo grado citológico, secreción mucinosa y, ocasionalmente, reacción desmoplástica estromal.[4,5,10,15,19,20]

En cuanto al estudio de inmunohistoquímica, la negatividad para p16 representa una característica fundamental, que indica la ausencia de relación causal con la infección por VPH y receptores de estrógeno y progesterona.[5,8] Uno de los anticuerpos con mayor especificidad es HIK-1083, capaz de detectar fragmentos de mucina producida por las células mucosas de tipo gástrico, con sensibilidad de 90%.[3,5,8,10,20] La proporción de células con positividad para HIK-1083 varía entre diferentes áreas del mismo tumor y otros tipos de neoplasias.[10,20] El reporte de inmunohistoquímica de nuestro caso coincidió con las características descritas, excepto la identificación del anticuerpo HIK-1083, que no se encuentra disponible en el centro hospitalario.

El diagnóstico diferencial se establece con quistes de Naboth profundos, *tunnel cluster*, endocervicosis, hiperplasia mesonéfrica e hiperplasia glandular lobular endocervical (por su siglas en inglés LEGH: *lobular endocervical glandular hiperplasia*).[1,2,11,19,24]

La hiperplasia glandular lobular endocervical forma parte de las lesiones de tipo gástrico benignas y no se encuentra relacionada con el VPH. Algunos autores reportan pacientes con zonas de atipia celular (LEGH atípico) y adenoma maligno; por tanto, se ha propuesto la coexistencia de algún componente continuo de carcinogénesis asociado con la LEGH como precursor.[3,5,12,14,16] La ganancia o pérdida de material genético puede asociarse con esta vía de carcinogénesis.[12] El caso descrito en este estudio combinó la identificación de tales hallazgos anatomopatológicos.

Aunque el ultrasonido constituye el estudio de elección inicial, la resonancia magnética y la evaluación preoperatoria son decisivas para establecer el diagnóstico, debido a la hiperintensidad heterogénea en T2 e isointensidad o hiperintensidad moderada en T1.[2,13,15,16] La técnica de difusión por resonancia magnética (*Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging, DWI*) puede ser una técnica útil.[2] La tomografía computada permite evaluar la enfermedad a distancia.[4] El adenoma maligno suele aparecer en forma de masa multiquística y contener líquido en la cavidad endometrial y el canal endocervical, incluso en la vagina.[2,4,16,24]

El tratamiento quirúrgico de elección consiste en histerectomía. Si bien no existen guías de tratamiento establecidas, la mayor parte de los estudios sugiere llevar a cabo la intervención quirúrgica agresiva o radical.[1,6,9,11,19] Casi todos los autores proponen efectuar la histerectomía total simple o radical en todos sus tipos (I, II o III).[1,2,13,19] El estudio de Kaminski y Norris[9] indica que la cirugía de Werthein-Meigs supone mayor supervivencia respecto de la histerectomía simple. Sus resultados pueden deberse a la mayor incidencia de tumoraciones ováricas primarias en pacientes con diagnóstico de adenoma maligno y a la tendencia de diseminación por contigüidad.[5,11]

Debido a la posibilidad de diseminación linfática se recomienda la linfadenectomía pélvica.[2,6,11,13,15,19] La omentectomía y linfadenectomía paraaórtica deben evaluarse en cada caso.[5,19] La planificación del tratamiento coadyuvante es similar a la de pacientes con adenocarcinomas de cuello uterino más comunes.[1,2,6,13,15]

En el caso aquí expuesto y por la ausencia de diagnóstico preoperatorio, se realizó histerec-

https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2948

tomía total simple con doble anexectomía. No obstante, para evitar una nueva intervención quirúrgica y completar la cirugía (Werthein-Meigs), el comité multidisciplinario decidió iniciar la radioterapia coadyuvante.

El adenoma maligno es una neoplasia de comportamiento clínico agresivo.[1,11] El pronóstico aún se discute, es difícil establecer conclusiones con base en pequeñas series de casos publicados. El diagnóstico oportuno es importante para establecer el pronóstico.[1,4,9,13,19,22] Sin embargo, dada la dificultad diagnóstica y el retraso en el inicio del tratamiento óptimo, es poco frecuente establecer el diagnóstico en estadios avanzados.[2,4,6,9,11] La tasa de supervivencia de pacientes con adenoma maligno es inferior a la de mujeres con adenocarcinomas convencionales de endocérvix asociados con VPH.[2,6,11] La supervivencia a 5 años es de 30 y 77%, respectivamente ($p < 0.0001$).[3]

Entre los factores de mal pronóstico se han descrito: lesión predominantemente sólida, invasión local, metástasis, secreción acuosa, estadio avanzado al momento del diagnóstico, coexistencia de lesiones ováricas y asociación con síndrome de Peutz-Jeghers.[2,4,9,11]

La recidiva después del tratamiento es poco frecuente.[11,13] La afectación parametrial constituye un factor predictor independiente de recidiva.[3] Gilks y su grupo[11] describieron una tasa de recidiva de 77% (17/22), principalmente pélvica y abdominal, en los primeros dos años de seguimiento, aunque puede suceder a partir de 10 años.[9,11] Por tanto, se recomienda el seguimiento estrecho, a largo plazo, en estas pacientes.

CONCLUSIONES

El adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado de tipo gástrico, adenoma maligno o adenocarcinoma de desviación mínima, es agresivo, a pesar de su clínica inespecífica y aspecto histopatológico de falsa benignidad. El diagnóstico diferencial debe ser minucioso y establecerse con lesiones benignas cervicales. El diagnóstico anatomopatológico previo a la cirugía definitiva es decisivo para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con múltiples intervenciones quirúrgicas y retraso del tratamiento óptimo. Hasta la fecha no existe consenso de tratamiento; por lo tanto, cada caso debe individualizarse y tomar decisiones multidisciplinarias.

REFERENCIAS

1. Kamath GD, et al. A Rare case of adenoma malignum: preparing for the unforeseen. J Obstet Gynaecol India 2017;67(1):70-3. http://doi.org/10.1007/s13224-016-0895-x.
2. Castán-Senar A, et al. Magnetic resonance imaging of adenoma malignum of the uterine cervix with pathologic correlation: a case report. Radiol Case Rep 2016;11(4):323-7. http://doi.org/10.1016/j.radcr.2016.08.008.
3. Kojima A, et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. Am J Surg Pathol 2007;31(5):664-72. http://doi.org/10.1097/01.pas.0000213434.91868.b0.
4. Park SB, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: imaging features with clinicopathologic correlation. Acta Radiol 2013;54(1):113-20. http://doi.org/10.1258/ar.2012.120059.
5. Talia KL, et al. The developing spectrum of gastric-type cervical glandular lesions. Pathology 2018;50(2):122-33. http://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.009.
6. Nishii Y, et al. Minimal deviation mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix that proved difficult to differentiate from endometrial cancer: A case report. Oncol Lett 2014;8(6):2481-4. http://doi.org/10.3892/ol.2014.2532.
7. Mikami Y, et al. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. Adv Anat Pathol 2013;20(4):227-37. http://doi.org/10.1097/PAP.0b013e31829c2d66.
8. Park KJ, et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. Am J Surg Pathol 2011;35(5):633-46. http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31821534b9.
9. Kaminski PF, et al. Minimal deviation carcinoma (adenoma malignum) of the cervix. Int J Gynecol Pathol 1983;2(2):141-52.
10. Ishii K, et al. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. Cancer Cyto-

pathol 1999;87(5):245-53. http://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19991025)87:5<245::AID-CNCR2>3.0.CO;2-0

11. Gilks CB, et al. Adenoma malignum (minimal deviation adenocarcinoma) of the uterine cervix. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases. Am J Surg Pathol 1989;13(9):717-29.
12. Kawauchi S, et al. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 2008;32(12):1807-15. http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181883722.
13. Li G, et al. Minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. Int J Gynaecol Obstet 2010;110(2):89-92. http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.016.
14. Ito M, et al. Peutz-Jeghers syndrome-associated atypical mucinous proliferation of the uterine cervix: a case of minimal deviation adenocarcinoma ('adenoma malignum') in situ. Pathol Res Pract 2012;208(10):623-7. http://doi.org/10.1016/j.prp.2012.06.008
15. Guo F, et al. Diagnostic challenges in minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix: A report of two cases and review of the literature. Mol Clin Oncol 2013;1(5):833-8. http://doi.org/10.3892/mco.2013.144
16. Itoh K, et al. A comparative analysis of cross sectional imaging techniques in minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. BJOG 2000;107(9):1158-63.
17. Mills KE, et al. Adenoma malignum presenting with profound hyponatremia. J Obstet Gynaecol Can 2015;37(7):624-7. DOI: https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30200-0
18. Mowat A, Land R. Adenoma malignum presenting as urinary incontinence. Int Urogynecology J 2014;25(9):1287-9. http://doi.org/10.1007/s00192-014-2348-3.
19. Ki EY, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: report of four cases. World J Surg Oncol 2013;11:168. http://doi.org/10.1186/1477-7819-11-168
20. Utsugi K, et al. Utility of the monoclonal antibody HIK1083 in the diagnosis of adenoma malignum of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1999;75(3):345-8. http://doi.org/10.106/gyno.1999.5622
21. Gusserow A. Ueber sarcome des uterus. Arch Gynakol 1870;1:240-51.
22. Silverberg SG, et al. Minimal deviation adenocarcinoma («adenoma malignum») of the cervix: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1975;121(7):971-5.
23. Kurman RJ, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2014. Disponible en: http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006
24. Park SB, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: ultrasonographic findings in 11 patients. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38(6):716-21. http://doi.org/10.1002/uog.9078.

Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista Ginecología y Obstetricia de México. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i6.2948