Casos Clínicos

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DE LA VAGINA

Rubén Urrejola S.¹, Ana María Carrasco T.², Fernando Heredia M.¹

¹Oncología Ginecológica, ²Anatomía Patológica, Instituto Clínico Oncológico Fundación Arturo López Pérez

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de adenocarcinoma de células claras de vagina en mujer de 23 años, sin antecedentes de exposición intrauterina a dietilestilbestrol. Se efectuó colpohisterectomía radical, linfadenectomía pélvica completa y ooforopexia bilateral, más radioterapia externa adyuvante (45 Gy). Sin evidencia de enfermedad a 5 meses de completada su terapia.

PALABRAS CLAVES: *Adenocarcinoma vaginal, dietilestilbestrol*

SUMMARY

A case of clear cell adenocarcinoma of the vagina in a 23 year old woman, without diethylstilbestrol intrauterine exposure, is presented. The surgical and the radiotherapy treatment are discussed. Without evidence of disease at 5 months follow up. A brief discussion of literature is also provided.

Key Words: *Vaginal adenocarcinoma, diethylstilbestrol*

INTRODUCCIÓN

El cáncer vaginal da cuenta del 1% de los cánceres ginecológicos (1-6). De ellos, la histología de células escamosas es la más frecuente (90%) seguida por los adenocarcinomas (10%). Entre los adenocarcinomas, el más frecuente es el de células claras, pudiendo encontrarse también adenocarcinomas endometrioides, mucinosos (tipo intestinal y endocervical) y mesonéfricos.

Hay una clara asociación entre la exposición intrauterina del feto femenino a dietilestilbestrol (DBS) y el desarrollo de adenocarcinoma de células claras de vagina (ACCV) en la mujer joven (1-9).

Se presenta un caso clínico de adenocarcinoma de células claras de vagina, el manejo y una breve revisión bibliográfica del tema.

CASO CLÍNICO

Paciente de 23 años, nuligesta, con Papanicolaou sugerente de cáncer cervicouterino invasor. El estudio colposcópico reveló cuello uterino normal y al menos 3 nódulos de 5 mm en cara posterior y lateral izquierda de la vagina, que fueron biopsiados. El diagnóstico histológico correspondió a un adenocarcinoma de células claras.

No hay datos de exposición intrauterina a DBS u otro esteroide sintético en la primera mitad de su gestación.

El estudio de extensión fue negativo (ecotomografía abdominal, ecografía transvaginal, radiografía de tórax, rectosigmoidoscopia, cistoscopia y TAC abdominopélvica). Fue referida a este centro para cirugía radical con el diagnóstico de cáncer vaginal etapa I. Al examen bajo anestesia se ob-

servó un rodete prominente de la pared vaginal en la unión de los tercios medio y superior; sobre éste se observó un nódulo submucoso de 7 mm a la izquierda de la línea media; se efectuó biopsia que corroboró el diagnóstico de derivación. El estudio de inmunohistoquímica fue positivo solamente para citoqueratina.

Se efectuó colpohisterectomía radical (PIVER II + colpectomía hasta 2 cm del introito), linfadenectomía pélvica completa y ooforopexia bilateral. La biopsia intraoperatoria de un ganglio obturatriz sospechoso, fue positiva para metástasis de adenocarcinoma de células claras. En vista de este hallazgo y considerando la necesidad de adyuvancia radiante, se decidió no realizar reconstrucción vaginal, dados los malos resultados descritos para cualquier colgajo vaginal tras la irradiación (Figuras 1 y 2). La histología de la pieza quirúrgica demostró extensa neoplasia con infiltración profunda en el estroma y confirmó la metástasis nodal obturatriz izquierda (Figuras 3 y 4). Se catalogó como cáncer vaginal etapa III (T1 N1 M0), por lo que recibió radioterapia externa adyuvante (45 Gy), no presentando evidencia de enfermedad a 5 meses de completada su terapia.

DISCUSIÓN

A fines de la década del 60, 7 mujeres fueron tratadas en el Massachussets General Hospital por cáncer vaginal. Dos características de estas mujeres llamó la atención al equipo tratante: la edad promedio de 17 años y la histología que correspondía a un ACCV. Una vez estudiadas las características epidemiológicas que las pacientes

Figura 1. Utero y vagina fijados, abiertos longitudinalmente por su cara anterior. Se observa lesión primaria delimitada por el círculo en tercio superior de vagina, pared posterior.

Figura 2. Corte a través del tumor. Se observan vasos y hemorragia focal.

tenían en común, se llegó a la conclusión de que las madres de todas ellas habían ingerido cantidades variables de DBS durante el embarazo, por amenaza de aborto o por antecedentes de aborto espontáneo. Ese hallazgo dio origen a la primera publicación que asoció la ingesta de DBS con el ACCV (2). Sus hallazgos fueron corroborados rápidamente por otro estudio en el estado de Nueva York (3). Seis meses después de la publicación, la Food and Drug Administration (FDA) proscribió el uso de DBS y similares durante el embarazo.

Hasta aquel entonces, el DBS se utilizaba en casos de amenaza de aborto. Esta conducta terapéutica se basaba en la premisa, ampliamente distribuida durante la década del 40, de que los abortos espontáneos se producían por un déficit relativo en la producción de esteroides de la unidad fetoplacentaria. Parecía entonces lógico suplementar esteroides sintéticos como el DBS en amenaza de aborto o en aborto recurrente.

Además de la relación causal con ACCV, se han descrito anomalías no neoplásicas y otras

Figura 3. Adenocarcinoma de células claras de la vagina (40X).

Figura 4. Metástasis en ganglio linfático de adenocarcinoma de células claras de vagina (20X).

anatómicas en el tracto genital inferior relacionadas a la exposición intrauterina del DBS. La más frecuente de las alteraciones no neoplásicas asociadas es la adenosis vaginal (4). Este término, acuñado por Kurman y Scully en 1974 (5), describe a la metaplasia epitelial glandular vaginal. La adenosis vaginal puede tener variados aspectos, que van desde áreas circunscritas que sangran con facilidad hasta áreas extensas que se extienden hacia la vulva, pudiendo asimismo adoptar patrones granulares o nodulares. En ocasiones la metaplasia glandular puede estar cubierta por epitelio escamoso no queratinizado vaginal normal, adoptando la forma de quiste vaginal o nódulo del estroma vaginal. Se calcula que ocurre adenosis vaginal en el 45% de las expuestas (1).

Entre las anomalías anatómicas más frecuentemente reportadas están las alteraciones de forma en el cuerpo uterino citándose el clásico "útero en T". También se describe con cierta frecuencia la presencia de tabiques vaginales y rodetes, como en el caso presentado. El espectro de las lesiones anatómicas es el reflejo del disturbio en el desarrollo de los conductos de Müller provocado por el DBS y afectan al 25% de las expuestas, con especial predilección por el cuello uterino y la vagina (1,6).

Es importante señalar que el ACCV no es una neoplasia privativa de las expuestas a DBS. Solamente un 60% de las pacientes con ACCV tienen el antecedente claro de exposición; un 12% tienen antecedente de exposición a estrógenos distintos a DBS y aproximadamente un 25% no tiene antecedentes de exposición alguna. Se calcula que la probabilidad de desarrollar un ACCV es de 1:1000 expuestas (7, 8, 9).

Si bien es rara su ocurrencia antes de la pubertad, hay casos reportados en niñas de 5 años de edad (9, 10). Se ha determinado que la media de edad al diagnóstico es de 18,9 años (11). La localización en el tercio proximal de la vagina en su pared anterior es la más frecuente (11, 12). Típicamente se trata de un engrosamiento circunferencial de la pared vaginal, pudiendo también adoptar una forma nodular y multilobulada (10).

El síntoma cardinal es el sangrado genital anormal, aunque al momento del diagnóstico hasta un 20% de las pacientes son asintomáticas. La citología exfoliativa cervical tiene alta tasa de falsos negativos (13). La etapificación utilizada es la misma que para la histología escamosa (FIGO).

En la elección del tratamiento han de tenerse en cuenta la etapa, la localización del tumor y el grado histológico. Es muy difícil plantear una terapia conservadora en estos casos, toda vez que incluso en estadio I, las metástasis ganglionares ilíacas llegan hasta un 17% (1).

El tratamiento de elección para las etapas I consiste en histerectomía radical, colpectomía (superior o total dependiendo de la ubicación de la lesión), linfadenectomía pélvica bilateral y ooforectomía. Hay experiencias aisladas de tratamiento conservador (vaginectomías parciales, excisión local amplia, o irradiación con o sin excisión), con resultados incluso comparables con la terapia convencional (14). En etapas II y superiores la radioterapia es de elección como terapia primaria. A pesar de que en los años 70 se pregonaba el uso de la exenteración pélvica como terapia primaria de elección, ésta se reserva para recurrencias centrales o persistencias post radioterapia, reportándose un pronóstico discretamente mejor que para histología escamosa (15). En estos tumores, la quimioterapia no ha sido efectiva (11, 12).

Las recurrencias suelen detectarse alrededor de los 3 años del tratamiento primario. A diferencia de lo que ocurre en el carcinoma escamoso de vagina, poco más de la mitad de las recurrencias del ACCV se produce a distancia, con predilección por el pulmón (36%) y por la localización ganglionar supraclavicular (20%). De todas maneras, el 60% de las recurrencias ocurren en la pelvis (9).

La sobrevida se relaciona principalmente con la etapa. A 5 años es de un 90% para etapa I, 76% para etapa II, 30% para etapa III y 0% para etapa IV (16). Se ha descrito además una mejor sobrevida global para pacientes mayores de 19 años que para menores de 15 años (9).

Actualmente se considera que la asociación entre DBS y ACCV fue la primera evidencia de

carcinogénesis prenatal en humanos. Algunos estudios han intentado encontrar efectos de DBS en hijas de las expuestas a DBS en el ambiente intrauterino sin poder demostrar alteración alguna (17). Tampoco se ha podido demostrar una merma en la capacidad reproductiva masculina a pesar de que estudios preliminares así lo sugerían (18).

CONCLUSIÓN

A pesar de que las expuestas al DBS y similares ya pasaron por lejos la edad de mayor riesgo de adenocarcinoma de células claras de vagina, y actualmente se encuentran entre los 35 y 65 años, es necesario mantener un alto índice de sospecha e insistir en el examen sistemático de la vagina durante el control ginecológico de rutina. Solo de esa manera, se podrán encontrar lesiones en etapa precoz, susceptibles de terapia con intención curativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coppleson M, Herbst AL, Anderson D. Gynecologic Oncology. Segunda edición. Londres, 1992; 523-40.
2. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878-81.
3. Greenwald P, Barlow JJ, Nasca PC, Burnett WS. Vaginal cancer after maternal treatment with synthetic estrogens. *N Engl J Med* 1971; 284: 390-2.
4. Kranl C, Zelger B, Kofler H, Heim K, Sepp N, Fritsch P. Vulval and vaginal adenosis. *Br J Dermatol* 1998; 139(1): 128-31.
5. Kurman RG, Scully RE. The incidence and histogenesis of vaginal adenosis: an autopsy study. *Hum Pathol* 1974;5: 265-76.
6. Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE. Clear cell Adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119(5): 713-24.
7. González M. Cáncer Ginecológico. Primera Edición. Bogotá, 1999; 240-46.
8. Dexeus S, Grases P. Sinopsis de Oncología Ginecológica. Primera Edición. Barcelona, Masson 1996; 45-53.
9. Disaia P, Creasman W. Clinical Gynecologic Oncology. Quinta edición. St Louis, Missouri. Mosby 1997; 233-51.
10. Donnelly LF, Gylys-Morin VM, Warner BW, Hillard PJA. Clear cell Adenocarcinoma of the Vagina in a 5-year-old Girl: Imaging Findings. *Clin Radiol* 1998; 53(1): 69-72.
11. Hanselaar AOJM, Van Leusen NDM, De Wilde POM, Vooijs GP. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Cancer* 1991; 67: 1971-8.
12. Herbst AL, Cole P, Norusis MJ, Welch WR, Scully RE. Epidemiologic aspects and factors related to survival in 384 Registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 876-83.
13. González Merlo J. Oncología Ginecológica. Primera Edición. Barcelona, Salvat Editores 1991; 81-83.
14. Senekjian EK, Frey KW, Anderson D, Herbst AL. Local therapy in stage I clear cell adenocarcinoma of the vagina. *Cancer* 1987; 60(6): 1319-24.
15. Senekjian EK, Frey K, Herbst AL. Pelvic exenteration in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Gynecol Oncol* 1989 Sep; 34(3): 413-6.
16. Fernández R, González A. Clear cell vaginal adenocarcinoma: case report and topic review. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2000; 51(2): 118-9.
17. Kaufman RH, Adam E. Findings in Female Offspring of Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (2): 197-200.
18. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst A. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50(10): 730-2.