



## Adenocarcinoma de cérvix en una paciente virgen con virus del papiloma humano negativo

Isabel González-Ballano  
MA Aragón-Sanz  
L Guardia-Dodorico  
B Rojas Pérez-Ezquerria

Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital de Barbastro, Huesca, España.

### RESUMEN

El carcinoma de cuello uterino en mujeres vírgenes es extremadamente raro. Este artículo presenta el caso de una paciente de 36 años de edad que no había mantenido relaciones sexuales; acudió al servicio de urgencias con sensación de bulto en los genitales, sólo con sangrado irregular en los dos meses anteriores. A la exploración se observó una tumoración vaginal indurada, que se asomaba por el introito, y de la que se obtuvo una biopsia con resultado de adenocarcinoma adenoescamoso. La evolución del tumor fue muy agresiva a pesar de intentar tratamiento paliativo con quimioterapia, falleció dos meses después de establecer el diagnóstico, con metástasis pulmonar, hepática y cerebral. El cultivo del virus de papiloma humano fue negativo. Lo poco habitual de estos casos no justifica el uso de la citología como único método de cribado de cáncer de cuello uterino.

**Palabras clave:** cáncer de cuello uterino, adenocarcinoma adenoescamoso, virus del papiloma humano.

## Cervix adenocarcinoma in a virgin patient with negative human papillomavirus

### ABSTRACT

Cervical cancer in virgin women is extremely rare. We present the case of a 36-year-old patient without any type of sexual contact with sensation of lump in external genitalia referring only irregular bleeding in the previous two months, finding in vaginal examination an indurated mass in vaginal introitus with result in the biopsy of adenosquamous adenocarcinoma. The evolution of the tumor was very aggressive in spite of trying palliative chemotherapy, and patient died two months after of diagnosis with lung, liver and brain metastases. Cervical human papillomavirus testing was negative. What unusual of these cases does not justify the cytology as the only method of screening for cervical cancer.

**Key words:** Cervical carcinoma, adenosquamous adenocarcinoma, human papillomavirus.

Recibido: enero 2015

Aceptado: febrero 2015

### Correspondencia:

Dra. Isabel González Ballano  
Carretera Nacional 240 s/n.  
22300 Barbastro, Huesca, España  
Teléfono: 0034 974 249 000  
igonzalezballano@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

González-Ballano I, Aragón-Sanz MA, Guardia-Dodorico L, Rojas Pérez-Ezquerria B. Adenocarcinoma de cérvix en una paciente virgen con virus del papiloma humano negativo. Ginecol Obstet Mex 2015;83:240-246.



El cáncer de cérvix es la segunda neoplasia más común en mujeres y la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el factor de riesgo más importante en su etiología. El *International Biological Study on Cervical Cancer* (IBSCC) realizó un estudio de cáncer cervical invasivo y determinó una prevalencia mundial del VPH de 93%.<sup>1</sup> Estudios posteriores determinaron una prevalencia incluso de 99.7%;<sup>2</sup> sin embargo, siempre debe considerarse la posibilidad de diferentes tipos de cáncer de cérvix no relacionados con VPH.

Este estudio presenta un caso raro de adenocarcinoma adenoescamoso de cérvix en una paciente virgen de 36 años de edad.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años de edad que acudió al servicio de Urgencias por sensación de “bulto” en los genitales; sin antecedentes personales o familiares de interés, refirió sólo una revisión ginecológica con citología negativa cinco años antes, sin algún estudio de control posterior porque nunca había mantenido relaciones sexuales.

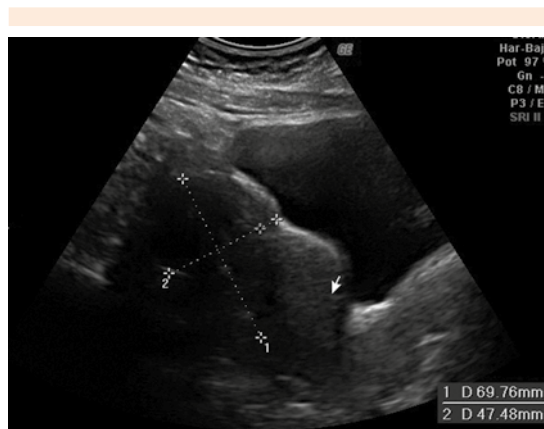
A la exploración se observó una tumoración dura, violácea y friable, de aproximadamente 4 a 5 cm, que se apreciaba por el introito vaginal y ocupaba toda la vagina, lo que unido a un himen tenso en la parte posterior imposibilitaba el tacto vaginal (Figura 1). Se sugirió que la tumoración era dependiente de la cara anterior de la vagina o cuello uterino, o ambos. Los dos parametrios parecían estar infiltrados con adenopatías de aproximadamente 2 cm y al tacto rectal con impresión de afectación del tabique rectovaginal. Se obtuvo la citología, el cultivo del virus del papiloma humano y la biopsia. La ecografía abdominal reportó útero y ovarios normales, con tumoración de 50x57 mm en la situación teórica del cuello uterino-segmento uterino inferior, con



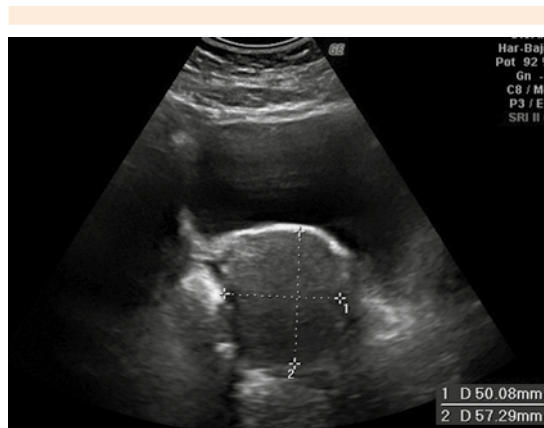
**Figura 1.** Exploración: tumoración cervical dura, friable y ulcerada que ocupa toda la vagina.

escasa vascularización y flujos de alta resistencia (Figuras 2 a 4).

La citología fue poco satisfactoria para la valoración neoplásica debido a la necrosis del tejido, y la biopsia del tumor necrosado fue compatible con adenocarcinoma adenoescamoso. El estudio de inmunohistoquímica con panqueratina y vimentina resultó positivo. El componente epitelial expresó citoqueratinas basales (CK 5/6) y luminales (CK 8), además de CD56 y sinaptofisina en 50%. Se expresó CK7 de manera ocasional. Resultaron negativos S100, p63, Melan A, cromogranina, CEA, p16 y p53. La expresión de Ki67 se encontró elevada en 60%. La detección del virus del papiloma humano con el sistema COBAS 4800, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), resultó negativa para



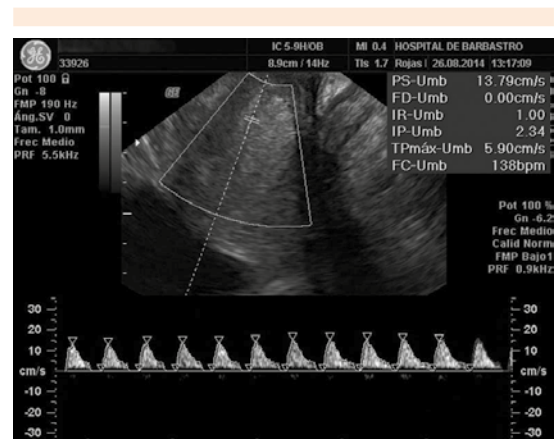
**Figura 2.** Ecografía abdominal que muestra al útero en ante-flexión con gran tumoración en el segmento inferior, que hace impronta en la pared vesical posterior. Corte sagital.



**Figura 3.** Corte coronal. Tumoración por detrás de la vejiga.

los serotipos 16 y 18, y resto de los serotipos de alto riesgo.

Cuatro días después del primer episodio de urgencias acudió de nuevo por retención vesical aguda que obligó a colocarle una sonda permanente. Cinco días después ingresó de Urgencia a la Unidad de Cuidados Intensivos por malestar, disnea y taquipnea que había referido 24 horas antes, con hallazgo en la



**Figura 4.** Ecografía transperineal. Tumoración mal delimitada que ocupa la vagina, con escasa vascularización y onda de velocidad de flujo con altos índices de resistencia.

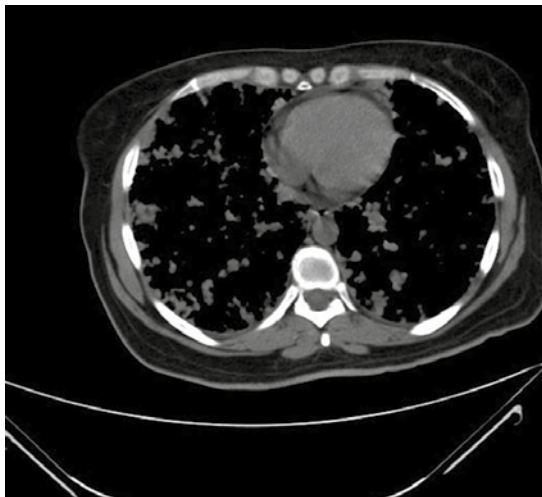
tomografía axial computada de diseminación metastásica pulmonar bilateral masiva que contactó ampliamente con la superficie pleural (Figuras 5 y 6).

La misma tomografía reportó una tumoración voluminosa que afectaba el útero pero no el extremo fúndico, englobando el cuello vesical y la región uretral, compatible con neoplasia maligna primaria. Según se describe, contactó posteriormente con el recto distal y hubo compresión del mismo, por lo que se descartó la afectación por contigüidad. Además, se observó aumento de la densidad y obstrucción de los planos grasos en las regiones parametriales, altamente sospechosos de infiltración que podría afectar el sigma y la unión rectosigmoidea, y adenopatías patológicas en cadenas ilíacas e hiliomediastínicas bilaterales de probable carácter patológico. Diversas lesiones focales hepáticas y una lesión lítica en el hueso ilíaco derecho sugirieron metástasis óseas y hepáticas.

La resonancia nuclear magnética confirmó la neoplasia de cérvix localmente avanzada con invasión en la profundidad del parametrio iz-



**Figura 5.** TAC de tórax (ingreso a la unidad de cuidados intensivos) que muestra insuficiencia respiratoria hipoxémica severa.



**Figura 6.** TAC de tórax. Múltiples nódulos metastásicos diseminados bilateralmente con amplio contacto con la superficie pleural. Lámina de derrame pleural bilateral.

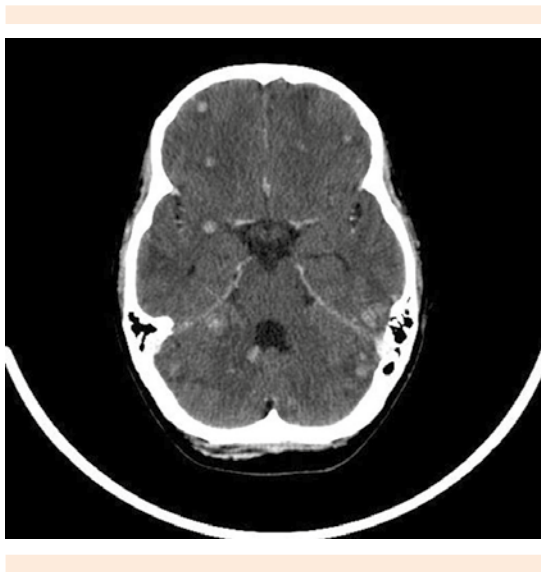
quierdo, miometrio, vagina, septo rectovaginal, región periuretral y periné hasta la vulva.

Se inició quimioterapia con carboplatino-taxol semanal a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos. A partir de la segunda sesión se observó mejoría progresiva de la situación respiratoria, lo que permitió desconectar la ventilación mecánica no invasiva. Dada la evolución favorable de la paciente, a los 20 días del ingreso se otorgó el alta hospitalaria.

Durante un mes acudió a quimioterapia con buen estado general, hasta que precisó atención de urgencias por disartria e incoherencia verbal, con relajación de esfínter anal y fiebre termometrada, además de metrorragia. En la tomografía axial computada cerebral se observaron múltiples lesiones focales supra e infratentoriales por afectación metastásica diseminada, asociada con pequeñas áreas de edema periférico que producían un ligero efecto de tumoración difusa (Figura 7). Con diagnóstico de metástasis cerebral ingresó para tratamiento sintomático y se solicitó radioterapia holocraneal paliativa que desafortunadamente no se realizó, pues a los 14 días de ingresar a la unidad de cuidados intensivos y dos meses después de establecer el diagnóstico, la paciente falleció.

## DISCUSIÓN

Este caso de adenocarcinoma adenoescamoso asociado con el virus del papiloma humano en una paciente virgen es muy interesante debido a su rareza. Además, es contrario a la creencia de que todas las neoplasias cervicales son provocadas por la transmisión sexual del virus del papiloma humano. El cáncer de cuello uterino suele asociarse en todos los casos con la infección del virus del papiloma humano, que se ha detectado incluso en 99.7% de las neoplasias invasivas de cuello uterino.<sup>2</sup> De hecho, existen casos en los que inicialmente se había dado



**Figura 7.** TAC cerebral: múltiples lesiones focales por afectación metastásica diseminada.

por negativo el examen de ADN del virus del papiloma humano y después de someter esas muestras a reacción en cadena de la polimerasa se detectó el virus del papiloma humano en todos los casos de neoplasia intracervical grado III y cánceres invasivos cervicales.<sup>3</sup> Esto demuestra que la infección persistente del virus del papiloma humano es esencial para la manifestación de la mayor parte de las neoplasias de cuello uterino y, por lo tanto, son un factor necesario las relaciones sexuales previas.

En la bibliografía se indican algunos casos de cáncer de cuello invasor en pacientes vírgenes o con cultivo de virus del papiloma humano negativo, o ambos, como fue el caso de nuestra paciente. No refirió ningún tipo de relación sexual, el cultivo del VPH resultó negativo. Por este motivo no se habían realizado citologías previas, sólo una en el año 2009, dos años antes de iniciarse en nuestro medio el protocolo de cribado de cáncer de cuello por medio de la prueba de VPH. Estos subtipos de cáncer pasarían inadvertidos a los programas de cribado

poblacional y a los protocolos de vacunación contra el virus.

Aunque el informe de la citología no fue concluyente por la intensa necrosis, con el apoyo de las técnicas de inmunohistoquímica en la pieza de biopsia se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma adenoescamoso. El adenocarcinoma sólo representa 10 a 15% de los casos de cáncer de cuello porque la mayor parte son carcinomas escamosos.<sup>4,5</sup> El carcinoma adenoescamoso es un tumor relacionado con un componente de adenocarcinoma y otro de carcinoma epidermoide. Representa de 5 a 25% de todos los tipos de cáncer cervical y sus factores de riesgo epidemiológico son más similares a los de carcinomas epidermoides que a los de adenocarcinomas.<sup>6</sup>

La mayoría de estos casos, como el de este estudio, pertenecen a la estirpe de adenocarcinoma, muchos de ellos de células claras no asociadas con la prescripción de dietilestilbestrol por parte de sus madres durante el embarazo.<sup>7,8</sup> En el estudio de Liebrich,<sup>9</sup> el nuestro y otros encontrados en la bibliografía describen 23 casos en mujeres vírgenes, 6 de ellos con cultivo documentado del virus del papiloma humano negativo. (Cuadro 1).

La evolución de estos tumores parece ser más rápida que la de los carcinomas escamosos asociados con el virus del papiloma humano.<sup>10</sup> Al establecer el diagnóstico, los adenocarcinomas tienden a ser de mayor tamaño y con frecuencia tienen diseminación hematógica y linfática.<sup>4,11</sup> En los casos descritos en la bibliografía, la mayoría de las pacientes se clasifican en el estadio II o mayores, y la evolución en todos los casos es infausta-desfavorable. En el caso de nuestra paciente, pasaron dos meses y medio desde el diagnóstico hasta su fallecimiento. En ningún momento se planteó tratamiento quirúrgico o radioterapia debido a lo avanzado del tumor al momento de establecer el diagnóstico, optándose por la quimioterapia paliativa.





**Cuadro 1.** Casos de cáncer de cuello uterino en paciente virgen encontrados en la bibliografía

Autor y año de publicación	Edad de la paciente	Tipo de tumor	VPH*
Glöckner, 1908	7	Adenocarcinoma	
Lisa, 1926	16	Carcinoma de células escamosas	
Bonner, 1927	13	Adenocarcinoma	
MacDonald, 1929	10	Adenocarcinoma	
Morse, 1930	10	No se especifica	
Ludwig, 1936	16	Adenocarcinoma	
Bowing, 1941	13	Adenocarcinoma	
Shaw, 1941	15	Adenocarcinoma	
Stadler, 1966	17	Adenocarcinoma células claras	
Andrews, 1978	17	No se especifica	
Dekel, 1982	15	Carcinoma células escamosas	No se realizó
Palit, 1998	9	Adenocarcinoma endometriode	
Oraf, 1998	17	Adenocarcinoma células claras	
Ahrens, 2005	6	Adenocarcinoma células claras	
Yabushita, 2008	17	Adenocarcinoma células claras	
Gottwald, 2012	24	Adenocarcinoma células claras	Negativo
Lee, 2012	52	Adenocarcinoma células claras	Negativo
Roberts, 2013	17		Negativo
Baykara, 2014	14 y 16	Adenocarcinoma células claras	
Pestana, 2014	18	Adenocarcinoma	Negativo
Sahoo, 2014	20	Adenocarcinoma células claras	Negativo
González, 2015	36	Adenocarcinoma adenoescamoso	Negativo

\*VPH: virus del papiloma humano

Los protocolos actuales no establecen ningún tipo de cribado en mujeres vírgenes, de forma que la última guía de cribado de cáncer de

cuello publicada por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología propone el inicio del cribado en mujeres que han iniciado su actividad sexual y tengan 25 años o más de edad.<sup>12</sup> Además, parece que la citología convencional no es tan efectiva en pacientes con adenocarcinoma,<sup>4,13</sup> como en nuestro caso, en el que la citología dio resultado de necrosis, aunque también pudo deberse a lo avanzado del tumor. El bajo índice de sospecha en estas pacientes y las dificultades en su exploración representan un reto para establecer el diagnóstico, por tratarse de casos tan poco habituales.

## CONCLUSIÓN

Los adenocarcinomas de células claras y otros tipos raros de adenocarcinoma de cuello uterino parecen una alteración diferente del cáncer de cuello asociado con infección del virus del papiloma humano. La paciente de este estudio, como en otros casos de tumores descritos en la bibliografía, nunca había mantenido relaciones sexuales y el cultivo de VPH resultó negativo.

Los protocolos de cribado actuales no recomiendan algún tipo de control en pacientes vírgenes, por lo que no se había realizado citología ni cultivo de VPH en los últimos cinco años en nuestra paciente. Este tipo de cáncer puede pasar inadvertido a los programas habituales de cribado poblacional y parece tener peor pronóstico debido a su comportamiento más agresivo y al retraso en el diagnóstico. El interés de este caso se debe a su rareza y al bajo grado de sospecha en pacientes vírgenes, quienes no deben ser objeto de algún cribado.

## REFERENCIAS

1. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer: a Worldwide Perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst 1995;87:796-802.

2. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch X, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
3. Böhmer G, Van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):118-20.
4. Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ* 2001;164:1151-1152.
5. Gottwald L, Korczynski J, Gora E, Kusinska R, et al. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a 24-year-old woman. Case report and review of the literature. *Arch Med Sci* 2012;8(3):578-581.
6. Lanzón Lacruz R, Ruiz Conde MA, Lanzón Laga A. Cáncer invasor de cuello uterino. En: *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción*. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003;1559-1577.
7. Lee YL, Chang KH, Kyung M, Kim H, Park S. A case of clear cell adenocarcinoma in the uterine cervix of 52-year-old virgin. *Korean J Obstet Gynecol* 2012;55(3):192-196.
8. Sahoo T, Dhal I, Padhy A, Majumdar S, Parida D. Primary clear cell adenocarcinoma of uterine cervix in a young woman without history of diethylstilbestrol exposure: a case report and a review of literature. *Int J Sci Study* 2014;8:198-200.
9. Liebrich C, Brummer O, Von Wasielewski R, Wegener G, et al. Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynaec Oncol* 2009;3:45-48.
10. Pestana I, Costa A, Gorgal R, Mota R, et al. Cervical uterine cancer in a virgin young woman, case report. *J Obstet Gynaecol* 2014:1-2.
11. Yabushita H, Kanyama K, Sekiya R, Noguchi M, Wakatsuki A. Clear-cell adenocarcinoma of the uterine cervix in a 17-year-old adolescent. *Int J Clin Oncol* 2008;13:552-554.
12. Guía del cribado de cáncer de cuello uterino en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol* 2014;57:1-53.
13. Roberts OA, Owonikoko KM, Abdus-Salam AA. Advanced carcinoma of the cervix in a 17 years-old-girl. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:747-748.