

Carcinoma de células claras de ovario asociado a endometriosis

M^a Jesús Macías

Ana B. Rodríguez

Bújuez

Ignacio González

Blanco

Ángel Martínez Martín

Eva M^a Martín

Servicio de
Obstetricia
y Ginecología
Hospital Universitario
"Río Hortega"
Valladolid

Resumen

La mayoría de los tumores malignos del ovario (85 al 90%) son de estirpe epitelial. De ellos, el carcinoma de células claras representa aproximadamente tan sólo un 6%. A pesar de suponer un porcentaje tan bajo de todos los cánceres de ovario, recibe especial atención debido a la controversia en su clasificación histórica, su pobre pronóstico y sus características clínicas, así como su frecuente asociación con la endometriosis.

Presentamos el caso clínico de una mujer de 53 años que presenta un carcinoma de células claras asociado a endometriosis ovárica, revisando la incidencia, diagnóstico y manejo de ambas patologías.

Palabras clave: Endometriosis. Carcinoma de células claras. Ca 125.

Summary

The majority of malignant ovarian tumors are epithelial histological subtype. Clear cell carcinoma is only around 6% of all ovarian cancer. Despite of this, clear cell carcinoma receives special attention due to its controversial historic classification, its poor prognosis, its clinic features and the frequently association with endometriosis.

We show a clinic case with a 53 year old woman with a clear cell carcinoma associated with ovarian endometriosis and review the incidence, diagnosis and treatment of both pathologies.

Key words: Endometriosis. Clear cell carcinoma. Ca 125.

Introducción

El carcinoma de células claras es un tipo histológico muy particular de los cánceres de ovario epiteliales que muestra características clínicas únicas¹. Es por esto que aunque supone menos de un 5%-6% de todos los tipos de cáncer ovárico se le presta especial atención. Este porcentaje varía en distintas zonas geográficas, siendo en Japón casi el 20% de todos los carcinomas ováricos.

El primero en describir este tipo de tumores fue Schiller en 1929, que acuñó el término "mesonefoma" para describir una neoplasia ovárica compuesta por células claras con un patrón histológico que recordaba a los glomérulos inmaduros². En 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define estos tumores ováricos como lesiones caracterizadas por un crecimiento de células claras en patrones sólidos tubulares, glandulares o quísticos³. Desde entonces han ido apareciendo en la literatura publicaciones que describen el comportamiento distinto de estos tumores frente a otros tipos de cáncer ovárico. Estos estudios han señalado la alta incidencia de estadios I, su frecuente presentación como grandes masas pélvicas, su asociación con fenómenos trombóticos e hipercalcemia y con la endometriosis⁴. En cuanto a esto último, la asociación de la endometriosis con el carcinoma endometriode y el carcinoma de células claras ha resultado estadísticamente significativa en distintos estudios⁵⁻⁷, mientras que no ocurre lo mismo con los tumores serosos o mucinosos⁸. Sin embargo, establecer una relación causal entre estos fenómenos continúa siendo un tema de controversia. El carcinoma de células claras posee un peor pronóstico que los cánceres serosos en caso de igual edad, estadio, tratamiento y cantidad de citorreducción^{9,10} y carece de un régimen óptimo de tratamiento con quimioterapia¹¹.

Caso clínico

Nuestra paciente es una mujer de 53 años sin ninguna patología médica concomitante. Tuvo la menarquia a los 13 años y la menopausia a los 47, una gestación y un parto eutócico a los 29 años y no siguió ningún tipo de tratamiento hormonal sustitutivo tras el climaterio. Seguía revisiones ginecológicas con periodicidad anual en nuestro servicio por presentar

Correspondencia:
Ana B. Rodríguez Bújuez
Duque de la Victoria
17-1^o Dcha
47001 Valladolid
E-mail:
rbujez@telefonica.net

una formación quística en ovario derecho de características ecográficas benignas. Este hallazgo fue descrito por primera vez en una revisión hace 12 años, siendo una formación anecoica regular, sin tabiques ni papilas y cuyo tamaño oscilaba entre los 3 y los 4 centímetros de diámetro. En un principio fue etiquetado de quiste folicular y posteriormente, dada su persistencia en el tiempo, de quiste simple. En la última revisión, hace aproximadamente un año, el tamaño era menor de 3 centímetros.

Ingresó con un cuadro de posible cólico nefrítico y en la ecografía abdominal se detecta una formación dependiente de ovario derecho, sólido-quística, de 68x51x72 milímetros. El componente quístico es denso y homogéneo y presenta dos formaciones papilares periféricas, no vascularizadas, de 19x11 y 11x9 mm (Figura 1). Por las características ecográficas se sugiere el diagnóstico de tumor dermoide o endometrioma. No se evidencian signos de litiasis, ambos riñones son normales y la vía excretora no está dilatada.

Se realiza una laparotomía exploradora y se practica histerectomía total con doble anexectomía, biopsia de epiplón y lavado peritoneal para citología. En la revisión de la cavidad abdominal no existen evidencias macroscópicas de enfermedad. En el momento de la intervención el tamaño del ovario derecho era de 12 cm.

El análisis anatomopatológico describe la presencia de un carcinoma de células claras asociado a endometriosis, estadio Ic de la FIGO (con infiltración de la pared del quiste). Ambas trompas y el ovario contralateral sin alteraciones significativas. El útero presenta un endometrio atrófico con un pólipo senil y cervicitis crónica con metaplasia escamosa. El epiplón no presenta infiltración tumoral y la citología de lavado peritoneal es negativa. La paciente recibe tratamiento complementario con quimioterapia y tras ocho meses se encuentra asintomática, con ecografía abdominal normal y marcadores tumorales negativos.

Discusión

Endometriosis y cáncer de ovario

La asociación de endometriosis y carcinoma de células claras del ovario ha sido ampliamente descrita en la literatura⁵⁻⁸. Si bien el carcinoma de células claras podemos considerarlo una rareza clínica no puede decirse lo mismo de la endometriosis, cuya prevalencia en la población general se estima en un



Figura 1. Imagen ecográfica de la tumoración ovárica. Puede observarse el contenido denso homogéneo y una de las papilas intraquísticas.

3-10% de las mujeres en edad fértil. Esta frecuencia aumenta si consideramos poblaciones seleccionadas, como las mujeres que presentan dismenorrea grave. En ellas se diagnostica hasta en un 40% de los casos. La endometriosis fue descrita por primera vez en 1800. En los inicios del siglo XX, John Sampson publicó trabajos sobre su patogenia y su manejo clínico. Desde entonces numerosas teorías sobre su etiopatogenia han sido validadas mediante estudios experimentales. Se implican en su desarrollo factores mecánicos, como el flujo retrógrado durante la menstruación, los ciclos cortos y la duración prolongada de las reglas. Los factores genéticos juegan un papel importante, describiéndose un riesgo relativo de enfermedad de 8-12% respecto a los familiares de primer grado de estas pacientes. En la actualidad existen vías de investigación orientadas a la localización de una base genética de la endometriosis: el proyecto Oxegene (estudio de la Universidad de Oxford sobre el gen de la endometriosis). También los factores inmunológicos y ambientales (exposición a determinados agentes de la polución ambiental) están implicados en la fisiopatología de la enfermedad. Cada uno de ellos posee distinto peso en cada paciente, lo que explica la gran diversidad de presentaciones clínicas y progresión de la enfermedad.

Los síntomas más frecuentes que producen las lesiones endometriósicas son algias pélvicas, dismenorrea, dispareunia y esterilidad. El diagnóstico se realiza mediante la exploración física y con pruebas complementarias, como la ecografía transvaginal, la determinación analítica de Ca 12.5, y en casos más agresivos la laparoscopia. En el caso descrito, el diagnóstico del posible quiste endometriósico fue a través de una ecografía abdominal realizada ante la sospecha de patología urológica. El síntoma de la paciente fue dolor en hipogastrio irradiado a fosa renal y se explica por la presencia del quiste ovárico

de gran tamaño (12 cm.) que comprimía extrínsecamente la vejiga. Se descartó totalmente la patología urológica tras el estudio completo de la vía excretora y realización de cistoscopia.

En el momento actual no existen dudas de que la endometriosis ovárica puede aumentar el riesgo de cáncer ovárico epitelial. Es más, la asociación con la endometriosis ha sido documentada tanto con tumores epiteliales como no epiteliales desde las primeras descripciones de Sampson en 1925. El potencial maligno de la endometriosis viene claramente demostrado por el elevado número de publicaciones de tumores malignos rodeando los focos endometriósicos, incluso de localización extraovárica⁵⁻⁸. La mayoría de estos casos extraováricos son carcinomas endometrioides o carcinomas de células claras, aunque en ningún caso se ha podido demostrar la transformación directa de los focos benignos de endometriosis a lesiones malignas. En el ovario, el tipo más frecuente de cáncer epitelial asociado a endometriosis es el carcinoma endometriode, seguido del carcinoma de células claras. Sin embargo, sólo en el 5-10% de casos de carcinoma endometriode se ha podido demostrar su transición a partir de la endometriosis adyacente. En el otro 90%, el carcinoma endometriode surge "de novo" de la superficie del epitelio ovárico. Otros tipos histológicos de cáncer de ovario asociados a endometriosis representan una pequeña minoría, incluyendo los carcinomas serosos y mucinosos. Las mujeres con endometriosis severa parecen tener disminuida la expresión del gen tumoral PTEN y el gen reparador de ADN hMLH1, un común denominador en los cánceres de ovario y endometrio¹². Otras alteraciones genéticas comunes identificadas en las mujeres con cáncer ovárico y endometriosis incluyen la expresión aumentada del gen del p53 y pérdida de la heterocigosidad para locus cromosómicos específicos. En un estudio reciente, se encontró que la pérdida de la heterocigosidad en la región 10q23 cromosómica era frecuente entre los cánceres endometrioides (43%) y serosos (28%), pero infrecuente entre otros subtipos histológicos. La pérdida de la heterocigosidad se observó también en el cromosoma 6q (60%) y en el cromosoma 10q (40%) en endometriosis ováricas atípicas¹³. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los carcinomas ováricos de células claras y endometrioides surgen tras una transformación maligna de lesiones endometriósicas ováricas.

Existen evidencias que sugieren que los carcinomas ováricos asociados a endometriosis tienen características en su comportamiento clínico que los diferencian de los cánceres ováricos no asociados con

endometriosis: las mujeres con carcinoma ovárico asociado a endometriosis son más jóvenes y la proporción de cáncer endometriode y carcinoma de células claras es mayor. Los tipos serosos y mucinosos son excepcionales. Además de la endometriosis, el tratamiento hormonal sustitutivo sin oposición al estímulo estrogénico aumenta específicamente el riesgo de carcinoma endometriode y carcinoma de células claras^{5,14}.

Los carcinomas ováricos asociados a endometriosis tienden a ser lesiones de bajo grado y, en consecuencia, su pronóstico es mejor. Pero por otro lado existen estudios donde todas estas características no han podido ser demostradas para el carcinoma ovárico asociado a endometriosis y el comportamiento del carcinoma de células claras ha sido independiente de la presencia o no de endometriosis y generalmente más agresivo que el carcinoma endometriode¹⁵.

En el año 2001 se publica un estudio esloveno en la revista *Gynecologic Oncology* que trata de comparar las características y evoluciones del carcinoma ovárico asociado a endometriosis con otros casos de carcinoma ovárico sin endometriosis¹⁵. En él se concluye que los carcinomas ováricos asociados a endometriosis presentan varias características estadísticamente significativas: se presentan en un bajo estadio de la FIGO (estadio I en casi el 70% de casos), los tipos histológicos más frecuentes son el endometriode y el de células claras, ausencia de tumor primario residual con más frecuencia que los carcinomas ováricos sin endometriosis y, lo más importante: mayor supervivencia global en todos los grupos de edad y en todos los subtipos histológicos, independientemente del estadio de la FIGO¹⁵.

Ca 12.5

La elevación en suero de los niveles de Ca 12.5 se asocia al cáncer epitelial de ovario (sobre todo a los de tipo seroso) y otros tejidos de origen mülleriano. Hasta el momento es el único marcador sérico que ha demostrado utilidad en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario, en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia y en el diagnóstico precoz de la recidiva¹⁶. En la paciente premenopáusica su valor es más limitado por la elevada prevalencia de patología benigna que aumenta sus niveles (embarazo, menstruación, endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, alteraciones hepáticas). Por el contrario, en la paciente posmenopáusica la asociación de masa anexial y elevación de Ca 12.5 (mayor de 65 U/ml) tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad

del 78%¹⁶. Uno de los problemas de emplear el Ca 12.5 en el diagnóstico del cáncer de ovario es que algunos casos no producen elevación de este marcador hasta que se encuentran en estadios muy avanzados.

La patología que mayor elevación produce en los niveles de Ca 12.5 es la endometriosis (existe un caso descrito de hasta 9300 U/ml en una mujer con ruptura de un quiste endometriósico)¹⁷. Aunque el número de casos publicados de endometriosis con niveles muy elevados de Ca 12.5 es escaso, se ha observado en algunos de ellos el posterior desarrollo de un cáncer de ovario años después. No existe evidencia suficiente para considerar los niveles de Ca 12.5 como predictores del posterior desarrollo de cáncer ovárico en estas pacientes, pero a pesar de ello hay autores que recomiendan la realización de ooforectomía bilateral profiláctica si se han cumplido los deseos genésicos en los casos de endometriosis con niveles de Ca 12.5 mayores de 1000 U/ml, o al menos un estricto seguimiento con estudios ecográficos seriados¹⁸.

En los últimos años se están estudiando otros marcadores para el cáncer ovárico. Recientemente se ha publicado que la proteína B7-H4 se sobreexpresa en los carcinomas serosos, endometriodes y de células claras de ovario, mientras que está ausente en la mayoría de los tejidos normales. Son necesarias más investigaciones para afirmar que la proteína B7-H4 puede ser un potencial marcador diagnóstico así como una posible diana terapéutica en el cáncer ovárico¹⁹.

Carcinoma de Células Claras

En cuanto al subtipo histológico que presenta nuestra paciente (carcinoma de células claras) cabe decir que es un tipo infrecuente de cáncer ovárico (menos del 5%). Su aspecto histológico es idéntico al de los adenocarcinomas de células claras de cérvix y endometrio. De hecho está muy relacionado con el carcinoma endometriode y ambos, ya hemos dicho, se asocian con frecuencia a endometriosis.

Microscópicamente suele tratarse de tumores sólido-quísticos y, al microscopio, las células poseen un abundante citoplasma claro rico en glucógeno y quistes revestidos por las típicas células "en tachuela". Se trata de carcinomas de alto grado de malignidad citológica, pero sin embargo se caracteriza por su temprano diagnóstico (estadio I en el 60-70% de los casos) frente a los estadios avanzados de los tumores serosos. Esto se debe a su frecuente presentación como masas pélvicas de gran tamaño. Por otro

lado, las recurrencias son más frecuentes que en los cánceres serosos a pesar de tratarse de estadios precoces. Esto está en relación con su resistencia al tratamiento quimioterápico. A pesar de esto, la supervivencia a los 5 años es del 80% en los casos limitados al ovario, mientras que cae al 11% en pacientes con tumores diseminados¹⁶.

El tratamiento con quimioterapia estándar del cáncer de ovario se basa en compuestos derivados del platino, con los que existe una alta tasa de respuesta. Sin embargo las pacientes con carcinoma de células claras tienen una baja tasa de respuesta a este tratamiento. Esta resistencia puede residir en la baja proliferación celular de estos tumores, pero el mecanismo exacto de quimioresistencia se desconoce²⁰. Se han desarrollado muchos agentes sin resistencia cruzada a los análogos del platino, como el paclitaxel, etopósido, camptotecin, CPT-11, irinotecán, que parecen los más efectivos para el tratamiento. Estos datos proceden de estudios *in vitro*, pero no existen aún evidencias de su eficacia *in vivo*, siendo necesarios más estudios para identificar agentes efectivos contra el carcinoma de células claras^{11,21}.

Bibliografía

- Behbakth K, Randall T, Benjamin I, Morgan M, King S, Ribin S. Clinical Characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1998;70:255-8.
- Schiller W. Mesonephroma ovarii. *Int J Cancer* 1929;35:1.
- Scully RE. WHO. *International Histological Classification of Tumors. Histologic Typing of ovarian Tumors*. Berlin: Springer-Verlag 1999.
- Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, Webster KD. Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:342-9.
- Vercellini P, Parazzini F, Bolis G. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:181-2.
- Yoshikawa H, Kimbo H, Okada S. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:11.
- Modesitt S, Tortolero-Luna G, Robinson J, Gershenson D, Wolf J. Ovarian and extraovarian endometriosis associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):788-95.
- Stern R, Dash R, Bentley R, Snyder M, Haney A, Robboy S. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20(2):133-9.
- Tammela J, Geisler JP, Eskew PN, Geisler HE. Clear cell carcinoma of the ovary: poor prognosis compared to

- serous carcinoma. *Eur J Gynaec Oncol* 1998;19(5): 438-40.
10. Giblin J, Fanucchi M, McGuire W. Clear Cell Carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2001;24(1):99-100.
 11. Itamochi H, Kigawa J, Sultana H, Iba T, Akeshima R, Kamazawa S, Kanamori Y, Terakawa N. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanism in clear cell carcinoma of the ovary. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93:723-8.
 12. Martini M, Ciccarone M, Garganese G, et al. Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer* 2002;102:398-406.
 13. Obata K, Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50 Suplemento 1:39-43.
 14. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Russell P, Hacker NF, Ward BG, Quinn MA, Green AC. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;8:559-63.
 15. Erzen M, Rakar S, Klančar B, Syrjänen K. Endometriosis-associated Ovarian Carcinoma: an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:100-8.
 16. Martí Cardona L. Diagnóstico de las masas anexiales y del cáncer de ovario. En *XII Curso Intensivo de Ginecología Oncológica*. Madrid 2005. Laboratorios Menarini S.A.
 17. Johansson J, Santala M, Kauppila A. Explosive rise of serum Ca 125 following the rupture of ovarian endometrioma. *Hum Reprod* 1998;13:3503.
 18. Check JH, Check ML, Kiefer D, Aikins J. Ovarian cancer in a woman previously diagnosed with endometriosis and an extremely high serum Ca 125 level. *Clin Exp Obst Gyn* 2001;XXVIII(2):83-5.
 19. Tringler B, Liu W, Corral L, Torkko KC, Enomoto T, Davidson S, Lucia MS, et al. B7-H4 overexpression in ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;24.
 20. Itamochi H, Kigawa J, Akeshima R, Kamazawa S, Takanashi M, Kanamori Y, Suzuki M, Ohwada M, Terakawa N. Mechanism of cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Oncology* 2002;62(4):349-53.
 21. Pather S, Quinn MA. Clear Cell cancer of the ovary - is it chemosensitive? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 (3):432-7.