

María Rosario Noguero Meseguer^a
Sonia de Miguel^a
José Luis Muñoz^a
Lucía Hernández^b
Jesús Salvador Jiménez^a
María Ángeles Anaya^c
Antonio Caparrós^c
José Manuel Hernández García^a

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid, España. ^bDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid, España. ^cServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Mancha Centro. Manzanares. Ciudad Real. España.

Correspondencia:

Dra. M.R. Noguero Meseguer.
Jazmín, 127. 28529 Rivas Vaciamadrid. Madrid, España.
Correo electrónico: rnoquero.hdoc@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 2/3/05

Aceptado para su publicación: 30/11/05

**Carcinoma neuroendocrino
de cérvix uterino:
descripción de 2 casos
clínicos, uno de ellos
asociado a gestación.
Revisión de la bibliografía**

*Neuroendocrine carcinoma
of the uterine cervix:
report of 2 cases, one of them
complicated by pregnancy.
Literature review*

RESUMEN

El carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino (CNCU) es una entidad infrecuente asociada a un comportamiento agresivo. El tratamiento óptimo no está definido claramente.

Rara vez se asocia a una gestación.

Se presentan 2 casos de CNCU tratados en nuestro departamento, el primero de ellos asociado a un embarazo.

PALABRAS CLAVE

Cérvix. Carcinoma neuroendocrino.

ABSTRACT

Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix is a rare disease with very aggressive behavior. The optimal initial therapeutic approach has not yet been clearly defined. It rarely is complicated by pregnancy.

We present 2 cases of this entity treated in our department, the first associated to gestation

KEY WORDS

Cervix. Neuroendocrine carcinoma.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos suponen únicamente el 1-2% de todos los tumores del cérvix uterino. Se presentan en mujeres más jóvenes que las que presentan carcinoma escamoso.

La primera referencia bibliográfica relativa a esta entidad que aparece en la bibliografía corresponde a Albores-Saavedra et al¹ en 1972.

Se señalan como criterios diagnósticos del carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino (CNCU)² los siguientes:

— Se trata de una neoplasia constituida por células pequeñas con citoplasma escaso, moldeamiento nuclear y nucleolo indistinto, con crecimiento trabecular o en islotes, con más de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento y necrosis celular.

— Presenta diferenciación neuroendocrina demostrada con marcadores como la cromogranina, sinaptofisina y enolasa neural específica.

284 — Con ausencia o presencia < 5% de un componente de carcinoma escamoso o de adenocarcinoma en el tumor.

Se trata de una entidad de mal pronóstico. Así, más de la mitad de las pacientes con un aparente “estadio temprano” en la exploración inicial tienen afectación linfática, y gran parte de las sometidas a histerectomía radical y radioterapia fallecen a causa de metástasis diseminadas¹. Igualmente muestra tendencia a la diseminación hematológica, de ahí que el tratamiento sistémico multidisciplinar sea preciso para prolongar la supervivencia libre de enfermedad de estas pacientes, si bien, su naturaleza agresiva incluye una elevada resistencia a las terapias aplicadas³.

Se presentan 2 casos de carcinoma neuroendocrino de célula no pequeña.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de 60 años, entre cuyos antecedentes personales figuraba el diagnóstico de un adenoma hipofisario originario de un síndrome de Cushing, motivo por el cual fue sometida a hipofisectomía, suprarrenalectomía bilateral y radioterapia hipofisaria.

Asimismo, presentaba osteoporosis generalizada, con fractura de clavícula derecha y aplastamientos vertebrales en varias localizaciones y obesidad.

Refería haber cursado 2 embarazos y 2 partos normales, con menopausia a los 36 años.

La paciente acudió a consultas tras presentar un cuadro de metrorragia y hematuria en los meses previos.

En la exploración se evidenciaba una formación polipoide procedente de cérvix uterino de 2,5 cm, que se extirpó e informó como tumor indiferenciado de células intermedias, concordante con un tumor carcinoide o neuroendocrino de células intermedias.

Con el citado diagnóstico se programó una histerectomía radical de Wertheim-Meigs con linfadenectomía pélvica.

La anatomía patológica de la pieza informaba de la existencia de un carcinoma neuroendocrino residual de 2,5 cm, infiltrante, que constituía nidos sólidos.

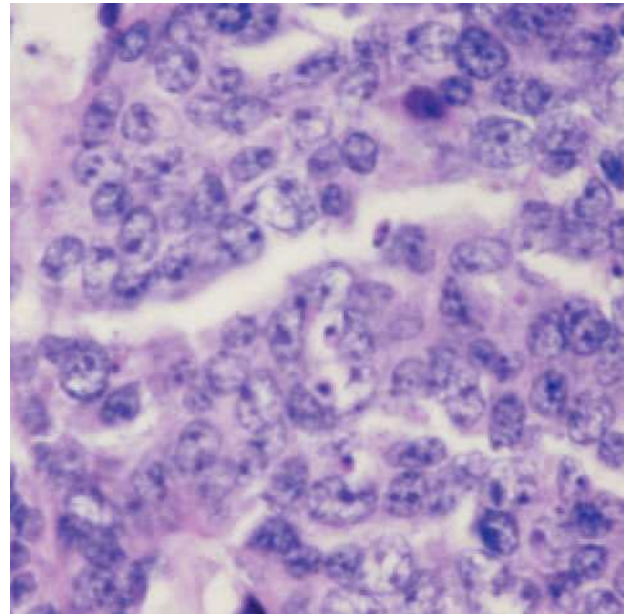


Figura 1. Formación polipoide con epitelio superficial parcialmente respetado, con una proliferación neoplásica de células de tamaño intermedio que infiltra la estroma con nidos sólidos.

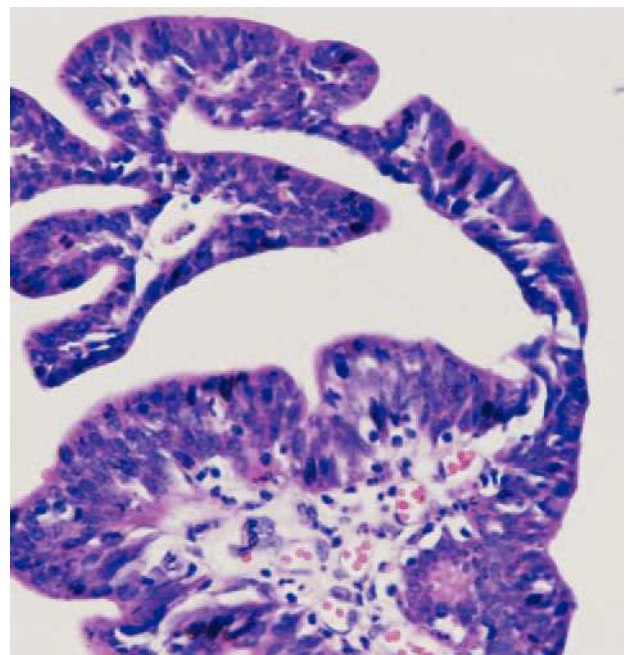


Figura 2. Detalle celular: células intermedias.

dos y trabéculas anastomosadas, con núcleos basófilos en “sal y pimienta”, que afecta la porción endocervical derecha. Los bordes de resección quirúrgica se encontraban libres de tumor. Los ganglios extirpados no mostraban infiltración. Estadío: IB.

Se remitió para tratamiento adyuvante al servicio de oncología médica. Se pautó quimioterapia con 6 ciclos de cisplatino-etopósido (CDP-VP16).

Diez meses tras la intervención, se diagnosticó un síndrome de isquemia aguda en extremidad inferior derecha y se instauró tratamiento con anticoagulantes orales.

A los 15 meses de la cirugía, en la tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica realizada como control, se objetivó la presencia de nódulos pulmonares bilaterales y un nódulo hepático de 1,5 cm; destacar el hallazgo de pielocaliectasia bilateral grado II-III. Como la paciente presentaba insuficiencia renal obstructiva, se intentó realizar un cateterismo ureteral bilateral en 2 ocasiones sin éxito.

Ante el rápido y progresivo deterioro de la paciente, con escasa funcionalidad renal y fracaso multiorgánico, se decidió no reintentar la nefrostomía y suspender las medidas activas de tratamiento. Falleció a los 20 meses de la cirugía.

Caso 2

Paciente de 34 años, con antecedentes personales y familiares sin interés. Menarquia: 12 años; TM: 4/28.

Cursó con normalidad su primer embarazo y parto (recién nacido, niña de 2.700 g), y tras concluir un alumbramiento espontáneo, se exteriorizó una masa de unos 8 cm dependiente del labio posterior del cérvix, sangrante, que inicialmente se etiquetó de mioma cervical parido en posparto inmediato.

Se procedió a su exéresis bajo anestesia general sin registrarse incidentes destacables.

Macroscópicamente se trataba de un nódulo grisáceo, polilobulado de 6,5 5,5 3,2 cm, parcialmente recubierto por mucosa cervical.

En la descripción microscópica se identificaba una proliferación neoplásica maligna con un patrón de crecimiento predominantemente sólido, que alternaba con áreas en forma de cordones celulares y trabéculas. Las células tumorales presentaban núcleos

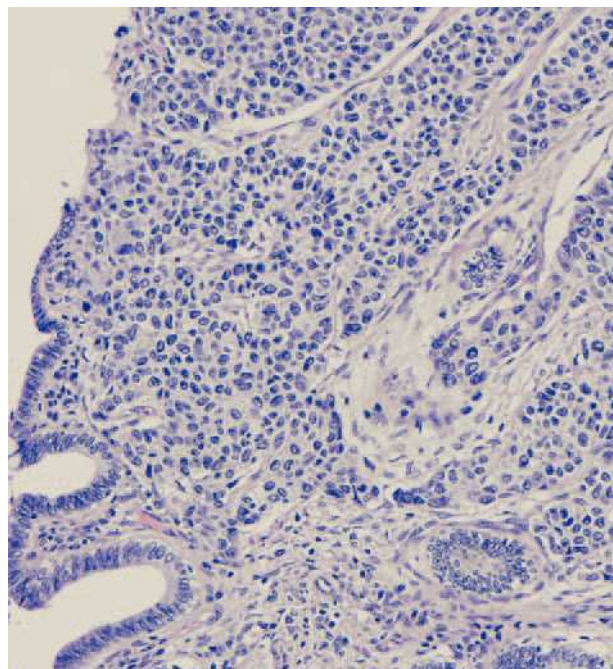


Figura 3. Se observan 2 nidos tumorales residuales y un foco de infiltración, además de un adenocarcinoma in situ.

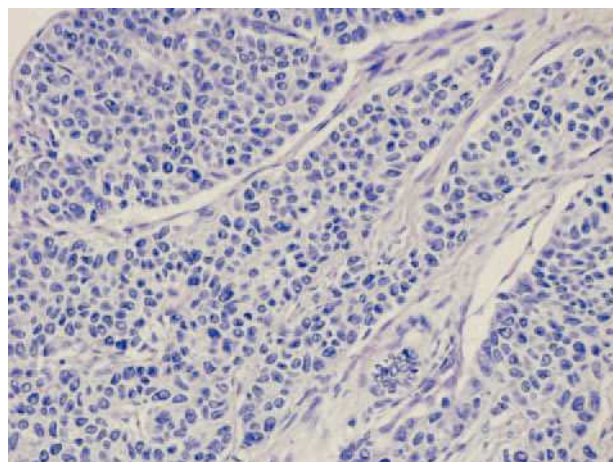


Figura 4. Detalle de las células tumorales: muestra patrón sólido, núcleo grande, cromatina clara, nucleolo prominente y citoplasma amplio eosinófilo. Frecuentes mitosis.

de tamaño intermedio. La actividad mitótica era elevada (12 mitosis/10 cga).

El estudio inmunohistoquímico mostraba positividad intensa con queratina ácida y básica (AE1/AE3),

286 cromogranina y vimentina; positividad para enolasa neural específica y sinaptofisina, compatible con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.

Con el citado diagnóstico, la paciente fue derivada de su hospital de referencia, Hospital General de la Mancha Centro (Manzanares, Ciudad Real), al Hospital 12 de Octubre (Madrid) para completar el estudio y tratamiento.

Tras finalizar el estudio de extensión (colposcopia, histeroscopia, ecografía transvaginal, TC abdominopélvica y antígenos SCC y CÍFRA), se programó una histerectomía radical (Wertheim-Meigss) con linfadenectomía pélvica, y conservación de los ovarios. La revisión de la cavidad abdominal no mostró la presencia de masas sospechosas, si bien se aislaron numerosas formaciones adenopáticas.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica mostró únicamente 2 nidos residuales de tumor, uno de células intermedias y otro de células grandes, y un foco de infiltración de 3 mm. Asimismo, había un adenocarcinoma in situ microscópico. No se aislaron ganglios afectados.

El nido de células intermedias tenía un aspecto organoide con núcleos pequeños y citoplasma indistinto, y en el área de células grandes el núcleo era grande, con cromatina clara y nucleolo prominente, citoplasma eosinófilo.

La paciente recibió tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia: cisplatino + etopóxido 3, alternando con VAC 2 (vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida).

Permaneció asintomática hasta 15 meses después de la cirugía, cuando refirió la presencia de una masa en genitales externos que le "molestaba al sentarse". La biopsia de la lesión confirmó el diagnóstico de recidiva local. En la TC abdominopélvica se visualizaban los anejos ocupados por masas de 10 cm aproximadamente.

Se programó una segunda laparotomía, en la cual no pudo extirparse la totalidad de la tumoración.

La paciente murió 4 meses después con metástasis diseminadas.

DISCUSIÓN

Histológicamente, el CNCU es indistinguible del carcinoma neuroendocrino de pulmón. Al mismo tiempo comparten su mal pronóstico. Por ello, en un

esfuerzo por relacionar las características clinicopatológicas y la conducta biológica de esta rara entidad, el College of American Pathologist y el National Cancer Institute² ha desarrollado una clasificación similar a la aplicada para los tumores neuroendocrinos de pulmón que incluye: el tumor carcinoide clásico, el carcinoide atípico, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas.

Estas 4 categorías histológicas de tumores neuroendocrinos del cérvix uterino pueden asociarse con un carcinoma escamoso o un adenocarcinoma in situ o invasivo.

Los adenocarcinomas o carcinomas de células escamosas del cérvix que tienen aisladas células con diferenciación endocrina no deben incluirse en la categoría de tumores neuroendocrinos.

El tratamiento local tradicional del carcinoma de cérvix no es eficaz en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Los modelos terapéuticos aplicados se basan en protocolos utilizados en el tratamiento del carcinoma neuroendocrino de pulmón⁴⁻⁶. Estos protocolos se aplicaron en el tratamiento de nuestras 2 pacientes.

Es muy rara la asociación de este tipo de neoplasia con una gestación. En la tabla 1 se presentan los casos de carcinoma neuroendocrino asociado a gestación referidos en la bibliografía.

Si bien el tratamiento de un carcinoma escamoso de cérvix en estadio I podría retrasarse hasta alcanzarse la madurez fetal sin que haya un impacto negativo en la supervivencia materna, dicha demora está contraindicada en gestaciones complicadas con un carcinoma cervical neuroendocrino ya que, debido a su agresividad, el abordaje terapéutico debe instaurarse inmediatamente una vez establecido el diagnóstico, induciendo la madurez pulmonar fetal.

En los casos descritos en la bibliografía de CNCU que complica una gestación, la clínica permitió el diagnóstico del CNCU durante el curso del embarazo. A excepción de uno de ellos, en el que el hallazgo de la tumoración ocurrió a las 10 semanas y que finalizó en aborto espontáneo (Jacobs 1980), en el resto el diagnóstico y tratamiento tuvieron lugar al final del segundo trimestre, principios del tercero.

La extracción fetal debe realizarse mediante cesárea, y evitar el segmento uterino inferior. El mismo acto quirúrgico permite realizar una histerectomía radical, así como la exploración de los ganglios paraaórticos, completando la linfadenectomía pélvica.

Tabla 1 Carcinoma neuroendocrino asociado a gestación. Relación de los casos publicados

<i>Autor</i>	<i>Edad</i>	<i>EG (sem)</i>	<i>Figo</i>	<i>Tratamiento ST</i>	<i>Ganglio</i>	<i>Supervivencia</i>
Kodousek (1976) ⁷	29	28	IB	Cesárea WM+LT+QTP	(+)	6 meses. Metástasis diseminadas
Jacobs (1980) ⁸	25	10	IB	QTP neoadyuvante WM+LT; RTP	(+)	24 meses
						Metástasis diseminadas
Lojek (1980) ⁹	28	25	IIA	Cesárea LT; RTP+QTP	(-)	32 meses. Metástasis diseminadas
Turner (1986) ¹⁰	26	26	B	Cesárea WM+LT; RTP	(+)	9 meses
Lewandowski (1993) ¹¹	31	28	IB	Cesárea WM+LT; QTP	-	VSEE (51 meses)
Chang (1994) ¹²	27	36	IB	Cesárea WM+LT; RTP	(+)	2 meses. Metástasis diseminadas
Abeler (1994) ¹³	-	-	IB	Cesárea WM+LT; QTP	-	VSEE (54 meses)
Perrin (1996) ¹⁴	23	25	IIA	Cesárea WM+LT; QTP	(+)	6 meses. Metástasis diseminadas
Hirose (1997) ¹⁵	30	29	IIB	Cesárea WM+LT;QTP	-	7 meses. Metástasis diseminadas
Balderston (1998) ⁶	22	30	IIA	Cesárea QTP+RTP	No Linfad.	VSEE (60 meses)
Leung (1999) ¹⁶	26	31	IB2	Cesárea WM+LT; QTP	-	VSEE (14 meses)
Ohwada (2001) ¹⁷	27	27	IB1	Cesárea WM+LT; QTP	-	VSEE (13 meses)
Autores (2004)	34	Término intraparto	IA2	WM+LT; QTP+RTP	(-)	20 meses. Metástasis diseminadas

Linfad.: linfadenectomía; LT: linfadenectomía pélvica; QTP: quimioterapia; RTP: radioterapia; VSEE: viva sin evidencia de enfermedad; WM: histerectomía tipo Wertheim-Meigss.

La quimioterapia de inducción seguida de radioterapia debe comenzar inmediatamente, tras el nacimiento.

Nuestra segunda paciente cursó el embarazo de forma normal, sin referir la presencia de neoformaciones en el aparato genital. Así, el diagnóstico se hizo tras finalizar los períodos de expulsivo y de alumbramiento, con la exteriorización, tras la salida de la placenta y membranas, de una formación polipoidea pediculada por el canal del parto, de fácil extirpación, que resultó ser un CNCU.

Esta forma de presentación, en forma de pólipo, es poco frecuente. Tres de los autores que figuran en la tabla 1 (Abeler, Balderston y Ohwada), comunican esta forma de presentación.

La mala evolución de nuestra segunda paciente podría atribuirse a la forma de finalizar la gestación, mediante un parto vaginal. En cualquier caso, al ser

el hallazgo posparto, fue imposible de obviar el segmento uterino inferior. Tan pronto como se obtuvo el informe anatomopatológico, se practicó una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. No había infiltración neoplásica ganglionar. Por la naturaleza del tumor se pautó quimiorradioterapia adyuvante. A pesar de ello, la paciente falleció con metástasis múltiples a los 20 meses del diagnóstico inicial.

Los autores consultados también aportan cifras de supervivencia muy bajas, con muertes por enfermedad diseminada antes de los 2-3 años tras el tratamiento (tabla 1).

No obstante, 2 autores (Lewandowski y Balderston) consiguen supervivencias de sus pacientes de 51 meses y 5 años. Esta última correspondía a un St IIA y no fue susceptible de tratamiento quirúrgico. Se aplicó quimiorradioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albores-Saavedra J, Poucell S, Rodríguez-Martínez HA. Primary carcinoid of the uterine cervix. *Patología*. 1972;10:185-93.
2. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks B, Henson DE, Lindberg G, Santiago H, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:34-9.
3. Delaloge S, Pautier P, Kerbrat P, Castaigne D, Haie-Meder C, Dwillard P, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix: What disease? What treatment? Report of ten cases and a review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12:357-62.
4. Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1988;71:10-4.
5. Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjørstad KE. Small cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer*. 1994;73:672-7.
6. Balderston KD, Tewari K, Gregory WT, Berman ML, Kucera PR. Neuroendocrine small cell uterine cervix cancer in pregnancy: long-term survival following combined therapy. *Gynecol Oncol*. 1998;71:128-32.
7. Kodousek R, Gazarek F, Dusek J, Dostal S. Malignant "apudoma" (argyrophil cell cancer) of the uterine cervix in a 24-year-old in pregnancy. *Cesk Pathol*. 1976;12:37-44.
8. Jacobs AJ, Marchevsky A, Gordon RE, Deppe S, Cohen CJ. Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with cisdiaminedichloroplatinum: case report. *Gynecol Oncol*. 1980;9:405-10.
9. Lojek MA, Fer MF, Kasselberg AG, Glick AD, Burnett LS, Julian CG, et al. Cushing's syndrome with small cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Med*. 1980;69:140-4.
10. Turner WA, Gallup DG, Talledo OE, Otken LB Jr, Guthrie TH. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix complicated by pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 1986;67:80S-3S.
11. Lewandoski GS, Copeland LJ. A potential role for intensive chemotherapy in the treatment of small cell neuroendocrine tumors of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1993;48:127-31.
12. Chang DH-C, Hsueh S, Soong Y-K. Small cell carcinoma of the uterine cervix with neurosecretory granules associated with pregnancy: a case report. *J Reprod Med*. 1994;39:537-40.
13. Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjørstad KE. Small cell carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer*. 1994;73:672-7.
14. Perrin L, Bell J, Ward B. Small cell carcinoma of the cervix of neuroendocrine origin causing obstructed labor. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 1996;36:85-7.
15. Hirose T, Yamada J, Yamamoto Y, Sano N, Hino H, Furumoto H, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: case report with cytological and immunohistochemical studies. *J Jpn Soc Clin Cytol*. 1997;36:233-7.
16. Leung TW, Lo SH, Wong SF, Yuen MK, Wong FCS, Tung SY, et al. Small cell carcinoma of the cervix complicated by pregnant. *Clin Oncol*. 1999;11:123-5.
17. Ohwada M, Suzuki M, Hironaka M, Irie T, Sato I. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix showing poly-poid growth and complicated by pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2001;81:117-9.