

J.A. de León Luis^a
M.P. Pintado^a
A. Hernández^a
M.C. Carrasco^b
L. Chiva^a
S. Lizarraga^a
L. Granados^a
N. López García^a

^aServicio de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Correspondencia:

Dr. J.A. de León Luis.
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
IPOG. Hospital Gregorio Marañón.
Maiquez, 7. Planta D. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: jdeleonluis@hotmail.com

Fecha de recepción: 30/4/02

Aceptado para su publicación: 11/2/03

Carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino en estadio temprano

Early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix

J.A. de León Luis, M.P. Pintado, A. Hernández, M.C. Carrasco, L. Chiva, S. Lizarraga, L. Granados, N. López-García.
Carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino en estadio temprano.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar las características clinicopatológicas que han tenido lugar en 6 casos de carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino en estadio temprano, diagnosticados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, entre 1992-2001.

Material y métodos: Del total de 6 pacientes, se encontraron 4 casos en estadio Ib y dos en estadio IIa.

Se analizan las siguientes variables: edad, antecedentes personales, paridad, presentación clínica, pruebas diagnósticas, estadio clínico, estudio histológico, tratamiento primario, tratamiento adyuvante, recurrencia temprana (1-3 meses) y tardía de la enfermedad, y por último la supervivencia.

Resultados: La edad media de las pacientes fue de 44 años, y la metrorragia irregular fue la presentación clínica habitual. La variante histológica de células pequeñas fue la más frecuente. A pesar del tratamiento, la enfermedad recurrió de forma temprana en el 33,33% y de forma tardía en el 50%. La supervivencia media fue de 22 meses.

Conclusiones: El carcinoma neuroendocrino de cuello uterino (CNC) es una entidad rara. La afección ganglionar es la norma y suele hacerlo de forma temprana. A pesar de los múltiples tratamientos agresivos, esta enfermedad presenta una elevada tasa de recurrencia temprana y tardía, así como de fracasos terapéuticos. Su mal pronóstico describe una de las tumoraciones más agresivas del tracto genital femenino.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma. Neuroendocrino. Cérvix uterino.

SUMMARY

Objective: To study the clinical and pathological characteristics of six patients diagnosed with early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in our institution between 1992 and 2001.

Material and methods: Four patients were diagnosed as stage Ib and two as stage IIa. The following variables were reviewed: age, personal

172 history, parity, clinical presentation, diagnostic tests, clinical stage, tumor histology, primary treatment, adjuvant treatment, early (1-3 months) and late recurrence, and overall survival rate.

Results: The mean age was 44 years. The most common form of clinical presentation was irregular vaginal bleeding. The most frequent histological variant was small cell carcinoma. Early recurrence occurred in 33.3% of the patients and late recurrence in 50%.

Conclusion: Neuroendocrine carcinoma of uterine cervix is very rare. Early lymph node metastasis is common. Although a multimodal approach has been used, outcome in this type of cervical tumor is extremely poor.

KEY WORDS

Neuroendocrine. Carcinoma. Uterine cervix.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de cuello uterino representa una causa frecuente de morbilidad en la mujer, y en España la incidencia estimada es de 8,5 por cada 100.000 mujeres/año. Anualmente se producen aproximadamente 2.000 nuevos casos de cáncer de cérvix¹, y a pesar de las campañas de prevención, tan sólo un 20% de las pacientes con enfermedad invasora están asintomáticas en el momento de establecer el diagnóstico². El número de casos prevalentes se sitúa en torno a 40.000, y la mortalidad anual estimada es de 950 casos¹.

En nuestra institución tratamos una media de 40-50 tumores infiltrantes de origen cervical uterino cada año, de los que 25-30 se encuentran en estadios iniciales, que se pueden beneficiar de un tratamiento quirúrgico primario. Considerando que nuestra población femenina abarca unas 400.000 mujeres, nuestra incidencia coincide con la media nacional.

El carcinoma neuroendocrino de cérvix es una entidad rara dentro del grupo de tumores de dicha localización, y representa menos del 5%. Por su elevada agresividad, su mal pronóstico y los hallazgos histológicos presenta similitud con el carcinoma

neuroendocrino de pulmón³ o con los tumores neuroendocrinos agresivos de otras localizaciones raras.

Entre los factores etiológicos se incluyen: la influencia del virus del papiloma humano (VPH), presente en hasta en el 95% de las lesiones; la existencia de mutaciones del TP53 (50%), y la pérdida de heterocigosis en los cromosomas 9p21 (43%) y 3p (47%)⁴.

La metrorragia irregular es la presentación clínica más frecuente y, aunque el cuadro carcinoide es muy raro, en algunos casos se ha asociado con síndrome de Cushing, síndrome de secreción inadecuada de ADH y episodios de hipoglucemias^{5,6}.

El tratamiento inicial es la cirugía radical en combinación con quimio y/o radioterapia. Por otro lado, la persistencia y la recurrencia, tanto local como a distancia, suelen ser la norma, como resultado de su elevada capacidad metastásica, principalmente linfática. Además, la afección ganglionar en el momento del diagnóstico (el 50-60% de los casos) representa el factor pronóstico más importante⁷ y la tasa de supervivencia global a los 2 años es menor del 40%, por lo que es la variante histológica más agresiva de los tumores de cérvix uterino^{7,8}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo descriptivo de las historias clínicas de 6 pacientes con carcinoma neuroendocrino de cérvix en estadios tempranos (Ib-IIa), diagnosticadas en nuestro servicio durante el período 1992-2001. Las pacientes fueron clasificadas según las indicaciones del la FIGO⁹ y en todos los casos el diagnóstico anatomo-patológico se obtuvo aplicando los criterios histológicos redefinidos por Albores Saavedra et al en 1997⁹ basado en el uso de microscopía óptica, técnica de tinción de plata, enolasa, cromogranina y sinaptotifisina. Por otro lado, se estudió la presencia del VPH mediante técnicas de hibridación, específicamente los subtipos 16 y 18.

Hemos estudiado las siguientes variables: edad, paridad, presentación clínica, estadio, tratamiento primario, tipo histológico, tamaño de la tumoración, afección linfovascular, patrón de crecimiento, subtipos de VPH, afección ganglionar, persistencia, recurrencia, tratamiento adyuvante y supervivencia de la enfermedad.

Tabla 1 Características clínicas de las pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Edad	51	49	50	39	48	26
AP	DMNID	Tabaco	Tabaco	Tabaco	—	—
AO	Multipara	Nuligesta	Multipara	Multipara	Multipara	Nuligesta
Síntomas	MI	MI y dispareunia	MI	MI	Metrorragia posmenopáusica	MI
Citología	—	Carcinoma epidermoide	—	Carcinoma epidermoide	Adenocarcinoma	—
Lesión colposcópica	T. exofítica	T. exofítica	T. exofítica	T. exofítica	ZTA	T. exofítica
Biopsia	Carcinoma indiferenciado	Carcinoma de células pequeñas	Carcinoma indiferenciado	Carcinoma indiferenciado	Carcinoma indiferenciado	Carcinoma de células pequeñas

AP: antecedentes personales de interés; AO: antecedentes obstétricos; MI: metrorragia irregular; ZTA: zona de transición atípica; T: tumoración.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de 44 años (límites, 26-51), el 66% de las cuales fueron multiparas. En todas las pacientes la presentación clínica fue la metrorragia irregular, una de ellas tras la menopausia. En la exploración ginecológica, el hallazgo de tumoración exofítica en el cérvix representó el 83,3%. En la mitad de los casos, la citología fue positiva para carcinoma y en el resto el hallazgo citológico fue displasia. El posterior estudio con colposcopia y biopsia confirmó el diagnóstico de malignidad en el total de las pacientes: en 4 de ellas se diagnosticó carcinoma de células pequeñas pobremente diferenciado y en las dos restantes, carcinoma neuroendocrino de cérvix (uno de células pequeñas y otro de células grandes). La naturaleza neuroendocrina de los indiferenciados se comprobó tras la cirugía. Las pruebas complementarias prequirúrgicas y de estudio de extensión fueron normales.

En todas las pacientes se estableció el estadio clínico: cuatro Ib (66,6%) y dos IIa (33,3%) (tabla 1). El tratamiento primario fue la cirugía radical Wertheim-Meigs en 5/6 pacientes (83,3 %), con linfadenectomía pelviana y lumboártica baja en 2 casos. En la paciente restante se inició tratamiento quimioterápico un mes antes de la cirugía radical, ya que presentaba una adenomegalia pélvica sospechosa de malignidad (tabla 2).

Tras el estudio anatopatológico, la variante histológica más frecuente fue el carcinoma de células pequeñas, y en la mitad de los casos estaba presente el patrón de crecimiento seudoglandular. El ta-

maño medio de la tumoración fue de 2,5 cm (límites, 1,5-4). Se estudió la presencia de los subtipos de VPH 18 en el 83,3% de los casos, 16 en el 66,6% y ambos en el 66,6%. La invasión linfovascular estuvo presente en el 83,3% de los casos, aunque en una paciente no pudo comprobarse este hecho. En 5/6 casos, la extensión del tumor alcanzó más del 50% del estroma.

En el estudio ganglionar tras la cirugía, existía afección en la mitad de los casos, y en las pacientes con estadio IIa, la afección, tanto pelviana como lumboártica, fue positiva.

Tras el tratamiento inicial, la enfermedad persistió en 2/6 pacientes a escala locoregional, y en la mitad de los casos hubo recurrencia, dos de ellas en la cúpula vaginal y la otra en el pulmón, con un tiempo medio de recurrencia de 5 meses.

El tratamiento adyuvante fue la quimioterapia en combinación con radioterapia pélvica, con una pauta habitual de tratamiento quimioterápico adyuvante de cuatro ciclos con cisplatino, vincristina y adriamicina.

Al finalizar el estudio 4/6 pacientes habían fallecido (66,6%), con una media de supervivencia de 22 meses. Entre las 2 pacientes que sobreviven, una permanece libre de enfermedad a los 4 años del diagnóstico.

DISCUSIÓN

El carcinoma neuroendocrino de cérvix es una entidad anatopatológica rara y, por lo general, suele presentarse en estadios clínicos avanzados¹⁰.

Tabla 2 Características clínicas, histológicas y terapéuticas de las pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Tratamiento primario	WM	WM + RT	WM	WM	WM	QT
Estadio patológico	Ib	IIa	Ib	Ib	Ib	IIa
Ganglios/positivos	16/0	22 / 5	19/0	21/0	19/0	26/5
Anatomía patológica	Células pequeñas	Células pequeñas	Células pequeñas	Células grandes	Células pequeñas	Células pequeñas
Tamaño tumoral (cm)	2	4	2	3	1,5	2,5
Patrón de crecimiento	Seudoglandular	Suedoglandular	Trabecular	Empalizada	Suedoglandular	Trabecular
HPV	16 y 18	16 y 18	18	-	18 y 16	16 y 18
Tratamiento secundario	QT	QT y RT	QT	QT	Vigilancia	QT y RT

WM: cirugía radical de Wertheim-Meigs; VPH: virus del papiloma humano; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

El diagnóstico en estadios tempranos suele estar limitado tanto por la naturaleza agresiva del tumor como por la dificultad de un diagnóstico de certeza antes de la cirugía.

La presentación clínica de este carcinoma en estadio temprano es común a la de la mayoría de las tumoraciones en dicha localización. La edad media de las pacientes está en torno a los 40 años (44 años en nuestra serie). Sin embargo, en nuestro medio la edad media de las pacientes, en general, es de 50 años. El síntoma inicial más frecuente es la metrorragia irregular, y tras la exploración se percibe una tumoración cervical, por lo general, menor de 4 cm⁸.

El estudio citológico tiene un valor muy pobre para el diagnóstico de carcinomas infiltrantes de cérvix, ya que se producen hasta la mitad de falsos negativos⁴; por ello, en caso de sospecha, este estudio debe combinarse con la colposcopia-biopsia. El diagnóstico de certeza se obtiene tras el hallazgo histológico de gránulos intracitoplasmáticos de naturaleza neuroendocrina, lo que requiere el estudio inmunohistoquímico o de microscopía electrónica. Por ello, con frecuencia, esta entidad suele confundirse con tumoraciones menos agresivas. En este punto, es necesario remarcar la importancia de la biopsia, que en nuestro estudio supuso el diagnóstico prequirúrgico en un tercio de las pacientes. Si el estudio inmunohistoquímico complementario se hubiese llevado a cabo sobre los carcinomas indiferenciados éste se podría haber obtenido casi en su totalidad. Sabiendo que una proporción de casos de carcinomas indiferenciados de células pequeñas, tras ratificar su naturaleza, son neuroendocrinos¹¹, es necesario añadir a la estadificación convencional un estudio de extensión. En estadios más avanzados es

frecuente la afección cerebral, hepática o de médula ósea¹, y es menos probable que la enfermedad se presente en el contexto de un síndrome carcinoide⁶.

En nuestra serie, la cirugía radical (histerectomía radical con linfadenectomía pelviana) se llevó a cabo en todos los casos (Ib-IIa), y en dos además se efectuó linfadenectomía aórtica.

El diagnóstico anatomo-patológico pudo llevarse a cabo en la pieza quirúrgica mediante el uso de microscopía óptica, de técnicas de tinción de plata e inmunohistoquímica (enolasa, sinaptofisina, cromatogranina y Leu-7), esenciales para tipificar las lesiones⁹. Como es habitual en la mayoría de las tumoraciones de cérvix, la presencia del VPH alcanza hasta el 80-90% de los casos⁴, y parece actuar en una célula cervical totipotencial, que sería capaz de generar un linaje tumoral escamoso, glandular o neuroendocrino. En particular, los subtipos 16 y 18 presentan mayor potencial oncogénico, y el 18 supone la variante más frecuente (el 83,3% en nuestra serie), similar a lo que se ha publicado en otras series¹⁰.

Tras un consenso llevado a cabo por el Colegio Americano de Patología y el Instituto Nacional de Cáncer en 1997, la clasificación recomendada para los tumores endocrinos de cérvix es: tumor carcinoide típico, tumor carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas⁹. La variante histológica más frecuente es el carcinoma de células pequeñas (un 83,3% en nuestra serie), que se caracteriza por presentar células redondeadas o fusiformes, con escaso citoplasma y núcleo hiperchromático, en el que aparecen numerosas mitosis y amplias zonas de necrosis (fig. 1). El patrón de crecimiento



Figura 1. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.



Figura 2. Afección vascular en el carcinoma neuroendocrino de cérvix.

puede ser difuso, seudoglandular (el 80% en nuestra serie), trabecular (el 20% en nuestra serie) o en cordones. Además, son frecuentes las concentraciones celulares perivasculares y la necrosis (fig. 2). Por su parte, el carcinoma neuroendocrino de células grandes (fig. 3) suele ser pobemente diferenciado, con alto grado de malignidad, y biológicamente es similar al de células pequeñas^{4,9}.

Un hecho relevante en el carcinoma neuroendocrino de cérvix es que la invasión linfática y ganglionar suele ser temprana, incluso en los casos en que la enfermedad local es mínima. Así, la afección linfovascular alcanza a más de los dos tercios de los casos (un 83,3% en nuestra serie)^{7,8}. Por otra parte, el hallazgo de como mínimo un ganglio linfático positivo, presente en más de la mitad de los casos, se ha descrito como el factor pronóstico más importante en esta entidad⁸. En nuestra serie todos los casos

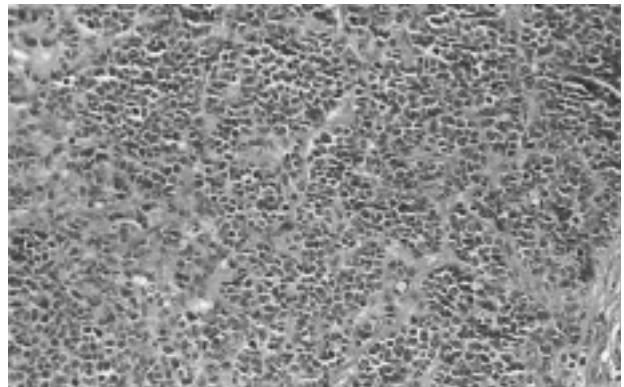


Figura 3. Carcinoma neuroendocrino de células grandes.

con afección ganglionar habían fallecido al finalizar el estudio, frente a un tercio de los casos con ganglios negativos, y debido a la importancia que puede tener la afección ganglionar, algunos autores preconizan de manera sistemática una linfadenectomía aórtica en estadios locales de la enfermedad^{7,8}.

La elevada tasa de recurrencia, tanto temprana como tardía, sugiere una enorme capacidad metastásica, tanto a escala locorregional como a distancia, a pesar de la cirugía radical, lo que ha despertado el interés por desarrollar diversos tratamientos sistémicos^{6-8,12}.

A pesar de la multiplicidad y la agresividad terapéutica, el carcinoma neuroendocrino de cérvix representa una de las entidades con peor pronóstico dentro de las tumoraciones del tracto genital femenino. En este sentido, tras un metaanálisis se ha señalado que en los estadios localizados de la enfermedad (I-II), la tasa de supervivencia global a los 2 años es del 38-50%. Igualmente, la supervivencia media se sitúa en torno a 14 meses (6-61 meses; 22 en nuestra serie)⁸.

De forma reciente, se han descrito mejoras en las tasas de supervivencia global en las pacientes con regímenes quimioterápicos que incluyen vincristina, adriamicina y ciclofosfamida (VAC) o cisplatino, etopósido (CE), frente a otros fármacos^{8,13,14}. En nuestra serie se utilizaron cisplatino, VP16 y adriamicina (83,3%). Por otro lado, en estos tumores el papel de la radioterapia está algo menos validado^{8,14}.

En nuestra opinión, queda clara la naturaleza agresiva del carcinoma neuroendocrino de cérvix, y en ocasiones se trata de una entidad en la que las pacientes están subestimadas tras la cirugía (33%).

- 176 Por ello, si tras la biopsia de cérvix y el estudio complementario posterior se sospecha de un carcinoma neuroendocrino de cérvix, podría tratarse como un carcinoma de cérvix localmente avanzado, aunque parezca que esté en un estadio temprano. Dada la elevada capacidad metastásica linfática de este tipo de tumoración y que ésta supone el factor pronóstico más importante, en principio es necesario conocer si existe afección ganglionar. Por tanto,

se propone una valoración preterapéutica de los ganglios pélvicos y aórticos, bien mediante abordaje extraperitoneal, bien por laparoscopia. En el caso de que los ganglios fueran positivos el tratamiento inicial debería consistir en un protocolo de quimioterapia y radioterapia concomitante preoperatorio, para posteriormente valorar una cirugía coadyuvante de rescate ante la sospecha de tumor central residual.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Merlo, et al. Documentos de consenso de la SEGO, 1997; p. 115-58.
2. Berek JS, Hacker NF. Cervical cancer. In: Practical gynecologic oncology. 2.^a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994; p. 241-84.
3. Scully R, Aguirre P, DeLellis R. Argyrophilia, serotonin and peptide hormones in the female genital tract and its tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:51-70.
4. Wistuba I, et al. Molecular abnormalities associated with endocrine tumors of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1999;72:3-9.
5. Beler A, Holm R. Small cell carcinoma of the cervix. A clinic pathologic study of 26 patients. *Cancer* 1994;73:672-7.
6. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, Teale JD, Hales CN, Glaser M, et al. Hypoglycemia due to an insulin-secreting small-cell carcinoma of the cervix. *N Engl J Med* 1999;341:733-6.
7. 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.
8. Boruta DM 2nd, Schorge JO, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets EE. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;81:82-7.
9. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, 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.
10. Bermudez A, Vighi S, Garcia A, Sardi J. Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol Oncol* 2001;82:32-9.
11. Barrett RJ, Davos I, Leuchter RS, Lagasse LD. Neuroendocrine features in poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the cervix. *Cancer* 1987;60:2325-30.
12. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papillomavirus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol* 1991;15:28-32.
13. O'Hanlan KA, Goldberg GI, Jones JG, Runowicz CD, Ehrlich L, Rodríguez-Rodríguez L. Adjuvant therapy for neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix: review of the literature. *Gynecol Oncol* 1991;43:167-72.
14. Hoskins PJ, Wong F, Swenerton KD, Pike JA, Manji M, McMurtrie E, et al. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. *Gynecol Oncol* 1995;56:218-25.