

576 **Rita González Valerio^a**
Carmina Salvador Ballada^a
Clara González Portal^b
Gregorio Manzanera Bueno^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. Logroño (La Rioja). España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. Logroño (La Rioja). España.

Correspondencia:

Dr. R. González Valerio.
Huesca, 41, 7.º D. 26002 Logroño (La Rioja). España.
Correo electrónico: rgvalerio80@hotmail.com

Fecha de recepción: 27/12/2007.

Aceptado para su publicación: 7/10/2008.

Carcinoma de células pequeñas neuroendocrino de cérvix uterino

Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix

RESUMEN

El caso clínico expuesto es el de una paciente atendida en nuestro servicio de ginecología y que se diagnosticó de carcinoma de cérvix uterino de células pequeñas tipo neuroendocrino. Creemos que, por lo infrecuente del diagnóstico, es interesante. Cabe destacar su rápida evolución y mal pronóstico. No existe mucha experiencia en el tratamiento por la escasez de casos mencionada; así pues, se debe realizar un tratamiento individualizado según el paciente.

PALABRAS CLAVE

Tumor de células pequeñas neuroendocrino. Cuello uterino. Pronóstico. Tratamiento.

ABSTRACT

We report a case of a neuroendocrine small-cell carcinoma of the cervix seen in our Gynaecology Department. This is a rare diagnosis and is of interest. Small-cell carcinoma of the cervix is a rare tumour with poor

prognosis and high aggressiveness. Optimal treatment has not been established due to the rarity of the tumour.

KEY WORDS

Neuroendocrine small-cell carcinoma. Uterine cervix. Prognosis. Treatment.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma cervical de células pequeñas se incluye anatomopatológicamente dentro de la variedad epidermoide que es la más frecuente¹. Sin embargo, el subtipo de células pequeñas es un tumor muy infrecuente y de mal pronóstico²⁻⁴ y su incidencia es del 0,8%.

La forma de presentación habitual es el sangrado genital⁵.

El diagnóstico es complicado y son necesarias técnicas de inmunohistoquímica en la mayoría de los casos para poder llegar a concretarlo⁶.

El tratamiento debe estudiarse según cada caso, ya que no existen pautas que se deban seguir porque el tumor es muy infrecuente.

En algunos casos puede asociarse a otro tipo de carcinomas, como carcinoma epidermoide y adenocarcinoma de cérvix uterino, a infección por virus del papiloma humano y a secreción de sustancias con actividad hormonal^{4,7}.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 80 años de edad, que acudió por sangrado genital a urgencias. Como antecedentes personales presenta hipercolesterolemia e hipertensión, y es portadora de prótesis de cadera tras fractura. La paciente es nuligesta y tuvo la menopausia a los 50 años.

La exploración física resultó dificultosa porque presentaba himen íntegro y estenosis en el introito. Al tacto vaginal, impresionó de ocupación de fondo de saco de Douglas, pero fue difícil precisarlo.

En la ecografía ginecológica se observó un útero de 115 × 75 mm, con la cavidad dilatada de 60 × 50 mm (fig. 1), con contenido que impresiona de hematometra. El grosor endometrial era de 8,5 mm (fig. 2). No se objetivaron líquido libre ni masas anexiales.

En la tomografía computarizada (TC) pélvica se apreció una gran tumoración uterina, posiblemente

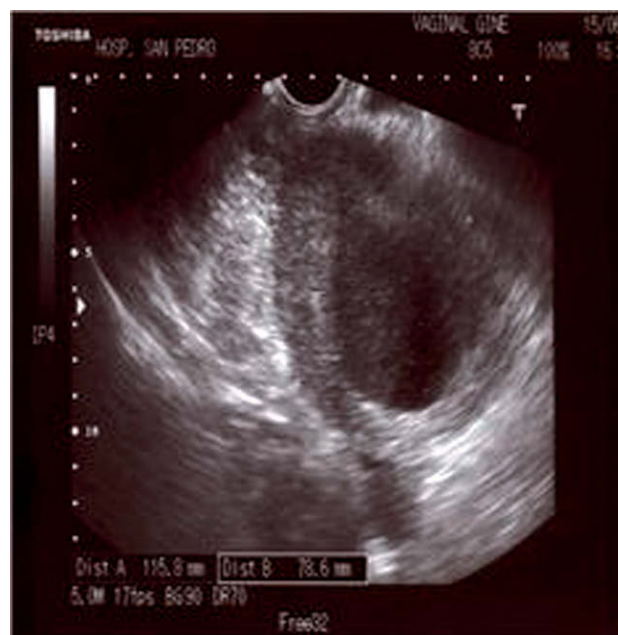


Figura 1. Dilatación de la cavidad uterina.

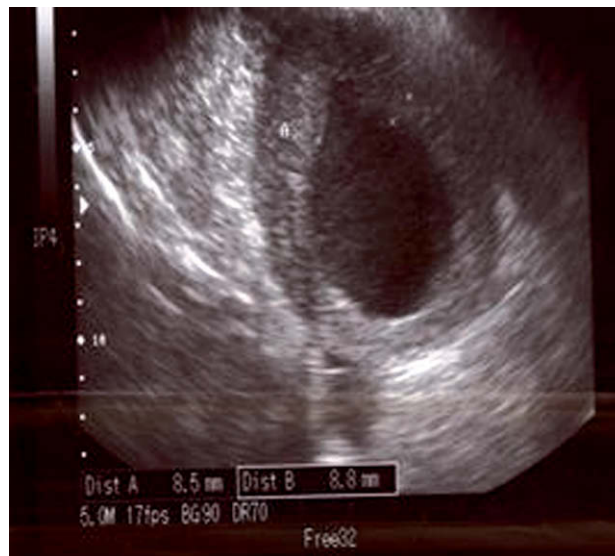


Figura 2. Endometrio que mide aproximadamente 8,5 mm, desplazado por el contenido endocavitario.

abscesificada, de 120 × 94 mm, que fue informada como posible sarcoma uterino. Presentaba signos de adenopatías retroperitoneales.

La analítica (bioquímica, hemograma y coagulación) fue normal. Los marcadores tumorales fueron: CA 125: 73,4 U/ml, elevado (0-35 U/ml), y CA 19,9, normal.

Se realizaron un legrado fraccionado y una exploración bajo anestesia. El cérvix y la vagina eran atróficos pero no se visualizaron imágenes anormales; la colposcopia fue negativa. El informe anatómopatológico de la muestra endocervical demostró: proliferación neoplásica con amplias áreas de necrosis, células de tamaño pequeño, con núcleos hiper cromáticos y atípicos que se disponen en cordones y con patrón infiltrativo (fig. 3). Se realizan marcadores específicos: vimentina, CD 45, S100, CK-Pan, CK de alto peso, CK de bajo peso, CK 5-6, CK7, CK20, CD10 y cromogranina negativos. Sinaptofisina fue positiva (fig. 4), compatible con carcinoma de células pequeñas tipo neuroendocrino.

Se comenta el caso con los servicios de anatomía patológica y oncología y se decide tratamiento quimioterápico.

Una semana después, la paciente acudió por dolor y metrorragia. En la analítica se apreció una urea de 73 mg/dl (10-50 mg/dl) y una creatinina de 1,57

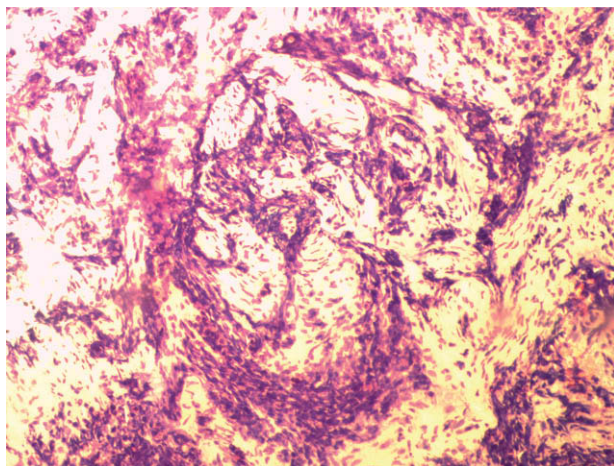


Figura 3. Carcinoma pobremente diferenciado (hematoxilina-eosina, $\times 10$).

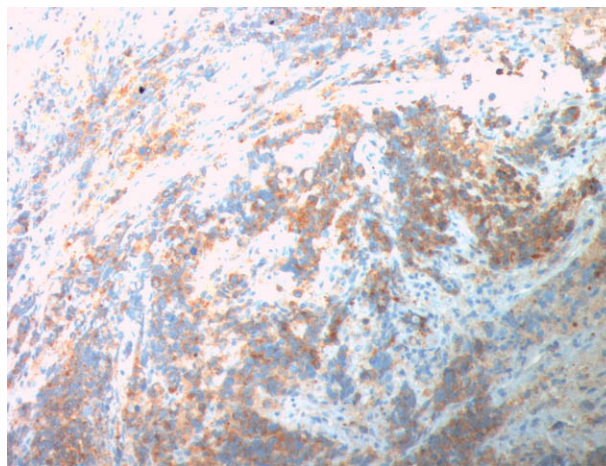


Figura 4. Con técnicas de inmunohistoquímica se observa que las células tumorales muestran positividad frente a sinaptofisina (sinaptofisina, $\times 10$).

mg/dl (0,55-0,96 mg/dl) y el urocultivo fue positivo para *Klebsiella oxytoca* sensible a amoxicilina (30.000 UFC). Se puso tratamiento antibiótico y se inició tratamiento con etopósido 50 mg/día, que se inició durante el ingreso.

Tres semanas después, la paciente ingresó por metrorragia abundante. Se trata con Amchafibrin® y se transfunden dos concentrados de hemáties. En la analítica la paciente presenta anemia y elevación de urea (64 mg/dl) y creatinina (1,18 mg/dl); el resto fue normal. Durante el ingreso existió un empeoramiento del estado general, somnolencia y oligoanuria, y finalmente la paciente falleció.

DISCUSIÓN

Los carcinomas de cérvix uterino se clasifican anatomopatológicamente en¹:

- Adenocarcinomas.
- Carcinomas epidermoides.
- Queratinizantes.
- No queratinizantes.
- De células pequeñas o indiferenciados.

El tipo más frecuente es el carcinoma epidermoide, pero la variedad de células pequeñas representa sólo el 0,8% de los carcinomas invasivos del cuello del útero². La localización más frecuente en el apa-

rato genital es el cérvix uterino³, aunque puede aparecer en otras localizaciones como endometrio, ovario y vagina⁸.

El carcinoma de células pequeñas neuroendocrino de cuello uterino se incluye dentro del tipo epidermoide y se clasifica en⁷:

- Carcinoide.
- Carcinoma de células pequeñas con focos de diferenciación a carcinoma de células grandes.
- Carcinoma de células pequeñas.
- Carcinoma de células grandes neuroendocrino.

Los tumores que presentan componente de células pequeñas tienen peor pronóstico.

Se cree que el origen de esta neoplasia puede ser una metaplasia de las células madre neuroendocrinas endocervicales^{3,9}.

La edad de aparición de este tipo de tumor es variable; según los artículos publicados, podríamos decir que existe un pico de aparición entre los 20 y 30 años, y otro en torno a los 60 años^{1,2}.

La forma de presentación es en todos los casos el sangrado genital². A la exploración aparece como un tumor exofítico o polipoide, ulcerado o friable¹. Esta característica no se observó en nuestro caso, en que se visualizaba un cuello uterino atrófico.

Como ya se ha dicho, esta es una neoplasia infrecuente, por esto, y por sus características anatomopatológicas, es muy difícil de diagnosticar, por lo que

son necesarias, además de la visualización de las características histopatológicas propias de estos tumores (alto grado nuclear, aumento de la cromatina granular, elevado número de mitosis y focos de necrosis), técnicas de inmunohistoquímica (demostración de enolasa, sinaptofisina, cromogranina) para llegar a un diagnóstico correcto^{2,3,5,6,8}. En nuestro caso, estas técnicas nos dieron el diagnóstico definitivo.

Sin embargo, la citología se revela poco sensible y específica, por tanto, ante la sospecha de este tipo de tumoración se debe realizar una biopsia cervical urgente¹⁰ y tomas diferenciadas de endometrio y cérvix debido a la similitud entre los carcinomas de células pequeñas cervicales y los endometriales⁸. Es importante reconocer el componente neuroendocrino porque este tipo de tumores requiere un tratamiento especial^{5,9}.

En el tratamiento se han ensayado distintas opciones: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Pero no se ha llegado a un tratamiento óptimo debido a la poca frecuencia del tumor^{1,4,5,10,12}. Por este motivo, el tratamiento debe individualizarse estudiando cada caso.

El mal pronóstico, la agresividad y la tendencia a la diseminación sistémica de este tipo de tumores es

algo en lo que coinciden la mayoría de las publicaciones^{2-5,8} y que se objetivó en nuestra paciente, que apenas sobrevivió un mes tras el diagnóstico. La supervivencia media según las publicaciones oscila entre los 4 y los 32 meses^{2,6,12}.

Se han estudiado distintos factores que podrían influir en el pronóstico: mutaciones del oncogén P53; presencia de virus del papiloma humano 16 y 18⁷; marcadores inmunohistoquímicos, tales como enolasa, cromogranina y sinaptofisina⁶; hábito tabáquico; estadio avanzado¹¹; presencia de focos de diferenciación a carcinoma epidermoide o adenocarcinoma⁹; tipo de intervención quirúrgica; edad; tratamiento quimioterápico, y metástasis linfáticas¹², pero ninguno de estos factores ha demostrado ser claramente influyente.

Este tumor puede presentarse en ocasiones combinado con un carcinoma epidermoide o con un adenocarcinoma de cuello uterino y con infección por virus del papiloma humano serotipos 16 y 18^{4,7}. También pueden producir secreción de sustancias con efectos hormonales, tales como hipoglucemia, secreción inadecuada de ADH y síndrome de Cushing, aunque esto es infrecuente y se asocia a metástasis tempranas linfáticas y hematógenas¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez C, Luzzi F, Medina F, Di Giamprieto F, Anzola L, Calderaro F, et al. Tumores neuroendocrinos de cuello uterino. *Revista Venezolana de Oncología*. 2001;13:artículo 3.
2. Tsunoda S, Jobo T, Arai M, Imai M, Kanai T, Tamura T et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:295-300.
3. Schmidt D. Neuroendocrine tumors of the uterus. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1997;81:260-5.
4. 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.
5. Ueda G, Yamasaki M. Neuroendocrine carcinoma of the uterus. *Curr Top Pathol*. 1992;85:309-35.
6. Straughn JM, Richter HE, Conner MG, Meleth S, Barnes MN. Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix – a case series. *Gynecol Oncol*. 2001;83:216-20.
7. Mannion C, Park WS, Man YG, Zhuang Z, Albores-Saavedra J, Tavassoli FA. Endocrine tumors of the cervix: morphologic assessment, expression human papillomavirus, and evaluation for loss of heterozygosity on 1p, 3p, 11q and 17p. *Cancer*. 1998;83:1391-400.
8. Proca D, Keyhani-Rofagha S, Coperland LJ, Hameed A. Exfoliative cytology of neuroendocrine small cell carcinoma of the endometrium. *Acta Cytol*. 1998;42:978-82.
9. Horn LC, Fischer U, Bilek K. Neuroendocrine differentiated carcinoma of the uterine cervix. *Zentralbl Gynakol*. 1996;118:679-83.
10. Zhou C, Hayes MM, Clement PB, Thomson TA. Small cell carcinoma of the uterine cervix: cytologic findings in 13 cases. *Cancer*. 1998;84:281-8.
11. Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer*. 2003;97:568-74.
12. Wang KL, Yang YC, Wang TY, Chen JR, Chen TC, Chen HS, et al. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic retrospective study of 31 cases with prognostic implications. *J Chemother*. 2006;18:209-16.