



## *Revista Venezolana de Oncología*

### **TUMORES NEUROENDOCRINOS DE CUELLO UTERINO EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO “PADRE MACHADO”**

DRA. CARMEN MARÍA SUÁREZ,\* DR. FRANCISCO LIUZZI,\* DR. FRANCISCO MEDINA,\*\* DRA. LORETA DI GIAMPRIETO,\* DR. FELIZ ANZOLA,\* DR. FRANCO CALDERARO,\* DR. MARCOS REZIC,\* DR. ALIRIO MIJARES BRIÉZ,\* DR. HUGO NAVAS,\*\*\* DRA. CATTY HERNÁNDEZ\*\*\*\*

**RESUMEN:** OBJETIVO: Presentar la experiencia obtenida en el manejo de los tumores neuroendocrinos de cuello uterino en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico “Padre Machado”. METODO: se trata del estudio retrospectivo de 3 historias de pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino de cuello uterino tratados en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico “Padre Machado” y la revisión de la literatura actualizada sobre el tema. RESULTADOS: Se evaluaron 3 pacientes con edades comprendidas entre los 22 y 63 años de edad, con diagnóstico de tumor neuroendocrino de cuello uterino, el cual se realizó con estudio de inmunohistoquímica, ya que en los 3 casos el mismo fue difícil de precisar. La forma de presentación clínica fue la misma (sangrado genital). La imagen microscópica fue similar (tumores friables, sangrantes, exofíticos). Se presentaron en estadios I y II y la forma de tratamiento se individualizó en cada una de las pacientes, evidenciando el curso agresivo de esta patología en 2 de las mismas; a pesar de las modalidades terapéuticas utilizadas. CONCLUSIONES: Los tumores neuroendocrinos de cuello uterino son tumores de poca frecuencia y con un pronóstico desfavorable, a pesar de las modalidades terapéuticas utilizadas, su diagnóstico es difícil y siempre se debe de considerar el estudio de inmunohistoquímica para realizarlo. Su tratamiento debe ser individualizado, ya que por su infrecuencia, no hay pautas establecidas para el mismo.

**PALABRAS CLAVES:** Tumor Neuroendocrino, Cuello Uterino, Tratamiento

#### **INTRODUCCIÓN**

**E**l carcinoma de cuello uterino es la causa más frecuente de muerte por cáncer en nuestro país. La introducción del screening citológico no ha logrado aun conseguir su objetivo primordial que es disminuir el número de muertes por cáncer de cuello uterino. Hace 4 décadas atrás

se introdujo la clasificación patológica de cáncer cervical el cual lo divide en dos grandes categorías: carcinomas epidermoides y adenocarcinomas. A su vez los carcinomas epidermoides pueden ser: a) células grandes queratinizantes, b) no queratinizantes y, c) células pequeñas o carcinomas indiferenciados.

---

\* Cirujano Oncólogo. Adjunto Hospital Oncológico “Padre Machado”.  
\*\* Jefe de Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico “Padre Machado”  
\*\*\* Cirujano General. Instituto Clínico La Florida.  
\*\*\*\* Médico Patólogo

Las neoplasias de células pequeñas de cuello uterino han sido siempre reconocidas como altamente agresivas y con un pobre pronóstico. En los pasados 25 años, se han utilizado una variedad de términos en el diagnóstico de lesiones cervicales con diferenciación neuroendocrina.

Los cánceres cervicales neuroendocrinos cuya incidencia es escasa, suponen un dilema diagnóstico para el anatomopatólogo y un desafío terapéutico para el clínico. De allí, la motivación de realizar este trabajo, cuyo objetivo es realizar la revisión de nuestra experiencia en el manejo de los mismos.

## CASOS CLINICOS

**CASO N° 1:** Paciente de 22 años de edad, 3 gestas, 1 parto y 2 abortos, quien presentó dos meses previos a su ingreso a nuestro hospital, fiebre, dolor en la fosa lumbar derecha y secreción fétida de color marrón a través de los genitales externos, y embarazo de 13 semanas. El ecosonograma pélvico reportaba un feto único vivo de 12 a 13 semanas de gestación. Evaluada en otro centro hospitalario donde se toma biopsia del cuello uterino, y reportando: carcinoma de cuello uterino anaplásico de células pequeñas, de estirpe neuroendocrina. Se le realizó un aborto terapéutico referida al Hospital Oncológico "Padre Machado", evidenciando un cuello uterino de consistencia aumentada sin tumor visible en su superficie y sin infiltración parametrial. La tomografía axial computada abdominopélvica mostraba un útero aumentado de tamaño con hipodensidad líquida en su centro, con parametrios libres, y sin adenopatías. Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica mediante técnica de *Avidina-estreptavidina* y utilizando el método de recuperación de antígenos, evidenciándose inmunomarcaje positivo con Enolasa Neuronal Específica y Cromogranina con pequeños linfocitos T dispersos (evidenciados con el Antígeno Leucocitario de linfocitos-CD45ro); el Antígeno Epitelial de Membrana y la Vimentina resultaron negativos en las células tumorales. Los hallazgos fueron compatibles con un carcinoma neuroendocrino de cuello uterino. Se realizó una histerectomía radical modificada tipo Wertheim. Los hallazgos operatorios fueron un útero pequeño sin evidencia microscópica de tumor en el cuello uterino y un plastrón adenomegálico iliaco derecho de 6 cm de diámetro. La biopsia reportó un útero sin cambios histológicos

significativos; el plastrón ganglionar iliaco derecho presentaba un carcinoma neuroendocrino metastásico con extensa necrosis. Posteriormente, la paciente recibió tratamiento quimioterápico con platino y etoposido, por 6 ciclos. La paciente se encuentra libre de enfermedad a los 2 años de tratamiento.

**CASO N° 2:** Paciente de 63 años. 13 gestas, 11 partos, 1 cesárea y 1 aborto, posmenopáusica desde los 40 años, quien consultó por presentar de 1 mes de evolución sangrado genital externo. Al examen físico se evidenció lesión tumoral de 1 cm de diámetro que se exteriorizaba por el orificio cervical externo del cuello uterino, aumentado de tamaño e infiltración del parametrio derecho, el cuello uterino se encontraba aumentado de tamaño. La biopsia de endometrio reportó: adenocarcinoma poco diferenciado con predominio de patrón sólido y áreas de células claras. Se clasificó como adenocarcinoma de endometrio estadio III-A, por lo cual recibió tratamiento radiante una dosis total de 5000 cGy con acelerador lineal a dosis/fracción/día de 189 cGy. Posteriormente se le realizó un protocolo de endometrio, la biopsia definitiva no demostró células tumorales viables en el útero, con presencia de necrosis y cambios post radioterapia; el resto del protocolo de endometrio no presentaba neoplasia. A los cinco meses de seguimiento, la paciente presentó plastrones ganglionares a nivel latero-cervical derecho del cuello uterino y en la región axilar derecha. La tomografía del tórax evidenciaba adenopatías mediastinales con tendencia a la formación plastronar, y la de abdomen y pelvis únicamente presentaba una adenopatía de 3 cm de diámetro en la región paraaortica izquierda. La citología por punción del plastrón cervical reveló linfocitos en diferentes estadios de maduración, sin atipias y sin evidencias de malignidad. La biopsia del plastrón axilar derecho reportó: tumor maligno indiferenciado de células redondas con extensas áreas de necrosis. Se realizó inmunohistoquímica por técnica *Avidina-Estreptavidina* utilizando el método de recuperación de antígenos, se observó en las células tumorales inmunomarcaje positivo con Enolasa Neuronal Específica y con Sinaptofisina, Membrana, Antígeno Leucocitario de Linfocitos (CD45ro), Antígeno de Linfocitos B (CD20), CD45, Queratina 7, Queratina AE1/AE3 y Vimentina. Se realizó comparación con el bloque de parafina que contenía el tumor original y se concluyó como un carcinoma neuroendocrino

metastásico. Actualmente en tratamiento quimioterápico.

**CASO N° 3:** Paciente de 60 años, 11 gestas 11 partos, menopausia a los 54 años, quien consultó por presentar sangrando genital externo. Al examen físico se evidenció una lesión exofítica y ulcerada a nivel del cuello uterino que invadía el tercio superior de la vagina; infiltración tumoral del parametrio izquierdo. Las biopsias del cuello y del endometrio reportaron un adenocarcinoma bien diferenciado de variedad tubulo-papilar. Se concluyó como un adenocarcinoma de cuello uterino estadio IIIB. Recibió como tratamiento con radioterapia externa a una dosis total de 5000 cGy a pelvis y una dosis adicional de 1000 cGy a ambos parametrios, a dosis/fraccion/día de 180 Cgy; y braquiterapia de alta tasa de dosis con Iridio 192 un total de 2800 cGy. La paciente presentó recurrencia local a los 21 meses de seguimiento, al nivel de hipogastrio. Tanto el ecosonograma como la tomografía abdominopelvica evidenciaron un útero aumentado de tamaño en forma difusa de contornos regulares, en el peritoneo parietal se apreciaba una lesión de densidad de partes blandas a nivel de la región umbilical y supraumbilical de 11 x 6 cm, sugestiva de lesión metastásica; no se evidenciaron adenopatías retroperitoneales. Se tomó PAAF, la cual reportó: presencia de placas de células malignas de aspecto epitelial sin observarse células fusiformes que sugirieran un tumor mesenquimal. Se realizó histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral, con evidente enfermedad peritoneal residual. La biopsia reportó un tumor maligno de células redondas con extensa necrosis de 25 x 6 cm, que infiltraba el cuello uterino, canal endocervical, cavidad uterina, el miometrio en todo su espesor hasta la serosa y el ovario izquierdo. La inmunohistoquímica se realizó por técnica Avidina-Estreptavidina y por el método de recuperación de antígenos. Se observó inmunomarcaje positivo con Enolasa Neuronal Específica y con Cromogranina; con el Antígeno leucocitario de linfocitos (CD45ro) se observaron pequeños linfocitos dispersos, mientras que con Antígeno de Linfocitos B (CD20) se evidenciaron escasos linfocitos B. El Antígeno Epitelial de Membrana resultó negativo. Con la coloración histoquímica de PAS no se observó glicógeno en el citoplasma de las células tumorales. Se concluyó como un Carcinoma Neuroendocrino. Se realizó la revisión de las biopsias iniciales, previas al tratamiento con Radioterapia, concluyéndose que se trataba de un

segundo tumor primario y no a una diferenciación neuroendocrina de un adenocarcinoma. La paciente recibió tratamiento quimioterápico con etopósido y platino, cumpliéndose solo dos ciclos. La paciente falleció.

## DISCUSIÓN

En el tracto genital femenino los tumores neuroendocrinos pueden ocurrir en el endometrio, ovario, cuello uterino y vagina. <sup>(1)</sup> Este tumor tiene una alta tendencia a dar metástasis sistémica y de allí su pobre pronóstico. <sup>(2)</sup> Su diagnóstico y tratamiento son controversiales y por su baja frecuencia de presentación no se han concretado las pautas de tratamiento.

Los tumores neuroendocrinos de cuello uterino han sido llamados de distintas maneras; sin embargo en el año 1997, se publicó la nomenclatura actualmente usada, donde se clasifican en: <sup>(3)</sup> 1) Tumor carcinoide clásico, 2) Tumor carcinoide atípico, 3) Carcinoma neuroendocrino de células grandes y, 4) Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Se espera como resultado de esta clasificación, que se puedan comparar la incidencia, comportamiento biológico e historia natural de estos tumores.

Características anatomopatológicas de estos tumores son: el carcinoide típico se caracteriza por tener células neoplásicas redondas uniformes y pequeñas, ultraestructuralmente este tumor contiene glándulas secretoras. El tumor carcinoide atípico es hipercelular, con alta actividad mitótica y contiene focos de necrosis. El carcinoma neuroendocrino de células grandes, es pobremente diferenciado, de alto grado de malignidad, sus células son grandes y con abundantes citoplasma. El tumor de células pequeñas tiene alta actividad mitótica y necrosis. El 60% no reacciona con sinaptosina o cromogranina, ni enolasa neuroespecífica, por lo cual es el único que no requiere inmunohistoquímica para su diagnóstico.

Se pueden presentar combinados con un carcinoma epidermoide o un adenocarcinoma en el cuello uterino <sup>(4)</sup> y también, con infección por virus del papiloma humano N° 16, 18. <sup>(5-7)</sup> Estos tumores pueden dar manifestaciones sistémicas como hipoglicemia, Síndrome de Cushing, secreción inapropiada de Hormona Antidiurética. Estas lesiones son raras y están asociadas con metástasis tempranas linfáticas y hematógenas. <sup>(8)</sup>

El principal síntomas de presentación es de sangrado genital o una masa que protuye a través del orificio cervical externo. Al examen clínico, la expresión colposcópica o manifestación microscópica es de un tumor exofítico o polipoide, ulcerado o friable. <sup>(6)</sup> En cuanto al tratamiento, han salido pocas publicaciones, por lo poco común de esta patología, sin embargo todas concluyen que el tratamiento debe ser individualizado y consiste en una combinación variada de cirugía, quimioterapia, radioterapia. <sup>(7)</sup>

La sobrevida a los 5 años es de un 14 a 36% utilizando cirugía, radio o quimioterapia. La sobrevida libre de enfermedad reportada es de un 36% aproximadamente a pesar del tratamiento multidisciplinario. <sup>(2)</sup>

Se han reportado casos, en los cuales, se ha efectuado tratamiento quirúrgico en estadios tempranos, y donde la cirugía consistió en histerectomía abdominal linfadenectomía pélvica mas radioterapia post operatoria. El 57% presentaba metástasis ganglionares, sin embargo, a pesar del tratamiento, este no fue efectivo en estas lesiones. <sup>(8)</sup>

A pesar de recibir tratamiento radiante post-operatorio, las pacientes recaen a distancia, por lo que se están empleando regímenes con quimioterapia basados en el tratamiento de tumores de células pequeñas de pulmón, obteniéndose de 28 a 47 meses de intervalo libre de enfermedad. <sup>(9,10)</sup>

Los tres casos evaluados en nuestro Centro, se corresponden con lesiones de tipo neuroendocrino originadas en el cuello uterino, las

cuales se manifestaron con sangrado genital externo, y cuyas edades oscilaban entre los 22 y 63 años. En las 3 pacientes se evidenció al examen físico, lesiones exofíticas compatibles con las lesiones clásicas.

En todos los casos, hubo dificultades para el diagnóstico anatomopatológico y fue necesario el estudio de inmunohistoquímica para precisarlo. La demostración ultraestructural de los gránulos neurosecretorios es decisiva para establecer el diagnóstico pero no es aplicable en todos los casos. <sup>(11)</sup>

El tratamiento utilizado fue variado, y se individualizo de acuerdo a cada paciente, no pudiendo objetivizar el mismo por lo poco frecuente de esta patología y la poca experiencia. Sin embargo en los 3 casos se evidenció la tendencia agresiva tanto local como sistémica (linfática y hematogena) que tienen estas lesiones.

Los carcinomas neuroendocrinos de cuello uterino, han sido tratados con cirugía, radioterapia, quimioterapia o sus combinaciones, pero aun su tratamiento optimo no ha sido establecido por lo raro de este tumor. Podemos concluir entonces que: a) estas lesiones son poco frecuentes b) ante la duda diagnóstica se debe efectuar el estudio de inmunohistoquímica ya que el abordaje terapéutico es diferente cuando se diagnóstica una lesión de este tipo c) el tratamiento debe ser multidisciplinario haciendo énfasis en el tratamiento sistémico por el comportamiento biológico del mismo d) a pesar de las combinaciones terapéuticas utilizadas es una enfermedad con pobre diagnóstico, e) se debe individualizar el tratamiento por todas las razones anteriormente nombradas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Proca DK. Exfoliative Cytology of neuroendocrine small cell carcinoma of de cu. A report of two cases. *Gynecol Oncol* 1999, 72(1):3-9
2. Wuilbert RL. Potencial curability of a subset of patients with neuroendocrine neoplasia treated by a multidisciplinary approach with sequential combined cisplatin based chemotherapy. *J Reprod Med*, 1998, 43(9):844-6
3. Albores SJ. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med* 1997, 121(1):34-9
4. Tok, KY. Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix associated with microinvasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in situ. *Pathol Int* 1996 Jul; 46(7):520-5
5. Yun KC. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a report of a case with coexisting cervical intraepithelial

- neoplasia and human papiloma virus 16. *Int J Oncol* 1999; 14(2):381-6
6. Claran MW. Endocrine tumors of the cervix. *Cancer* 1998; 83(7):1391-400
  7. Stoler MH. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papiloma virus type 18 associated cancer. *Am J Pathol* 1991; 15(1):28-32
  8. Lim FK. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix with involvement of multiple pelvic nodes. A successfully treated case by multimodal approach. *Pathology* 1999; 31(2):158-61
  9. O'Halan KA. Adjuvant therapy for neuroendocrine small cell of the cervix: Review of the literature. *Ginecol Oncol* 1991; 43(2):167-72
  10. Schimidt DL. Neuroendocrine tumor of the uterus. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997, 81:260-5
  11. Veda GL. Neuroendocrine carcinoma of the uterus. *Curr Top Pathol* 1992, 85:309-35.