

Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cérvix

Viñuales A,* González A,* Forneris S,** Pedruzzi R***

RESUMEN

El carcinoma neuroendocrino de cérvix es una entidad rara con una frecuencia de presentación de 1 a 2% de todos los carcinomas de cuello uterino. Su detección es complicada debido a que son lesiones subepiteliales con alta tasa de falsos negativos en el cribado con la técnica de Papanicoláu.

En general el pronóstico es desfavorable debido a una rápida diseminación linfática y hematógena. El presente caso corresponde a una paciente de 46 años que consultó por ginecorragia. En la colposcopia se observa lesión exofítica por lo que se realiza una biopsia. La anatomía patológica y el perfil inmunohistoquímico sugieren un carcinoma neuroendocrino. Su estadio clínico corresponde a FIGO IIB. La paciente recibió quimioterapia con radioterapia concurrente.

Palabras claves: carcinoma neuroendocrino, tumor neuroendocrino, carcinoma de células pequeñas, carcinoma *oat cell*.

ABSTRACT

Neuroendocrine cervical carcinoma is a rare tumour that comprises 1 to 2% of all cervical carcinomas. Due to the subepithelial location of this neoplasm optimal cytological detection is difficult. Neuroendocrine carcinoma exhibits local aggressiveness and early dissemination and its prognosis is poor.

The present report describes a 46 year old woman who presented with vaginal bleeding and exophytic cervical mass. Biopsy of the lesion revealed Neuroendocrine

Carcinoma of the cervix; stage IIB (FIGO). The patient received concurrent chemotherapy and radiation therapy.

Key words: Neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine tumor, oat cell carcinoma.

Los carcinomas neuroendocrinos son una variedad histológica de carcinoma cervical caracterizada por una baja frecuencia de presentación (de 1 a 2% de todos los carcinomas del cuello uterino). Fueron descritos por primera vez por Albores-Saavedra y sus colaboradores en 1972 como carcinoide del cuello uterino debido a su semejanza con el carcinoide intestinal y por la presencia de gránulos

neuroendocrinos intracitoplasmáticos.¹ Los carcinomas neuroendocrinos son productores de una gran variedad de hormonas y péptidos pero las manifestaciones clínicas son mínimas. Su detección mediante técnica de Papanicoláu tiene una elevada tasa de falsos negativos debido a que son proliferaciones subepiteliales con una mucosa exocervical y endocervical intactas.

En general el pronóstico es desfavorable, por su agresividad, determinado por la rápida diseminación linfática y hematógena con una sobrevida a los 5 años de entre 14 y 39%.²

Los tipos de tumores neuroendocrinos incluyen: carcinoide, carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años de edad con antecedentes quirúrgicos de prolapso genital. El motivo de la consulta fue ginecorragia y sinusorragia. Al realizar el examen colposcópico se observa un tumor exofítico de cuello de 6 x 5 cm con

* Médico patólogo, Servicio Anatomía Patológica.

** Médico ginecólogo, Servicio de Patología Cervical.

*** Médico oncólogo, Servicio de Oncología.
Instituto de Maternidad Ntra. Sra. de las Mercedes, Tucumán, Argentina.

Correspondencia: Dra. Ana Inés Viñuales. Av. Mate de Luna 3233, CP 4000, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina. Correo electrónico: anavinuales@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Viñuales AI, González A, Forneris S, Pedruzzi R. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cérvix. Patología Rev Latinoam 2012;50(4):281-284.

fondos de saco libres. En el examen físico al tacto vaginal y rectal se comprueba que la vagina y el parametrio derecho se encuentran libres de lesión mientras que el parametrio izquierdo muestra infiltración del tercio medio. El estadio clínico corresponde a FIGO IIB. Se realizó biopsia de la lesión.

RESULTADOS

Se realiza una biopsia incisional de cuello uterino que mide $2 \times 1 \times 0.5$ cm, de color blanquecino con áreas rojizas. En cuanto a la microscopia efectuada se comprueba que corresponde a una proliferación neoplásica constituida predominantemente por células redondeadas de pequeño tamaño, con forma en grano de avena y núcleos hipercromáticos (Figuras 1 y 2), de disposición arquitectural organoide con patrones de crecimiento trabecular e insular, extensas áreas de necrosis y frecuentes mitosis.

La tinción inmunohistoquímica fue focal positiva para marcadores neuroendocrinos: cromogranina A (+) (Figura 3), sinaptofisina (-), citoqueratina 7 (-), citoqueratina 20 (-), citoqueratinas AE1/AE3 (+), Ki 67 (+) 60%, CD 99 (-), CD 45 (-). Estos hallazgos son vinculables con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cuello uterino. A su vez se descartó enfermedad a distancia mediante TAC de tórax, cistoscopia y rectoscopia. Como consecuencia del estadio clínico FIGO IIB la paciente recibió un tratamiento con 6 ciclos de cisplatino (100 mg/m^2 día 1 y etopósido (120 mg/m^2 día 1 a 3 cada 21 días concurrentes con radioterapia (hasta 5040 cGy). Luego de 6 meses de

tratamiento y hasta el momento de la presente comunicación la paciente se encontró libre de enfermedad. Cuadro constatado mediante evaluación clínica e imagenológica.

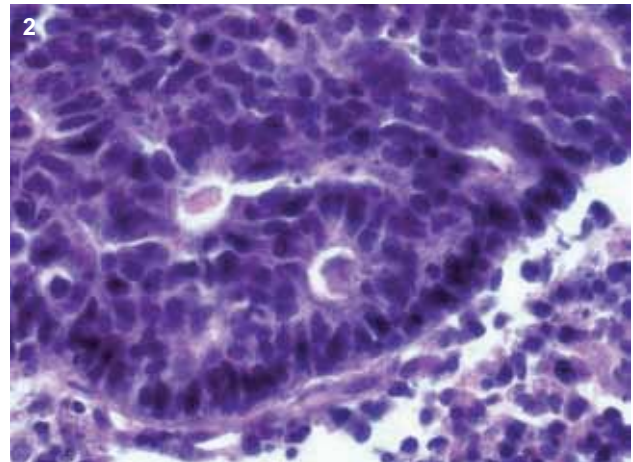
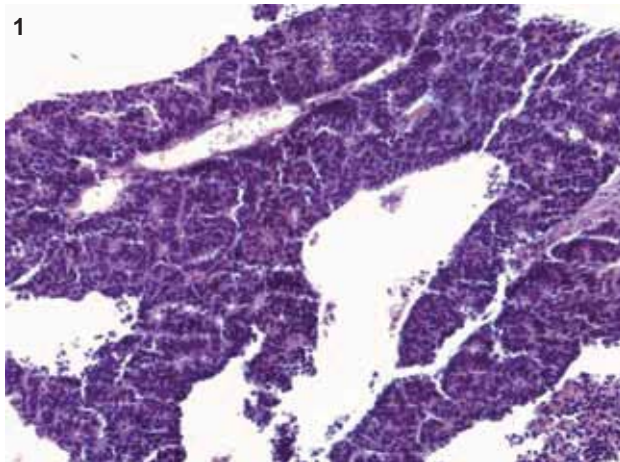
DISCUSIÓN

La diferenciación neuroendocrina del carcinoma de cuello uterino tiene una frecuencia baja, de 1 a 2 % de todos los carcinomas cervicales. En 1996 el Colegio Americano de Patólogos (CAP) y el Instituto Nacional de Bethesda adoptaron la clasificación para carcinoma neuroendocrino en 4 categorías: tumor carcinoide típico, tumor carcinoide atípico, carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células grandes.²⁻⁴

Los criterios histopatológicos para el diagnóstico de estas 4 categorías de carcinoma neuroendocrino de cérvix pueden verse en el Cuadro 1.

Los criterios histopatológicos utilizados para el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas incluyeron la disposición arquitectural organoide con patrones de crecimiento trabecular e insular, extensas áreas de necrosis, frecuentes mitosis, proliferación de células redondeadas de pequeño tamaño con forma en grano de avena y núcleos hipercromáticos.

Se desconoce con exactitud cuál es la célula de origen de estos tumores. Se han descrito pequeños agregados de células argirófilas (un precursor potencial de los carcinomas neuroendocrinos) en el epitelio endocervical de aproximadamente 20% de las mujeres y en el epitelio exocervical de 40%, aproximadamente. Sin embargo,



Figuras 1 y 2. Proliferación neoplásica constituida predominantemente por células redondeadas de pequeño tamaño, con forma en grano de avena y núcleos hipercromáticos.

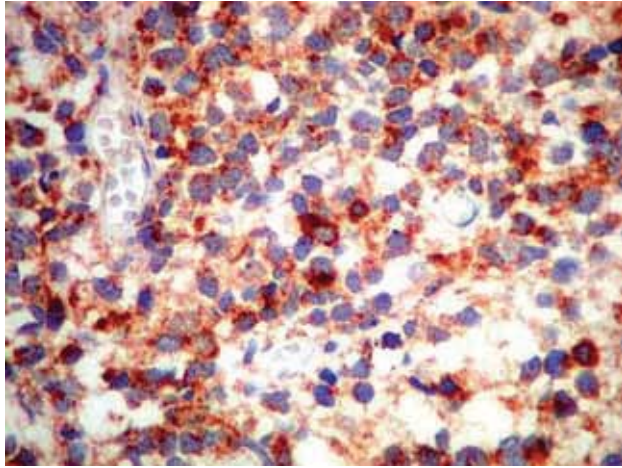


Figura 3. Tinción inmunohistoquímica focal positiva para marcadores neuroendocrinos.

también se han encontrado células argirófilas en alrededor de 60% de los adenocarcinomas de desviación mínima del cérvix y en 14% de los adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos del cuello uterino; por consiguiente pueden verse asociados.

El diagnóstico diferencial de los carcinomas neuroendocrinos incluye fundamentalmente al carcinoma de células escamosas no queratinizante, de células pequeñas.

Los procesos linfoproliferativos también deben distinguirse de la variante de células pequeñas y otras lesiones con rasgos neuroendocrinos como el tumor del grupo Ewing/PNET inmunorreactivo para CD99. También deben diferenciarse de los carcinomas escamosos y adenocarcinomas pobremente diferenciados, lo que puede llegar a ser prácticamente imposible ya que pueden coexistir. Estos suelen confundirse con la variante de células grandes. Los criterios utilizados para su diferenciación deben incluir la morfología convencional, inmunohistoquímica y eventual demostración de gránulos neurosecretores por microscopía

electrónica.⁷ El diagnóstico de estas lesiones se realiza fundamentalmente con base en las características morfológicas con microscopía óptica con coloración de HyE. La inmunohistoquímica puede ser de utilidad aunque debe tenerse en cuenta que se ha descrito que un porcentaje (hasta 40%) de carcinomas escamosos pueden expresar marcadores neuroendocrinos. En general presentan positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular (100%) (EMA (95-100%) y CEA (55-95%). También se observa positividad de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A (47-60%), la sinaptofisina (5-50%) y el Leu-7 (17-40%). En 15% los tres marcadores neuroendocrinos pueden ser negativos. Un 95% son positivos para CD56. Los marcadores de proliferación celular como Ki-67 demuestran que estos tumores presentan actividad proliferativa alta.¹¹

Debido a la baja incidencia de los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas de cuello no existen ensayos clínicos controlados que permitan delinear un manejo terapéutico o un tratamiento óptimo. Ante esta situación se proponen diferentes modalidades multidisciplinarias terapéuticas: cirugía, quimioterapia, radioterapia o quimioradioterapia⁸ que serían efectivos en los estadios tempranos de la enfermedad. Radica aquí la importancia del reconocimiento y diagnóstico precoz de esta entidad clínica.

En los estadios avanzados las drogas que demostraron ser útiles y mejorar la supervivencia global en controles multivalentes fueron el cisplatino (con o sin etopósido)⁹ solo o concurrente con radioterapia.¹⁰

En este caso particular se prescribió tratamiento con cisplatino y etopósido, concurrente con radioterapia debido a su estadio clínico. Los controles con tomografía axial computada al mes del tratamiento no evidenciaron enfermedad.

Por su parte, el comportamiento clínico del carcinoma neuroendocrino de cérvix exhibe un deficiente pronóstico

Cuadro 1. Criterios histopatológicos para el diagnóstico de carcinoma neuroendócrino de cuello uterino

Categoría	Criterios citológicos	Mitosis	Necrosis
Carcinoide típico	Sin atipias	rara	no
Carcinoide atípico	Atipias citológicas	-10 mitosis/CGA*	focal
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Células grandes con núcleos grandes y vesiculosos y nucléolo prominente	+ de 10 mitosis/10 CGA*	geográfica
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	Núcleos pequeños con citoplasma mínimo	abundantes	extensas

*CGA = campo de gran aumento.

respecto de las otras formas histopatológicas del cuello uterino.

Su agresividad está determinada por el rápido compromiso ganglionar y las frecuentes metástasis a distancia en hígado, pulmón, huesos y cerebro.

CONCLUSIÓN

El carcinoma neuroendocrino de cérvix es un tumor raro con una baja frecuencia de presentación. Se caracteriza por su agresividad y por su alta tendencia a recaer. Esto trae como consecuencia mal pronóstico al que se le asocia resistencia al tratamiento.³⁻⁴

REFERENCIAS

1. Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodríguez-Martínez HA: Carcinoid of the uterine cervix. Additional observations on a new tumor entity. *Cancer* 1976;38:2328-2342.
2. Baral G; Sharma R: Large Cell Neuroendocrine Cancer (LC-NEC) The internet Journal of Oncology ISSN: 1528-8331, 2009;6(1).
3. Kocum A, Aksu G, Bozcuk H, Pestereli E, Simsek T. Small cell carcinoma of the cervix: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:367-370.
4. Buffa R, Fernández M, Etcheverry M, Cecchin G, Kuba M, Witis S. Carcinoma neuroendocrino de cuello uterino. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Colposcopia* 2009;20(2):104-107.
5. Trinh XB, Borgers J, Van Mark EA y Tjalma W. Treatment policy of neuroendocrine small cell cancer of the cervix. *Eur J Gynecology Oncol* 2004;25:40-44.
6. 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(1):34-9.
7. Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG y cols. Small cell undifferentiated carcinoma of the cervix: A clinicopathologic, ultrastructural and immunocytochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12(9):684-698.
8. Krivak Tc, McBroom JW, Sundborg MJ, Crothers B, Parker MF. Large cell neuroendocrine cervical carcinoma: a report and two cases review of the literature. *Gynecol oncol* 2001;82:187-91.
9. Embry JR, Kelly MG, Post MD, Spillman MA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix :Prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol oncol* 2011;120(3):444-8.
10. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, Kvols LK. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinoma. *Páncreas* 2010;39(6):799-800.
11. Aranda F, Alenda C, Peiró, Gloria Peiró F. Tumores neuroendocrinos pulmonares. *Revista española de Patología* 2003;36(4).