

Caso controvertido: carcinoma neuroendocrino de cérvix

Gemma Mancebo¹
 Pere Fusté¹
 Francesc Alameda²
 Xavier Fabregat³
 C. Auñón⁴
 A. Reig⁴
 Sergi Serrano²
 Ramón Carreras¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia

²Servicio Anatomía Patológica

³Servicio de Oncología Médica

Hospital del Mar IMAS Barcelona

⁴Servicio de Radioterapia Hospital de la Esperanza IMAS Barcelona

Correspondencia:

Gemma Mancebo Moreno
 Paseo Marítimo, s/n
 Hospital del Mar
 08003 Barcelona
 E-mail:
 gmancebo@imas.imim.es

Resumen

El carcinoma neuroendocrino del cérvix es una entidad rara que representa entre el 1-10% de los carcinomas del cuello uterino. Deriva, probablemente, de células neuroendocrinas cervicales originariamente derivadas de células embrionarias de la cresta neural. En estadios precoces los carcinomas neuroendocrinos de cérvix presentan una mayor frecuencia de afectación ganglionar que los carcinomas escamosos con igual extensión y, por lo general, tienen una peor supervivencia a corto plazo.

Presentamos el caso de una paciente de 68 años que presentaba una metrorragia postmenopáusica intermitente y escasa desde los 8 meses previos a la consulta. A la exploración presentaba una masa de predominio exocervical de unos 2 cm de diámetro la biopsia de la cual informó de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Tras el estudio de extensión y estadificación clínica del carcinoma de cérvix como estadio EIB1 de la FIGO se realizó cirugía radical. El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica informaba de la presencia de un adenocarcinoma endocervical bien diferenciado al que se asociaba un componente de carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.

La mayor agresividad del carcinoma neuroendocrino del cérvix ha sido ampliamente reportada si bien dada la baja incidencia del mismo, no existen propuestas terapéuticas consensuadas para estos casos. Dicho comportamiento biológico plantea la necesidad de considerar en casos seleccionados terapias sistémicas de manera similar al enfoque terapéutico de los tumores neuroendocrinos del pulmón en los que existe una mayor experiencia.

Palabras clave: Carcinoma neuroendocrino. Cérvix. Quimioterapia adyuvante. Supervivencia.

Summary

Neuroendocrine carcinoma of the cervix is a rare entity that arises in the 1% to 10% of all cervical carcinomas. It seems to affect lymph nodes in early stages more frequently than other histological types of cervical carcinomas and patients are likely to have worse overall survival.

We report a case of a 68 years old patient diagnosed of an adenocarcinomas of the cervix stage IB1 associated with a small Neuroendocrine component.

The controversia was done after radical surgery because of the neuroendocrine part of the tumour, given the lack of consensus in medical literature about pros and cons of the addition of adjuvant chemotherapy.

Key words: Neuroendocrine carcinoma. Cervix. Adjuvant chemotherapy. Survival.

Introducción

El carcinoma neuroendocrino es un tumor raro que constituye hasta un 5% del total de los tumores de cuello uterino¹. Sus características histopatológicas son indistinguibles de las del carcinoma neuroendocrino de otras localizaciones. En un importante porcentaje de casos aparecen en forma de tumores mixtos y, únicamente, cuando constituyen más del 50% de los mismos, son considerados como tumores neuroendocrinos. Los artículos aparecidos en la literatura informan sobre una mayor afectación ganglionar, linfovascular, diseminación hematogena, recurrencia y peor pronóstico que los casos de carcinoma escamoso aunque se trate de estadios precoces. Dada su baja incidencia no existe suficiente información en la literatura sobre cual es el manejo terapéutico más adecuado de los tumores mixtos con un componente de carcinoma neuroendocrino.

Caso clínico

Paciente de 68 años que consultó tras una metrorragia escasa, intermitente, de 8 meses de evolución sin ninguna otra clínica acompañante.

Como antecedentes patológicos de interés destacar una obesidad mórbida constitucional con hiperlipi-

Figura 1.
Carcinoma
neuroendocrino
en el seno de un
adenocarcinoma

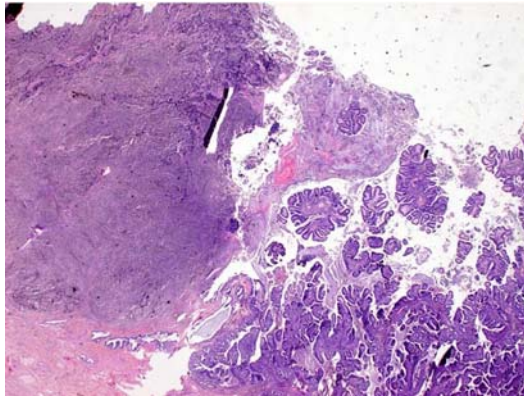
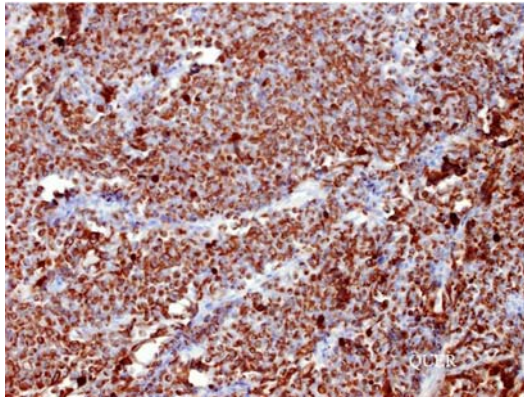


Figura 2.
Técnica de queratinas
en la identificación
del carcinoma
neuroendocrino



demia y una hemitiroidectomía practicada 3 años antes, tras el diagnóstico de un adenoma tóxico tiroideo que no requería tratamiento sustitutivo. La última revisión ginecológica la había realizado hacía más de 10 años y presentaba una fórmula paritaria de TPAL:2002 con una menopausia a los 57 años sin que, posteriormente, tomara ningún tratamiento hormonal sustitutivo.

A la exploración, la paciente presentaba una masa exocervical de características friables con aspecto cerebroide de un tamaño aproximado de 3 cm e integridad vaginal. La biopsia de dicha masa informó de la presencia de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Como parte de la estadificación de cualquier neoplasia cervical, se realizó un estudio de extensión con Resonancia Magnética (RMN) que objetivó una lesión a nivel de cérvix uterino de consistencia sólida y estructura heterogénea de 38 mm de diámetro máximo sin observar extensión a parametrios ni pared pélvica. No se objetivaron adenopatías retroperitoneales ni mesentéricas. Con el diagnóstico de Carcinoma de cérvix E IB1 clínico, se realizó

cirugía radical mediante intervención de Wertheim-Meigs sin incidencias intraoperatorias. El estudio anatómico-patológico de la pieza quirúrgica evidenció la presencia de un adenocarcinoma endocervical bien diferenciado que infiltraba de forma focal el tercio superficial del estroma endocervical, al que se asociaba un componente de carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (Figuras 1 y 2). No se observó afectación ganglionar en ninguna de las 20 adenopatías resecaadas.

Ante tal hallazgo patológico, en primer lugar, se completó el estudio de extensión para descartar la presencia de metástasis hematógenas y, posteriormente, se discutió el caso en el Comité de Ginecología Oncológica de nuestro centro. Tras su valoración, se decidió adoptar una conducta expectante dado el mínimo componente neuroendocrino del tumor y la ausencia de otros factores de mal pronóstico tales como la afectación ganglionar, parametrial y/o de márgenes quirúrgicos². Tras 6 meses de seguimiento la paciente se encuentra libre de enfermedad, en la actualidad.

Discusión

El carcinoma neuroendocrino de cérvix es una entidad rara y agresiva. Aunque según las diferentes series consultadas la mayoría de los casos se diagnostican en estadios precoces, el 82% de estos casos presentan posteriormente una recidiva o progresión, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años para estas pacientes del 32%³⁻⁵.

En los casos diagnosticados en estadios precoces, las pacientes con tumores pequeños (<2cm) parecen tener una mejor supervivencia que aquellas con mayor tamaño. La cirugía radical en estos casos de tumores pequeños tiene un papel fundamental, ya que únicamente aquellos tratados con cirugía y menores de 2 cm con límites quirúrgicos libres de tumor y ausencia de enfermedad ganglionar parece que tendrían unas buenas perspectivas pronósticas³.

Un caso particular es el de los tumores mixtos de carcinoma escamoso vs. adenocarcinoma junto a un componente neuroendocrino en su seno, como es el caso de la paciente que presentamos en este artículo. En un análisis univariable realizado por Chan, *et al.*³, en una serie de 34 pacientes con tumores neuroendocrinos de cérvix encuentran que los tumores mixtos parecen tener un mejor pronóstico que el resto. En la misma línea se encuentran los resultados de Silva, *et al.*⁶, en el que presentan un 34% de

curaciones en estos casos comparado con el 8% en los casos de tumores neuroendocrinos puros. Sin embargo, también se expresan opiniones en contra que defienden que el componente mixto no mejora el pronóstico global de estas pacientes⁷.

Dada esta falta de consenso, se ha buscado identificar otros factores pronóstico clínicos e incluso biomoleculares para establecer qué pacientes han de ser tributarias de un manejo terapéutico mucho más agresivo y por tanto multidisciplinar. Los resultados de Chan, *et al.*³, demuestran que la histerectomía es una opción terapéutica válida en aquellos casos de enfermedad precoz, en la que se consigan unos márgenes de resección libres de enfermedad tumoral y ausencia de invasión neoplásica linfocelular y, sobre todo, ganglionar. Únicamente en estos casos tan seleccionados parece conseguirse supervivencias a largo plazo. De manera similar a lo que acontece a los casos de tumores neuroendocrinos de pulmón, parece ser que el hábito tabáquico es un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia además de mala respuesta al tratamiento quimioterápico⁸.

A pesar de este conocimiento, no existen datos publicados en la literatura sobre cuál es el tratamiento más adecuado para los casos de tumores mixtos de cérvix con componente neuroendocrino. Dado el comportamiento biológico agresivo de los tumores neuroendocrinos, con una alta tendencia a recidivar y metastatizar vía hematológica, hechos que les confieren un mal pronóstico a los mismos, existen algunos autores que preconizan la administración de quimioterapia adyuvante en estos casos^{7,9,10}, con diferentes regímenes terapéuticos similares a los utilizados en los casos de carcinoma de células pequeñas del pulmón. Estas recomendaciones se sustentan en la evidencia de que, a pesar de la práctica de tratamientos quirúrgicos muy radicales aún en estadios precoces, la tasa de mortalidad de estas pacientes con tumores neuroendocrinos puros es muy alta alcanzando según algunas series, hasta el 86% de los casos entre los 8 y 31 meses siguientes al tratamiento, con una recurrencia regional en el 43% de los casos¹¹. Los regímenes quimioterápicos propuestos y utilizados también en estos tumores localizados a nivel del pulmón, se basan bien en la combinación de Vincristina, Adriamicina y Ciclofosfamida (VAC) o Platino y Etopósido (PE), consiguiendo, como es el caso de la serie de Boruta, *et al.*¹⁰, una alta tasa de pacientes libres de enfermedad de hasta el 93%, con un seguimiento medio de 41,5 meses. Parece ser que ambos regímenes obtienen resultados similares, por lo que suele preferirse el régimen con Platino y Etopósido dada su menor toxicidad.

La baja incidencia de los tumores neuroendocrinos del cérvix uterino, y aún más baja de los tumores mixtos, dificulta de manera extrema el establecimiento de pautas terapéuticas estandarizadas para estos casos raros, lo que obliga a individualizar la toma de decisiones en cada uno de ellos. En el caso de nuestra paciente el único factor de mal pronóstico era, precisamente, la presencia de un pequeño componente neuroendocrino en el seno de un adenocarcinoma de cérvix, por lo que ante la evidencia de una importante controversia en la literatura sobre la indicación o no de tratamiento adyuvante en estos casos, en los que por otra parte tampoco existe una fuerte evidencia científica de que dicho componente neuroendocrino mínimo empeore de manera sensible el pronóstico, decidimos adoptar una actitud conservadora mediante seguimiento estricto de la paciente sin añadir ninguna terapia adyuvante, que por otro lado no está exenta de importante morbilidad.

Bibliografía

1. McCusker M, CTCL, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2003;88:333-9.
2. Delgado G, BB, Zaino R. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 1990;38:352-7.
3. Chan JK, LV, Burger R, Rutgers J, Monk B. Prognostic factors in Neuroendocrine small Cell Cervical Carcinoma. *Cancer* 2003;97(3):568-74.
4. Groben P, RR, Askin F. The pathologic spectrum of small cell carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynecological Pathology* 1985;4:42-57.
5. Pazdur R, Slayton R. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: implications for staging and therapy. *Gynecologic Oncology* 1981;12:120-8.
6. Silva EG, GD, Sniege N, Brock WA, Saul P, Copeland LJ. Small Cell Carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognostic factors. *Surgical Pathology* 1989;2: 105-15.
7. Chang CT, Tseng CJ, Jsueh S, Huang K, Chou H. Prognostic Factors in Surgically treated Small Cell Cervical Carcinoma Followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1998;83(4):712-8.
8. Videtic GM. Patients who smoke during concurrent chemoradiation (Ch/Rt) for limited small cell lung cancer (LSCLC) have decreased survival. *Proceedings American Society of Clinical Oncology* 2002;21:295A.

9. Abufalia O SD. Adjuvant chemotherapy in Stage IB neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 1995;74:740-4.
10. Boruta D SJ, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets E. Multimodality therapy in Early-Stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic Oncology* 2001;81:82-7.
11. Sheets EE, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 1988;71:10.