

## Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix

Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, y Diego Prost

Departamento de Clínica Oncológica, Radioterapia, Departamento de Patología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

El cáncer de cuello uterino es de alta prevalencia en nuestra comunidad. El subtipo escamoso tiene directa relación con factores socio- económicos. Los tumores neuroendocrinos son la variedad menos frecuente y no presentan un claro agente causal. En este trabajo se analizan los casos identificados en nuestro instituto en la última década, enfocándonos en los aspectos de presentación de la enfermedad y rasgos sociales.

**Palabras clave:** carcinoma neuroendocrino, cuello uterino, quimioterapia, radioterapia

### Abstract

The cervical cancer has a high prevalence in our community. It is a disease with a direct correlation to socio-economic factors in cases of squamous subtype. Neuroendocrine tumors are the least frequent subtype, and do not present a clear cause. In this study, we present the cases identified in our institution in the last decade, focusing on the clinical presentation aspects of the disease and its social traits.

**Key words:** neuroendocrine carcinoma, cervical cancer, chemotherapy, radiotherapy

### Introducción

Los carcinomas neuroendocrinos de cérvix son poco frecuentes, representando del 2 al 5% de las malignidades del cuello uterino. Se caracterizan por dar metástasis de forma temprana, presentar mayor agresividad y peor pronóstico en comparación con los tipos escamosos. La supervivencia suele ser menor a la de otras histologías, tanto para enfermedades localmente avanzadas como metastásicas<sup>1</sup>.

El diagnóstico suele ser dificultoso y se basa en la correcta inmunohistoquímica (IHQ), siendo el marcador más sensible y específico la sinaptofisina<sup>1,2</sup>. Al microscopio se distinguen subtipos de células pequeñas, células grandes y carcinoide atípico, siendo las más frecuentes las primeras<sup>1-3</sup>.

Los regímenes de tratamiento suelen extrapolarse de tumores neuroendocrinos de otras localizaciones<sup>4</sup>, no existiendo a la fecha estudios aleatorizados ni evidencia para una terapia estándar. En estadios tempranos el tratamiento es cirugía radical, agregando quimioterapia a los tumores mayores de 4cm y en estadios avanzados, la combinación de quimioterapia y radioterapia son las estrategias más utilizadas.

## Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix

Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, y Diego Prost

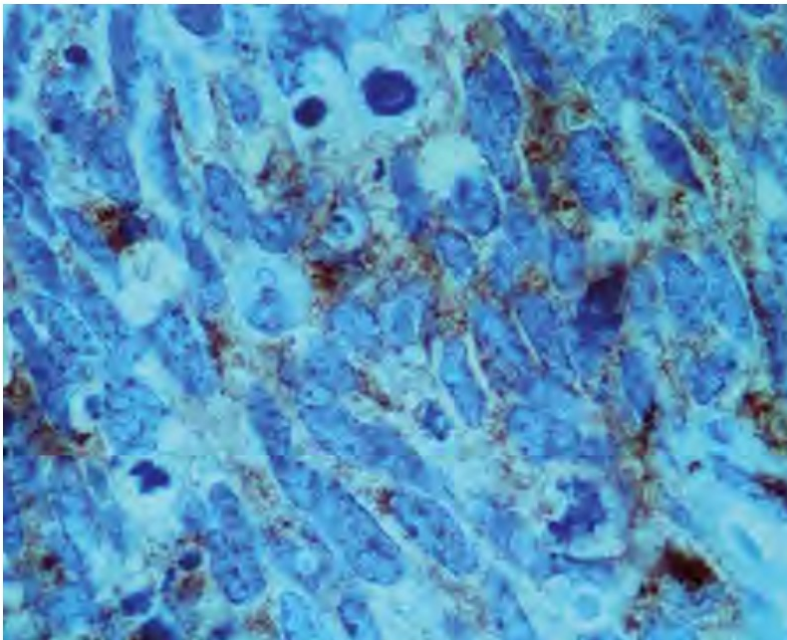
### Materiales y métodos

Se recopilaron las historias clínicas de mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de cérvix, desde el 2008 a la fecha, diagnosticadas y tratadas en el Instituto Ángel H. Roffo. En total se detectaron seis casos, de los cuales se separaron los cuatro cuyo diagnóstico se efectuó de forma íntegra y centralizada en nuestra institución, con un panel de inmunohistoquímica que constaba de CD56, sinaptofisina, cromogranina y TTF-1.

### Resultados

Los cuatro casos revisados fueron del subtipo de células pequeñas. Sólo uno se trató de una enfermedad localmente avanzada. Los otros tres, al momento del diagnóstico, presentaban metástasis a distancia, siendo el hígado y ganglios linfáticos retroperitoneales los sitios más frecuente de metástasis. La anatomía patológica se obtuvo en la totalidad de las pacientes mediante biopsia del cuello uterino en el consultorio de ginecología, y su IHQ encontró sinaptofisina positiva en tres y la restante presentaba intensa tinción para TTF-1 y CD56 (Figuras 1 y 2). En cuanto a la presentación clínica, todas comenzaron con ginecorragia y anemia, la alteración de laboratorio más frecuente. Fueron estadificadas mediante tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis; y PET-TC con la participación de las pacientes en un protocolo de investigación.

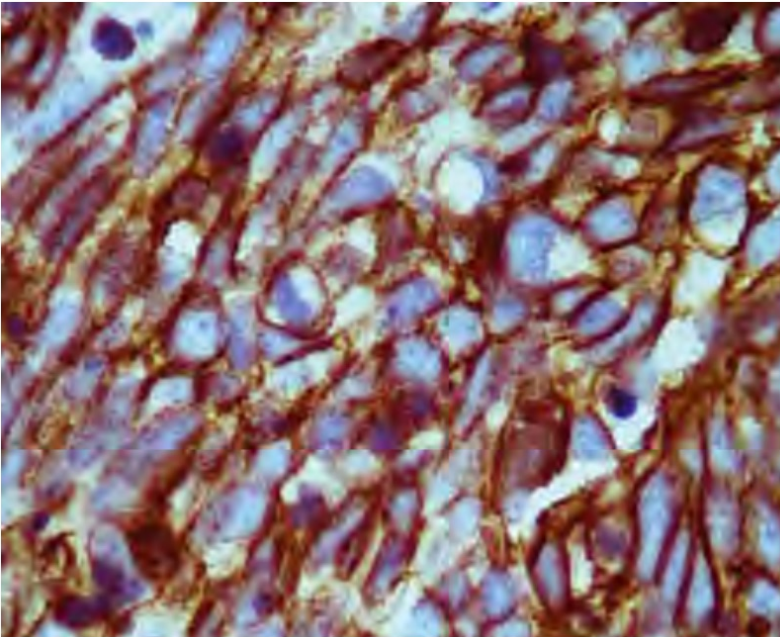
**Figura 1.** Sinaptifisina, marcación citoplasmática difusa focal



**Figura 2.** CD56, marcación citoplasmática difusa intensa

## Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix

Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, y Diego Prost



Las comorbilidades como hipertensión, diabetes, hábito tabáquico -así como los antecedentes obstétricos-, el inicio de relaciones sexuales y el nivel socioeconómico, no presentaron relevancia con el tamaño de la muestra.

Los diferentes tratamientos efectuados (Tabla 1) se basaron en radioterapia en modalidad externa tanto como braquiterapia, más el agregado de cisplatino y etopósido en un solo caso. Con las distintas terapéuticas implementadas se obtuvo respuesta completa en un caso y dos respuestas parciales. Todas presentaron beneficio clínico con desaparición de la ginecorragia. Los períodos libres de progresión fueron de 3, 4, 8 y 90 meses respectivamente y, a la fecha, sólo una falleció a causa de la enfermedad, secundaria a progresión hepática.

**Tabla 1.** Pacientes A, B ,C y D evaluados por estadificación, antecedentes y hábitos

## Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix

Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, y Diego Prost

Casos	A	B	C	D
Edad al diagnóstico	45	62	39	30
Inicio de relaciones sexuales	15	No registrado en historia	14	17
Controles ginecológicos anuales	Sí	No	No	No
Antecedentes obstétricos	G2P2	G4P4	G2P2	G1A1
Antecedentes clínicos	TBQ HTA	TBQ DBT	Sin antecedentes	TBQ
Antecedentes familiares	Hermana: LMA	Padre: leucemia	Sin antecedentes	Tía y madre: Ca. de CE
Encuesta socioeconómica Inst. Roffo*	Clase media, estudios secundarios, plan médico social	Clase baja, estudio primario, sin plan médico	Clase baja, estudios terciarios, sin plan médico	Clase baja, estudio secundario inc., sin plan médico
Síntomas al diagnóstico	Ginecorragia	Ginecorragia	Ginecorragia	Ginecorragia
Método de estadificación a distancia	TAC tórax, abdomen y pelvis	PET-TC	TAC tórax, abdomen y pelvis	PET-TC
Estadio FIGO	IV B (hígado)	II B	IV B (nodal)	IV B (hígado)
Sinaptocina (%)	30	60	80	20
CD56 (%)	10	40	90	50
p63 (%)	0	0	90	80
TIF-1 (%)	10	90	60	0
Subtipo histológico	Células pequeñas	Células pequeñas	Células pequeñas	Células pequeñas
Esquemas de tratamiento	CDDP 100mg/m <sup>2</sup> + VP16 75 mg/cm <sup>2</sup> cada 21 días	CDDP 80mg/m <sup>2</sup> + VP 100mg/m <sup>2</sup> , radioterapia ext. (4600 cgy) + CDDP 40mg/m <sup>2</sup>	CDDP 80mg/m <sup>2</sup> + VP 100mg/m <sup>2</sup> , radioterapia externa + CDDP 40mg/m <sup>2</sup>	Radioterapia externa (4600 cgy) + CDDP 40mg/m <sup>2</sup> semanal
Respuesta (RECIST)	Parcial	Parcial	Completa	Estable
SLP (Meses)	3	8	90	4
Sitios de progresión	En respuesta	Nodal	En respuesta	Hígado
Supervivencia global (meses)	3	16	90	23
Toxicidades grado 3 y/o 4 (CTCAE 4.0)	Neutropenia, IRA	IRA	IRA	Neurotoxicidad, IRA y neutropenia

G2P2: gestas 2 partos 2; G4P4: gestas 4 partos 4, G1A1: gestas 1 aborto 1; LMA: leucemia mieloide aguda; TBQ: tabaquismo; HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes; Ca: carcinoma; SLP: supervivencia libre de progresión; IRA: insuficiencia renal aguda; CE: cervix escamoso

(\*) Encuesta realizada a modo informativo/administrativo del Instituto Ángel H. Roffo, la misma incluye información del domicilio, ingresos del grupo familiar y nivel educativo alcanzado

### Discusión

El carcinoma de cérvix es una enfermedad muy presente en nuestro medio, con un componente social relevante para su desarrollo en el caso del subtipo escamoso asociado al virus HPV<sup>5</sup>. Se presenta con gran morbimortalidad en nuestro instituto, que recibe aproximadamente 400 pacientes al año con enfermedad cervical. Revisando las

## Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix

Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, y Diego Prost

historias clínicas desde el año de la informatización del sistema estadístico en 2008 a la fecha, se pudo realizar esta revisión con cuatro casos de carcinoma neuroendocrino de cérvix que representa el 0.06% de los casos vistos en el instituto.

El número reducido de la muestra, no permite sacar conclusiones de los puntos evaluados. Sin embargo, fue posible comparar con la bibliografía publicada a la fecha y no pudo reconocerse ningún predictor para desarrollar la enfermedad. Según lo que se conoce hasta el momento, no parece existir una relación directa con la condición socioeconómica o el número de parejas sexuales, como sí sucede en la estirpe escamosa, y queda en duda su relación con la exposición a agentes transformantes<sup>6,7</sup>. Por otro lado, en los antecedentes familiares cabe destacar que dos familiares directos de las pacientes fueron diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA), que parece ser un dato aleatorio y no a un síndrome asociado. La presentación clínica típica al momento del diagnóstico en todas las pacientes fue el sangrado.

Fue necesaria la toma de biopsia y su diagnóstico mediante inmunohistoquímica, la sinaptofisina fue positiva en 75% de los casos. Los otros marcadores, no tan específicos como el CD56 y el P63, también fueron positivos en mayor o menor medida. En cuanto a los métodos de diagnóstico para la detección de metástasis, la tomografía con contraste endovenoso y oral sigue siendo el estándar. En el contexto de un protocolo de investigación para la utilidad del método, dos de las pacientes realizaron tomografía por emisión de positrones. Pese a que ha sido de utilidad en la detección de lesiones ocultas en la tomografía, sobre todo en aquellas con marcada actividad replicativa, en nuestras pacientes no significó el hallazgo de nuevas metástasis. Tampoco pudo efectuarse un segundo estudio para evaluar el descenso de tasa metabólica ante una eventual respuesta. Aun así, consideramos que al no tratarse de un estándar de diagnóstico, su implementación debe quedar para lesiones que generen controversia.

Las cuatro pacientes realizaron esquemas terapéuticos, los cuales fueron adoptados en distintos consultorios, priorizando en algunos casos el control local con el agregado de radioterapia externa y braquiterapia, y en otros la toxicidad. No existen a la fecha guías que determinen en qué casos combinar radioterapia, en cualquier modalidad, con quimioterapia y de esta última, qué agentes utilizar. Los trabajos con mayor cantidad de pacientes homologan al tratamiento de tumores neuroendocrinos propios del páncreas o pulmón<sup>8-10</sup>. En nuestra experiencia, todos los casos presentaron algún grado de respuesta, tres de ellas anatómica, alcanzando una respuesta completa en la paciente con menor carga de enfermedad, y como era de esperar, mayor beneficio en supervivencia. En dos de ellas hubo reducción de la lesión primaria, así como de las metástasis nodales, y un caso que, aunque no evidenció reducción anatómica, pudo controlar el síntoma principal de ginecorragia. Exceptuando un caso, el resto presentó períodos de progresión de entre 3 y 9 meses, acordes a la bibliografía internacional. Sin embargo, la supervivencia, en nuestra revisión, supera la mediana de 12 meses vista en otros trabajos<sup>11</sup>. Esto se debe, probablemente, a que presentaron sensibilidad a la terapéutica implementada, sumado a un mantenimiento de esta respuesta. En cuanto a la toxicidad evaluada, podemos decir que se encontraba dentro de lo esperado para el cisplatino. A lo largo del tratamiento, todas desarrollaron, de manera reversible, insuficiencia renal. Aquellas que padecieron de neutropenia febril, debieron ser internadas. No se redujo la dosis en ciclos posteriores, interpretando que las toxicidades podían ser controladas con hidratación parenteral y factores estimulantes de colonia. En cuanto a la toxicidad nerviosa, una desarrolló neuropatía en guante de tipo sensitiva al finalizar el tratamiento, caracterizada por parestesias, que disminuyeron a las 12 semanas posteriores al tratamiento.

En conclusión, el carcinoma neuroendocrino de cérvix es una afección poco frecuente. Es necesaria la consideración de esta variable para su correcto diagnóstico, sobre todo en pacientes que desarrollen rápidamente metástasis



## Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix

Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, y Diego Prost

viscerales sin clínica precedente. Es necesario, por parte del patólogo, un correcto diagnóstico, valiéndose de inmunohistoquímica que no sea la habitual para la enfermedad del cuello uterino. La estadificación a distancia es necesaria para establecer estrategias y factores pronósticos. Los tratamientos, aunque tolerados y efectivos, requieren de convalidación en estudios de mayor volumen y el desarrollo de pautas generales por parte de las sociedades médicas, para actuar ante diferentes situaciones clínicas.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

### Bibliografía

1. Margolis B, Tergas AI, Chen L, et al, Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2016;141:247-54.
2. Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodriguez Martinez HA. Carcinoid of the uterine cervix: additional observations on a new tumor entity. *Cancer* 1976; 38:2328-42.
3. Siriaunkgul S, Utaipat U, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Khunamornpong S. HPV genotyping in neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in northern Thailand. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115:175-9.
4. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:347.
5. Miller B, Dockter M, el Torky M, Photopulos G. Small cell carcinoma of the cervix: a clinical and flow-cytometric study. *Gynecol Oncol* 1991; 42:27-33.
6. Kasamatsu T, Sasajima Y, Onda T, Sawada M, Kato T, Tanikawa M. Surgical treatment for neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:225-8.
7. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88:333-9.
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. Ganesan R, Hirschowitz L, Dawson P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: review of a series of cases and correlation with outcome. *Int J Surg Pathol* 2016; 24:490-6.
10. Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15:805-10.
11. Nagao S, Miwa M, Maeda N, et al. Clinical features of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a single-institution retrospective review. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:1300-5.