



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 4
" LUIS CASTELAZO AYALA "

"EXPERIENCIA CLÍNICA DEL CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE
CÉRVIX EN EL HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA"

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta

Dr. Simón Ulloa González.

Asesor:

Dr. Horacio Reyna Amaya
Medico Oncólogo
Investigador titular
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Coasesores:

Dr. Joel Bañuelos Flores
Dr. Moisés Zeferino Toquero
Dr. Germán Maytorena Córdova
Médicos Oncólogos

MEXICO, D. F.

2009



IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
“ LUIS CASTELAZO AYALA ”

DR. GILBERTO TENA ALAVEZ
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 4
“ LUIS CASTELAZO AYALA ”

DR. CARLOS E. MORAN VILLOTA
DIRECTOR DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 4
“ LUIS CASTELAZO AYALA ”

DR. HORACIO REYNA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 4
“ LUIS CASTELAZO AYALA ”

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACION.....	10
OBJETIVOS	11
HIPÒTESIS	11
METODOLOGIA.....	12.
RESULTADOS	15
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÌA	26

RESUMEN

ANTECEDENTES

El carcinoma neuroendocrino del cérvix es una entidad rara que representa entre el 1-5% de los carcinomas del cuello uterino. Albores-Saavedra y colaboradores en 1972 fueron los primeros en describir diferenciación neuroendocrina en un carcinoma cervical de células pequeñas, al que denominaron "carcinoide" cervical. Poco tiempo después aparecieron varias publicaciones en la literatura informando ejemplos similares con nombres diversos, tales como: "carcinoma argirófilo", "apudoma", "carcinoide poco diferenciado" y "carcinoma de células pequeñas". A consecuencia de ello, en 1997, se llevó a cabo un taller presidido por Albores-Saavedra con la finalidad de establecer una terminología uniforme, simple, reproducible para este tipo de tumores. En ese consenso fue que las neoplasias neuroendocrinas del cérvix uterino se establecieron en 4 categorías: carcinoide, carcinoide atípico, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas de una manera análoga a las neoplasias pulmonares de esta índole. El carcinoma neuroendocrino de cérvix representa una incidencia baja, sin embargo es de vital importancia su conocimiento dado que 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 sin que hasta la fecha existan terapéuticas consensuadas para estos casos.

OBJETIVO

Reportar la experiencia clínica del carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo. El ámbito geográfico y universo de trabajo se llevó a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad médica de alta especialidad Hospital de Ginecología-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", México, Distrito Federal. El universo de trabajo constará de las pacientes registradas con carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino por reporte histopatológico, captadas en el período del 1ro de enero de 1998 al 1ro de enero del 2008. En el servicio de oncología ginecológica del hospital de Gineco-Obstetricia No 4, "Luis Castelazo Ayala". Se utilizaron pruebas estadísticas descriptivas para su análisis.

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes con el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de cérvix, la edad de presentación con un rango de 30 a 86 años. Del total de pacientes evaluadas histológicamente 10 presentaron carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, y las 2 restantes presentaron carcinoma neuroendocrino de células grandes. Con una mortalidad del 83%, sobreviviendo solo 17% de las pacientes detectadas en estadio I. con Índice de persistencia y recurrencia muy elevados.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia clínica se concluye la baja supervivencia del carcinoma neuroendocrino, con un alto índice de persistencia y recurrencia siendo necesario estudios aleatorizados. En las pacientes se corroboró una pobre respuesta a cirugía radical y radioterapia, pudiéndose utilizar o comparar los tratamientos de quimioterapia establecidos para otros tipos de carcinoma neuroendocrinos, como puede ser el de pulmón. Este tipo de tumor representa un gran desafío dentro de la ciencia médica, y dada su baja incidencia dificulta de manera extrema el establecimiento de terapéuticas estandarizadas, lo que nos obliga a individualizar la toma de decisiones en cada uno de ellos

INTRODUCCION

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Albores-Saavedra y colaboradores en 1972 fueron los primeros en describir diferenciación neuroendocrina en un carcinoma cervical de células pequeñas, al que denominaron "carcinoide" cervical, en una publicación posterior los mismos autores encontraron 14 nuevos ejemplos de la misma neoplasia de entre un grupo de 4,000 carcinomas cervicales. Poco tiempo después aparecieron varias publicaciones en la literatura informando ejemplos similares con nombres diversos, tales como: "carcinoma argirófilo", "apudoma", "carcinoide poco diferenciado" y "carcinoma de células pequeñas". Con lo anterior podemos apreciar que en un inicio la biología y el espectro de las neoplasias neuroendócrinas cervicales era poco entendida. A consecuencia de ello, en 1997, se llevó a cabo un taller presidido por Albores-Saavedra con la finalidad de establecer una terminología uniforme, simple, reproducible, entendible y útil para este tipo de tumores. En ese consenso fue que las neoplasias neuroendócrinas del cérvix uterino se establecieron en 4 categorías: carcinoide, carcinoide atípico, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas de una manera análoga a las neoplasias pulmonares de esta índole. Sin embargo el carcinoma de células pequeñas y células grandes son neoplasias altamente agresivas, el carcinoma de células pequeñas aparece en el 2% de carcinomas cervicouterinos, la tasa de supervivencia es de aproximadamente del 20% en un curso relativamente corto, generalmente las pacientes mueren dentro de los dos años de estudio, desde su diagnóstico. El carcinoma de células grandes es mucho menos común en comparación con los carcinomas de células pequeñas, pero también presentan un pobre pronóstico. El tumor carcinoide típico presenta formas trabeculares, nodulares, patrones estructurales en roseta con material proteináceo, la disposición de amiloide en el estroma ha sido descrito. Aproximadamente el 70 por ciento de los carcinomas típicos son argirofílicos y presentan reacción positiva a los

marcadores neuroendocrinos en general. Ultraestructuralmente estos tumores contienen gránulos neurosecretorios. En contraste con los carcinomas atípicos que son hipercelulares, muestran atipia celular, presentan un incremento en el índice mitótico celular de 5 a 10 figuras mitóticas por campo y presentan núcleos de necrosis. Los tumores carcinoides atípicos son argirófilos y muestran reacciones positivas a la cromogranina, sinaptofisina y enolasa neurona específica. Aproximadamente un tercio de carcinomas atípicos expresan a serotonina y una pequeña proporción expresan a hormonas peptídicas. El carcinoma de células grandes presentan abundante citoplasma con núcleos vesiculares y nucléolos prominentes, las figuras mitóticas son numerosas más de 10 por campo, el diagnóstico se realiza por inmunohistoquímica o microscopía electrónica presentando una pobre diferenciación, son usualmente argirofílicos y presentan reacción positiva a cromogranina y sinaptofisina. El carcinoma de células pequeñas células fusiformes y núcleos hiperromáticos con cromatina granular fina, numerosas figuras mitóticas presentan áreas extensas de necrosis. (1). Un estudio de Viswanathan y colaboradores en la Universidad de Texas M.D. Anderson Cáncer Center se identificaron pacientes que tenían el reporte original descrito por patología de carcinoma neuroendocrino o de células pequeñas y que no manifestaban metástasis a distancia. El tratamiento local fue histerectomía radical en 6 pacientes y radiación en 15 pacientes, usando radiación externa e intracavitaria, la quimioterapia se administró en 13 pacientes (62%) de los 21 pacientes, cuatro pacientes recibieron cisplatino, doxorubicina y etopósido (tres pacientes o cisplatino y etopósido (un paciente) después de la cirugía. Siete pacientes recibieron manejo neoadyuvante con cisplatino, doxorubicina y etopósido antes de la radiación y semanalmente cisplatino con radiación, un paciente recibió cisplatino y 5 fluoracilo con radiación como su única quimioterapia. Quince pacientes correspondían a estadio I de la enfermedad y seis tuvieron estadio II o III de la enfermedad, 9 de los 6 pacientes tratados con histerectomía radical tuvieron involucro ganglionar, sin embargo, 6 de los 15 pacientes tratados con radioterapia tuvieron evidencia radiográfica de metástasis ganglionares. La sinaptofisina se demostró en 19 pacientes y la cromogranina en 16 y la CD56 se demostró en 15, 11 de los pacientes fueron positivos para todos los marcadores neuroendocrinos. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cérvix uterino se presenta en menos del 5% de todos los caso de cáncer cervicouterino y está caracterizado por la presencia de metástasis a distancia, arriba del 80% de carcinomas de células pequeñas son diagnosticados con hematoxilina y eosina así como también son positivos a marcadores neuroendocrinos. Algunos autores han comentado una alta incidencia de metástasis cerebrales en pacientes con carcinoma de células pequeñas.(2). Delalogue y colaboradores describen al carcinoma neuroendocrino de cérvix de células pequeñas como una entidad agresiva y muy rara, la terapéutica inicial óptima aún no ha sido definida o clarificada. Ellos hicieron una revisión de 10 años a partir de 1988, encontrando 10 pacientes con un rango de edad de 24 a 47 años con el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino. De las 10 pacientes 7 fueron positivas para cromogranina y cinco para sinaptofisina. La cirugía fue el tratamiento inicial en dos pacientes seguida de radioterapia con o sin quimioterapia en seis pacientes, 8 pacientes recibieron radiación pélvica 50 Gy o 60-65 Gy con una combinación de dosis baja de braquiterapia. Entre el cohorte de los 10 pacientes tuvieron concomitantemente o subsecuentemente metástasis a distancia, 8 pacientes a hígado, 4 a pulmón, 2 a hueso, 3 a cerebro, una a peritoneo, una a mama y una a páncreas, en estas pacientes con enfermedad metastásica se usaron diversos regímenes de quimioterapia llegando a una tercera línea de quimioterapia usando paclitaxel y carboplatino. Únicamente dos pacientes sobrevivieron sin evidencia de la enfermedad en 13 y 52 meses del diagnóstico inicial. (3). Reagan y colaboradores fueron los primeros en describir carcinoma indiferenciado de células pequeñas (neuroendocrino) del cérvix uterino (SCUC) en 1957. El SCUC es raro y agresivo con una variante de presentación de 0.5 a 10% de los tumores cervicales. En un estudio de 23 años Van nagell y colaboradores detectaron 2,201 pacientes con cáncer cervicouterino de las cuales 25 fueron positivas para carcinoma de células pequeñas (1.1%), usando la clasificación de Reagan y colaboradores, demostrando que estas pacientes presentaban invasión vascular, y una alta tasa de recurrencias extrapélvicas y un periodo muy corto de sobrevida. (4). McCusker y colaboradores confirman que la incidencia de carcinoma de células pequeñas se incrementa consistentemente en intervalos de cinco años para 0.25 casos por 1,000,000 para los años 1973-1977, a 0.47 casos por 1,000,000 en 1988-1992, y disminuye a 0.26 casos por 1,000, 000 para 1993-1998, analizando un total de 239 con tumores endócrinos del cérvix uterino , en un período de 1973 a 1998, utilizando variables basadas en la T de Student, chi cuadrada, comprobando que la sobrevida es muy pobre, son tumores sumamente agresivos. (5). En el carcinoma neuroendocrino del cérvix uterino se debe de tomar en cuenta como diagnóstico diferencial el linfoma no Hodking, sarcoma granulocítico, rhabdomyosarcoma embrional, sarcoma estromal y tumores neuroendocrinos metastásicos primarios de otros sitios. Son comunes las recurrencia a distancia, la quimioterapia juega un rol importante en el tratamiento. (6).

El carcinoma neuroendocrino de células grandes es un cáncer cervical muy infrecuente, reportándose menos de 20 casos en la literatura, sin embargo, muestra una alta tasa de recurrencias y metástasis en estadios tempranos de la enfermedad. (7).

Boruta y colaboradores describen que pacientes con estadios tempranos de carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino tratados con cirugía radical, observaron una ventaja significativa de la sobrevida, para aquellos pacientes que también recibieron quimioterapia adyuvante con esquema de VAC (vincristina, adriamicina y ciclofosfamida) y PE (platino y etopósido), siendo el esquema de VAC menos tóxico, estos dos esquemas de quimioterapia se asocian con un incremento en la sobrevida con una p menor de 0.01, sin embargo, se tiene que tomar en cuenta que la presencia de ganglios linfáticos metastásicos en el momento de la cirugía traduce un pronóstico muy pobre de sobrevida, aún en estas pacientes con estadios tempranos de carcinoma neuroendocrino de cérvix. (8).

Ohwada y colaboradores describen que el pronóstico de sobrevida es muy pobre para aquellas pacientes con carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino, reportando una muerte entre los 2 y 32 meses después del diagnóstico, existen posibilidades que este tipo de carcinoma se presente como un crecimiento polipoide exocervical, pero aún así es muy raro, y aunque este tipo de lesiones puedan ser extirpadas completamente es necesario realizar histerectomía radical acompañada de quimioterapia (cisplatino y etopósido) ya que en estadios tempranos de la enfermedad existen altas posibilidades de metástasis linfáticas tomando en cuenta la agresividad de esta entidad. (9).

Albores-Saavedra y colaboradores han buscado la descripción inicial de tumores endócrinos del cérvix uterino, en publicaciones subsecuentes enfatizando el espectro morfológico usando una gran variedad de terminología. Como un resultado ha sido difícil comparar la incidencia, formas clinicopatológicas, factores biológicos e historia natural de esta enfermedad. Para esta entidad diferentes organizaciones tales como el cáncer Committee of the Collegue of American pathologists and the National Cancer InSTITUTE han recomendado una terminología uniforme, simple y reproducible tales como: Tumor carcinoide típico (clásico), tumor carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino de células grandes (largas) y carcinoma de células pequeñas, la finalidad es reducir el número de términos que comúnmente son usados para describir estas lesiones. (10).

El carcinoma de células pequeñas del cérvix uterino es una entidad frecuente comparada con carcinomas del pulmón que tienen muchas formas neuroendocrinas. Morfológicamente está caracterizado por un cuerpo denso, uniforme, pequeño y células ovales con núcleos hiper cromáticos, la aneuploidía y las tasas mitóticas son comunes y presentan una invasión del espacio linfovascular. Cerca del 80% de estos tumores son positivos para una variedad de marcadores neuroendocrinos con un límite de especificidad. De estas neoplasias son consideradas como de pobre pronóstico ya que tienen una propensión de metastatizar tempranamente a ganglios linfáticos a sitios distantes, y por tal motivo son frecuentemente tratados con combinaciones de quimioterapia, cirugía y radiación. Sevin y colaboradores, estudiaron a 370 pacientes de los cuales 12 fueron carcinomas de células pequeñas (3.2%), 10 pacientes tuvieron estadio IB, una paciente tuvo estadio IIA y una tuvo carcinoma microinvasivo del cérvix (MIC). Todas las pacientes fueron tratadas primariamente con histerectomía radical, tres pacientes tuvieron previamente como biopsia. El rango de edad fue de 26-68 años de edad con una media de 45.2 +/- 14.4 años, el tamaño del tumor fue de 2.1 +/- 0.6 cm y una profundidad de invasión de 9.9 +/- 4.7 mm. La media en número de ganglios linfáticos resecados fue de 49.0 +/- 12.1 y la media de ganglios linfáticos positivos fue de 2.5 +/- 5.3. Un significativo número de pacientes fueron tratadas con radiación postoperatoria 56.6 vs 25.3%. La media para el intervalo libre de enfermedad para 7 pacientes quienes murieron con enfermedad fue de 13.2 meses, quienes no recibieron radiación postoperatoria desarrollaron recurrencias centrales 4.5 y 10.4 meses respectivamente después de la cirugía. Cinco pacientes murieron después del diagnóstico de enfermedad recurrente con un promedio de vida de 4.8 meses. Comparando los factores de riesgo entre período de sobrevida y aquellas con recurrencia realmente no fue significativo. (11).

Abeler y colaboradores estudiaron 12 tumores (carcinoma de células pequeñas del cérvix uterino), y 14 tumores con tipo celular intermedio, 12 tumores fueron asociados con otras formas de carcinoma: carcinoma de células escamosas (6 tumores), adenocarcinoma (5 tumores), y adenocarcinoma in situ (1 tumor). La diferenciación neuroendocrina fue expresada en 79% de los tumores. El virus del papiloma humano (HPV)-18 fue detectado en 40% de los tumores y el HPV-16 en 28%. Quince pacientes tuvieron estadio I de la enfermedad, siete tuvieron estadio II y dos estadio III y 3 estadio IV. Catorce pacientes con estadio I y II se les sometió a histerectomía radical con disección ganglionar pélvica, en cuatro pacientes la operación fue precedida por radiación intracavitaria. Los pacientes con estadio II, III y IV fueron tratados con la combinación de radiación intracavitaria, radiación externa y quimioterapia. La tasa de sobrevida a los cinco años fue de 14%, cuatro pacientes sobrevivieron, una con enfermedad recurrente 50 meses después del diagnóstico. Tres pacientes libres de enfermedad tuvieron un seguimiento de 26,54 y 101 meses respectivamente. (12).

El carcinoma neuroendocrino del cérvix es un tumor virulento asociado con un extremadamente pobre pronóstico, en estadio I de la enfermedad se encuentran metástasis subclínicas hematógenas y linfáticas con recurrencias frecuentes. La radiación pélvica externa adyuvante se ha reportado como de control local únicamente, sin embargo muchas pacientes sucumben por enfermedad a distancia. Siguiendo con la histerectomía radical y la linfadenectomía pélvica, según Katherine A y colaboradores, la confirmación de tumor neuroendocrino por microscopía electrónica e inmunohistoquímica, dos pacientes recibieron quimioterapia sistémica adyuvante y radioterapia pélvica concurrente, utilizando regímenes parecidos al carcinoma de células pequeñas del pulmón, llegando a provocar mielotoxicidad y neuropatía persistente, pero ambas pacientes sobrevivieron sin evidencia clínica de la enfermedad 28 y 47 meses. (13).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la presentación clínica, tiempo de evolución, estadificación, tratamiento, morbi-mortalidad y sobrevida del carcinoma neuroendocrino del cérvix ?

JUSTIFICACION.

Correlación y revisión del comportamiento clínico, tratamiento y desenlace del carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino comparada con la literatura universal en pacientes estudiadas en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital de Gineco-Obstetricia No4, "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

El carcinoma neuroendocrino del cérvix uterino es una neoplasia poco frecuente pero de comportamiento biológico agresivo, generalmente se detecta en etapas IB1 y IB2. Su tratamiento no está homogenizado debido a la falta de estudios controlados, ello ha derivado en la utilización de múltiples y variados enfoques terapéuticos, por lo que es necesario conocer nuestros resultados tanto de presentación clínica, tiempo de evolución, estadificación, tratamiento, morbi-mortalidad y sobrevida, para poder emplear un esquema de estudio diagnóstico y vislumbrar la mejor terapia en nuestro medio.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

General

Reportar la experiencia clínica del carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" servicio de Gineco-Oncológica.

Específicos

Reportar la sobrevida de pacientes con carcinoma neuroendocrino del cérvix.

Reportar la morbi-mortalidad del carcinoma neuroendocrino de cérvix.

Comparar la presentación clínica, tiempo de evolución, y estadificación de carcinoma neuroendocrino.

HIPOTESIS.

No requiere

METODOLOGÍA

El estudio se llevara a cabo en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", del Instituto Mexicano del Seguro Social.

TIPO DE ESTUDIO:

- a) Observacional
- b) Descriptivo
- c) Transversal
- d) Retrospectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO.

El universo de trabajo constará de las pacientes registradas con carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino por reporte histopatológico, captadas en el período del 1ro de enero de 1998 al 1ro de enero del 2008. En el servicio de oncología ginecológica del hospital de Gineco-Obstetricia No 4, "Luis Castelazo Ayala".

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes con registro histopatológico de carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino en el período comprendido del 1ro de enero de 1998 al 1ro de enero del 2008.
2. Diagnóstico establecido en el Servicio de Patología del HGO No 4 LCA.
3. Contar con el expediente clínico correspondiente de cada una de las pacientes registradas para tal efecto
4. Sin tratamiento previo para el problema de estudio.
5. Tratadas en el Servicio de Ginecología Oncología del HGO No 4 LCA.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Pacientes en la que no se cuente con el expediente clínico completo para tal efecto, ya sea por extravío o depuración del mismo
2. Enfermedad concomitante que afecte la evolución del padecimiento

CRITERIOS DE ELIMINACION.

1. Pacientes tratadas en otra institución en forma concomitante.
2. Pérdida del seguimiento.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL.

Todas aquellas mujeres que a través de biopsia cervical (cérvix uterino) y/o por reporte de pieza anatomopatológica sea positiva para carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino, en el período comprendido del 1ro de enero al 1ro de enero del 2008, registradas en el servicio de Oncología Ginecológica en el Hospital de Gineco-Obstetricia No 4. "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

CARACTERISTIAS DEL GRUPO CONTROL.

No existe grupo control en nuestro estudio.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Carcinoma neuroendocrino.

VARIABLE DEPENDIENTE:

1. Experiencia Clínica

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Variable independiente: Carcinoma Neuroendocrino

Se considera como carcinoma neuroendocrino de cérvix a los tumores que se originan de células neuroendocrinas aisladas derivadas de células embrionarias de la cresta neural que tienen características especiales y peculiares que las hacen identificables bajo el microscopio. Se tiñen de una manera especial cuando se ponen en contacto con químicos que contienen plata, acorde a los criterios histopatológicos.

Variable Dependiente: Experiencia clínica

Se considerará como experiencia clínica a la presentación clínica, tiempo de evolución, estadificación, tratamiento, morbi-mortalidad y sobrevida de las pacientes que se evaluaron durante este protocolo.

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes con el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de cérvix, que cumplieron con los requisitos de inclusión al protocolo de estudio, en el departamento de ginecología oncológica entre enero de 1998 a enero del 2008, la edad de presentación tuvo una mediana de 64 años, con un rango de 30 a 86 años.

Del total de pacientes evaluadas histológicamente 10 presentaron carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, y las 2 restantes presentaron carcinoma neuroendocrino de células grandes.

Las características de la población estudiada se presentan en la tabla 1.

Tabla I. Descripción por estadios del carcinoma neuroendocrino.

ESTADIO	N	Tratamiento	Persistencia	Recurrencia	Sobrevida	Mortalidad
Estadio IB1	3	Cirugía	(-)	(+)	26m	(+)
		Más	(-)	(-)	18m	(+)*
		Radioterapia	(-)	(-)	(+) 5a	No
Estadio IB2	2	Cirugía	(+)	(-)	6m	(+)
		Más Radioterapia	(-)	(-)	5a	(-)
Estadio IIB	3	2	(-)	(+)	36m	+
		Radioterapia	(+)	(-)	1m	+
		1 NO	(+)	(-)	3m	+
Estadio IIIB	2	1 Cirugía	(+)	(-)	1m	+
		1 NO	(+)	(-)	12m	+
Estadio IVA-IVB	2	1 Cirugía	(+)	(-)	2m	+
		1 NO	(+)	(-)	5m	+

* Paciente la cual fallece por causas ajena al carcinoma neuroendocrino (coma diabético).

Los síntomas más comunes fueron hemorragia vaginal, en el 66.6% (n=8) de las pacientes, también dolor pélvico 25%(n=3), secreción vaginal anormal 16.6% (n=2), masa vaginal 16.6%(n=2), hemorragia postcoital 8.3%(n=1), síntomas sistémicos tales como fatiga, pérdida de peso 16.6%(n=2), y el 25% (n=3) estuvieron asintomáticas.

En forma individual se describen a continuación cada una de las formas de presentación.

CASO No 1.- Se trata de paciente femenino de 42 años de edad, la cual es enviada de su UMF por diagnóstico previo de miomatosis uterina por USG pélvico. Inicia su padecimiento actual hace un año con aumento del perímetro abdominal, sin causa aparente, hiperpolimenorrea de un año de evolución, anemia clínica y corroborada por biometría hemática que requirió múltiples transfusiones sanguíneas. A la exploración ginecológica se encuentra vagina estrecha, cérvix uterino cupulizado con áreas de tejido necrótico, histerometría de 10 cm, con abundante descarga hemática referida en coágulos. Se toma biopsia de cérvix, corroborando el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de cérvix, quedando como etapa clínica IIIB por extensión a pared pélvica izquierda, datos de obstrucción renal de mismo lado corroborado por TAC. Posteriormente la paciente fue enviada a tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, donde fue considerada como paciente fuera de tratamiento oncológico, la paciente fallece un mes después del diagnóstico. Se describe en el resultado de biopsia carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix.

CASO No 2.- Se trata de paciente femenino de 64 años de edad, la cual ingresa a nuestro hospital como diagnóstico de miomatosis uterina descrito en ultrasonido pélvico previo, enviada de su UMF, la paciente fue intervenida quirúrgicamente el pasado 21-01-2003, realizándole en el servicio de Ginecología histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral, quedando como resultado

definitivo en ese instante de adenocarcinoma de cérvix de tipo mucinoso moderadamente diferenciado, enviándose a radioterapia como tratamiento adyuvante, por factores adversos siendo etapa IBI, en ese mismo año la paciente recibe 50Gy en 25 fracciones y braquiterapia dos aplicaciones, quedando únicamente en vigilancia dos años después la paciente presenta metástasis pulmonares bilaterales reportada en teleradiografía de tórax. La paciente con ECOG de 3, siendo enviada al servicio de Quimioterapia en donde se considera paciente fuera de tratamiento oncológico (presentando actividad tumoral pélvica bilateral por TAC), la paciente fallece dos meses después del diagnóstico de recurrencia. Se analizan nuevamente las laminillas de las piezas quirúrgicas reportando carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino de células pequeñas no correspondiendo al diagnóstico oncológico inicial.

CASO No 3.- Se trata de paciente femenino de 34 años de edad, la cual ingresa al servicio con diagnóstico de su UMF de cáncer cervicouterino, la paciente refiere sangrado transvaginal postcoital de 6 meses de evolución, a la exploración clínica la paciente presenta compromiso de ambos paramétrios, quedando como etapa clínica IIB, siendo enviada al servicio de radioterapia, recibiendo 50Gy en 25 fracciones y braquiterapia tres sesiones finalizando este tratamiento en diciembre de 1999 con aparente respuesta, la paciente queda en vigilancia, siendo posteriormente intervenida quirúrgicamente en octubre del 2001 en medio médico privado, realizándole cirugía abdominal (LAPE) por tumor de ovario derecho, diagnosticando en la cirugía carcinomatosis de segundo primario de tipo epitelial, únicamente la paciente recibió un ciclo de quimioterapia suspendido por progresión tumoral, mal estado general y quimiotoxicidad. La paciente fallece en el 2002 en su domicilio por recurrencia tumoral.

La revisión de las laminillas en nuestro hospital marca un resultado de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.

CASO No 4.- Se trata de paciente femenino de 66 años de edad, con historia de diabetes mellitus e hipertensión arterial de 4 años de evolución, se presenta súbitamente al servicio de urgencias debido a un cuadro caracterizado por insuficiencia respiratoria aguda, síndrome urémico, dolor abdominal y diarrea abundante. Tres meses previos a su evento final, presenta dolor abdominal bajo, hemorragia transvaginal e incremento del perímetro abdominal. El último PAP tomado 6 meses previos a su fallecimiento reporta únicamente cambios inflamatorios. A la exploración física se observó un abdomen globoso a expensas de ascitis y se palpó tumor pétreo en hipogastrio 20x15 cm, aproximadamente, una lesión exocervical (tumor) de 3x2 cm. Por especuloscopia se apreció un cérvix ulcerado y necrótico con salida de material purulento y fétido. Debido al cuadro de hemorragia transvaginal se le practicó un legrado uterino instrumental (LUI) en el que se obtuvo material que fue enviado al Servicio de Patología. El diagnóstico histopatológico fue de carcinoma poco diferenciado. Se consideró que la paciente no era candidata para ser manejada con quimioterapia, debido al pobre estado funcional de la misma y daño renal manifestado por valores de creatinina de 2.8 mg/dl. Se decidió así un manejo paliativo. El período que transcurrió desde el inicio del padecimiento hasta la defunción de la paciente fue sólo de 5 meses. Dicha neoplasia se interpretó como carcinoma poco diferenciado, con características morfológicas que sugerían diferenciación neuroendocrina. El estudio inmunohistoquímico de la misma reveló su positividad para marcadores como citoqueratinas, cromogranina y enolasa neurona específica. Los diagnósticos finales fueron: carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cérvix uterino con invasión masiva del cuerpo uterino.

CASO No 5.- Se trata de paciente femenino de 86 años de edad, la cual contaba con los siguientes antecedentes ginecoobstétricos: menarca 14 años, IVSA 19 años, parejas sexuales una, gesta 6, para 6, cesáreas 0, abortos 0, último PAP normal (hace 4 años a partir de su primera cita en el Servicio de Oncología). La paciente inicia su padecimiento actual hace 2 meses caracterizado por hemorragia transvaginal anormal y descarga vaginal descrita como líquido seroso abundante fétido. A la especuloscopia se confirma un tumor en cérvix labio anterior de 2x 2x2 cm aproximadamente del cual se le toma biopsia dirigida, se encuentra involucro tumoral del parametrio izquierdo, quedando como etapa clínica IIB; reportando la biopsia carcinoma epidermoide invasor de células grandes, trabecular y organoide, se le realiza nueva revisión del material biopsiado por el Servicio de Patología en donde reportan al final carcinoma neuroendocrino del cérvix de células grandes. La paciente en el momento del diagnóstico se presentaba con mal estado general, ECOG 3,

evidencia clínica y de laboratorio de síndrome anémico que requirió múltiples transfusiones, finalmente la paciente fallece un mes después del diagnóstico que fue imposible iniciar el tratamiento con radioterapia por su mal estado general y de consumo.

CASO No 6.- Se trata de paciente femenino de 75 años de edad, la cual ingresa a nuestro Servicio de Oncología por previo antecedente de USG pélvico no concluyente, únicamente crecimiento uterino. Así como refería dolor pélvico sin irradiaciones y pérdida de peso importante de un mes de evolución, al realizar especuloscopia se encuentra cérvix uterino cupulizado. La paciente se programa para HTA diagnóstica el pasado 17 de mayo del 2004. La cirugía fue fallida no logrando realizar la misma, por encontrar gran actividad tumoral (carcinomatosis) entre cuerpo uterino y cara posterior de vejiga así como de sigmoides, tomando únicamente biopsias representativas de la lesión, reportando el Servicio de Patología al final carcinoma neuroendocrino del cérvix uterino de células pequeñas. La paciente fallece dos meses después al procedimiento quirúrgico por progresión de la enfermedad, no habiendo oportunidad de que su estado general de la paciente permitiera un tratamiento adyuvante.

CASO No 7.- Se trata de paciente femenino de 85 años de edad, la cual ingresa a nuestro servicio con el antecedente de discrepancia citocolposcópica, y colposcopicamente se toma biopsia al azar del cérvix uterino reportando una histología mixta que describe carcinoma epidermoide, adenoide, quístico y sugerente de diferenciación neuroendocrina. A la especuloscopia no se observa lesión exocervical, al TRV únicamente induración de labio anterior cervical, la paciente es sometida a HTA Piver II 2004. En donde el reporte definitivo de la HTA refiere carcinoma epidermoide, adenoide quístico y neuroendocrino de células pequeñas, con tamaño del tumor de 4 cm, invasión estromal más del 50%, invasión linfovascular positiva, así como invasión perineural, necrosis tumoral negativa. La paciente posteriormente es enviada al servicio de Radioterapia donde se le administran 50Gy en 25 fracciones finalizando en mismo año, actualmente la paciente viva sin actividad tumoral. Etapa final IBI

CASO No 8.- Se trata de paciente femenino de 76 años de edad, la cual ingresa a nuestro servicio con el antecedente de hemorragia transvaginal de 2 meses de evolución, pérdida de peso no cuantificada, último PAP hace un año normal (1998). A la especuloscopia se encuentra un tumor exocervical de aproximadamente 3 cm de diámetro total, de fácil sangrado, tejido friable, del cual se le toma biopsia, en donde en primera instancia reporta carcinoma epidermoide invasor. La paciente se programa para cirugía HTA radical Piver III (1999), con reporte histológico definitivo de carcinoma neuroendocrino del cérvix uterino de células pequeñas etapa IBI con invasión linfovascular y perineural. La paciente posteriormente se envía a tratamiento con radioterapia donde recibe 50 Gy y dos incrementos de braquiterapia, finalizando en mismo año sin complicaciones. La paciente fallece 6 meses después sin datos de recurrencia y/o actividad tumoral, la causa de su fallecimiento fue por coma diabético y cardiopatía mixta mal controlada.

CASO No 9.- Se trata de paciente femenino de 42 años de edad, la cual ingresa a nuestro servicio con el antecedente de haber iniciado hace 9 meses con sangrados intermenstruales de 9 meses de evolución enviada al servicio de colposcopia donde se le efectuó biopsia dirigida con reporte de carcinoma de células escamosas, invasor de células grande. A la especuloscopia no se observa lesión exocervical, al TRV sin alteraciones aparentes. Paciente es sometida a HTA Piver III. En donde el reporte definitivo refiere carcinoma epidermoide invasor del cérvix de células grandes no queratinizado con áreas de células pequeñas que sugiere diferenciación neuroendocrina, con tamaño del tumor 4.2 x 3.3cm, con invasión estromal de más del 50%, invasión linfovascular positiva. La paciente se envió posteriormente al servicio de radioterapia donde se le administran 50Gy en 25 fracciones finalizando el 01/02/05, etapa final fue de IB2, paciente viva sin actividad tumoral.

Caso No 10.- Se trata de paciente femenino de 67 años, la cual es enviada a nuestro servicio con el antecedente de hemorragia transvaginal de 3 meses de evolución, se efectuó biopsia dirigida, (no reporte) especuloscopia se aprecia tumor de 4cm diámetro mayor. Posteriormente se sometió a HTA Piver III, en donde el reporte de histopatología fue carcinoma neuroendocrino de células grandes, con

tamaño quirúrgico del tumor de 7cm limite vaginal negativo, con invasión estromal de más del 50% invasión linfovascular positiva, con linfadenectomia pélvica y retroperitoneal con reporte de hiperplasia linforeticular, se envió al servicio de radioterapia, donde recibe 50 Gy en 25 sesiones, con tres ciclos de braquiterapia, la paciente fallece 6 meses después por persistencia de la enfermedad.

Caso No 11.- Se trata de paciente femenino de 50 años de edad, la cual fue enviada por presentar antecedente de hallazgo en PAP con alteración de Carcinoma epidermoide de células grandes, así hemorragia uterina anormal de 2 meses de evolución acompañada de descarga vaginal de 3 meses, a la especuloscopia se observa tumor de 4x3x3cm, asignándose etapa clínica IB1 a III B. La paciente es sometida a procedimiento quirúrgico HTA Piver III, con reporte final de histopatología que reporta adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina, tamaño del tumor de 3.5x3cm, con invasión estromal de mas del 50%, invasión linfovascular positiva, realizándose mapeo linfático, linfadenectomia pélvica retroperitoneal con reporte de linfadenectomia derecha metástasis de carcinoma con invasión capsular, linfadenectomia pélvica izquierda sin metástasis, hiperplasia mixta, y retroperitoneal con hiperplasia mixta, se envió al servicio de radioterapia donde se le administraron 50Gy en 25 sesiones , 3 sesiones de braquiterapia. Etapa final IIIB. La paciente fallece a los 4 meses de haber finalizado la radioterapia por persistencia de la enfermedad a órganos fuera de la pelvis verdadera, hígado y colon.

CASO No 12.- Se trata de paciente femenino de 30 años de edad la cual acude a nuestra unidad con el diagnóstico de embarazo de 37 semanas de gestación, primigesta,

Con sangrado transvaginal esporádico de 2 semanas de evolución, con mal control prenatal, a la especuloscopia la paciente presentaba un tumor exocervical de 4x4x3 cm de diámetro mayor, el cual fue biopsiado reportando adenocarcinoma de cérvix uterino, presentaba ambos parametrios comprometidos por actividad tumoral, clínicamente se etapifica como etapa IIB, a la paciente se le sometió a cesárea tipo Kerr, y se envía a tratamiento con radioterapia recibiendo 25 sesiones en un total de 50 Gy en 25 sesiones y braquiterapia 3 ciclos. La paciente fallece a los tres meses de terminar el tratamiento con radiación por mala respuesta a la radioterapia.

DISCUSION

Desde su identificación en 1972 por Albores – Saavedra y colaboradores, el carcinoma neuroendocrino de cérvix representa una entidad infrecuente y agresiva. En este estudio se corrobora que el índice de presentación es predominantemente para la histología de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, y que presenta un desenlace fatal a en corto tiempo, con índices altos de persistencia y recurrencia.

La importancia que reviste este tipo de tumores con diferenciación neuroendocrina está dada por su particular agresividad, llevando a un alto índice de mortalidad a pesar de los tratamientos instituidos. En este estudio al igual que las series consultadas se reflejo que el índice de mortalidad es elevado con una sobrevida no mayor de 24-36 meses, siendo este menor acorde a la etapa en que se logra su detección siendo de tan solo de 3-6 meses para los estadios IV. De acuerdo a las diferentes series consultadas la mayoría de los casos se diagnostican en estadios precoces, nuestra serie fue de 66% para estadio I y II, el 82% de estos casos presentan posteriormente una recidiva o progresión, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años para estas pacientes que van desde 20% a 32% El estudio de Van Ngell al igual que el efectuado en esta unidad corroboró la naturaleza agresiva y el pobre pronóstico de la enfermedad, encontrando que el 47% de los pacientes con estadio temprano, presentaban recurrencia de la enfermedad, con un tiempo promedio de 19.9 meses En nuestro estudio la sobrevida mayor de 5 años solo fue favorable en 2 pacientes con estadio I que corresponden al 17%, la cuales llevan aproximadamente 5 años sin datos de recurrencia de actividad tumoral

El estadio del tumor ha sido reconocido como un determinante importante en pacientes con cáncer cervicouterino, la división del estadio IB subdividido en estadio IBI y IB2, basados en el tamaño del tumor estratifica el pronóstico con respecto a la sobrevida y control pélvico. Dentro de los estadios II y III la diferenciación entre unilateral o bilateral daño parametrial aumenta el riesgo de afección de las paredes pélvicas, en este tipo de pacientes las tasas de sobrevida son muy pobres, como se corrobora en nuestro estudio solo existió sobrevida en 2 de estas pacientes ambas en estadio I, no hubo sobrevida mayor de 36 meses en estadios II o mayores.

En nuestro estudio la invasión al espacio linfovascular, la invasión estromal profunda 10 mm o más del 70 por ciento de invasión y la evidencia de afectación parametrial microscópica se correlacionan fuertemente con la afección linfática y la mayor recurrencia, mientras que la presencia de una fuerte respuesta inflamatoria en el estroma cervical predice un buen pronóstico.

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 multidisciplinario. 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 linfovascular y, sobre todo, ganglionar. Únicamente en estos casos tan seleccionados parece conseguirse supervivencias a largo plazo.

Dado el comportamiento biológico agresivo de los tumores neuroendocrinos, con una alta tendencia a recidivar y metastatizar vía hematogena, hechos que les confieren un mal pronóstico a los mismos, existen algunos autores que preconizan la administración de quimioterapia adyuvante en estos casos, con diferentes regímenes terapéuticos similares a los utilizados en los casos de carcinoma de células pequeñas del pulmón. Vale hacer mención que el tratamiento instaurado en nuestras pacientes consistió en procedimiento quirúrgico radical solo o combinado con radioterapia, ninguna de nuestras pacientes recibió quimioterapia. Por lo que se debe tomar en consideración el instaurar la quimioterapia como otro método alternativo en el tratamiento del carcinoma neuroendocrino. Sin embargo dado la escasa incidencia con la que se cuenta de este tipo de tumores no se puede efectuar otros tipos de estudios aleatorizados para su mejor interpretación diagnóstica.

La capacidad que presenta el utilizar la quimioterapia y la radioterapia en este tipo de histologías tiene una pobre respuesta, aunque dentro del protocolo de estudio solo se efectuó radioterapia, no se observo mayor beneficio en estas situaciones lo conveniente es tener un diagnóstico temprano y promover en los primeros niveles de atención

que el uso del Papanicolaou es primordial, sobre todo en aquellas mujeres que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años de edad y el riesgo de infección del virus del papiloma humano. Se hace una correlación que efectivamente el carcinoma neuroendocrino de cérvix uterino tiene un porcentaje de presentación muy bajo pero con un índice de comportamiento sumamente agresivo.

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, en nuestra serie de casos la mortalidad fue del 83% con una recurrencia regional en el 43% de los casos. Por lo que es valorable el considerar los regímenes quimioterápicos propuestos y utilizados también en tumores localizados a nivel del pulmón de tipo neuroendocrino, 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.

La mayoría de los trabajos de quimioterapia de combinación para el carcinoma de cérvix han descrito ensayos fase II no controlados de combinaciones de drogas que han incluido al menos algún agente con actividad conocida. La mayoría de los estudios han sido pequeños con tasas de respuesta oscilando entre 10 y 100 por ciento. En general, los datos de estos en fase II no aportan evidencia firme de que alguna de estas combinaciones estudiadas sea superior a la monoterapia en pacientes con cáncer cervical diseminado o recurrente. Sin embargo, las combinaciones basadas en ifosfamida y cisplatino y las basadas en 5-flourouracilo y cisplatino han demostrado un interés significativo y requieren una discusión posterior.

En nuestra experiencia clínica se concluye la baja supervivencia del carcinoma neuroendocrino, con un alto índice de persistencia y recurrencia siendo necesario estudios aleatorizados, los cuales debido a su baja incidencia de presentación es difícil poder llevarlos a cabo, en nuestras pacientes en ninguna se instauró tratamiento con quimioterapia, por lo que dada la información con que se cuenta debería ser instaurada en las pacientes ya que existe una pobre respuesta a cirugía radical y radioterapia, pudiéndose utilizar o comparar los tratamientos establecidos para otros tipos de carcinoma neuroendocrinos, como puede ser el de pulmón. Este tipo de tumor representa un gran desafío dentro de la ciencia médica, y dada su baja incidencia dificulta de manera extrema el establecimiento de terapéuticas estandarizadas, lo que nos obliga a individualizar la toma de decisiones en cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Alvarado Cabrero I, Medel Teodoro, Reyna Amaya H, et al. Mujer de 66 años de edad con insuficiencia respiratoria aguda, síndrome urémico, dolor abdominal y diarrea. *Gac Méd Méx*, vol 138 No 1, 2002. Pp 77-81
- 2.-Viswanathan N, Akila. et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecologic Oncology* 93, 2004. Pp 27-33.
- 3.-Delalogue S, Pautier P. et al. Neuroendocrine Small Cell carcinoma of the uterine Cervix: What Disease? What Treatment? Report of Ten Cases and Review of the Literature. *Clinical Oncology*. 12, 2000. Pp 357-362.
- 4.-Weed C John, et al. Small Cell Undifferentiated (Neuroendocrine) Carcinoma of the Uterine Cervix. *J Am Coll Surg*. Vol 197, No 1, July 2003. Pp 44-51.
- 5.-McCusker Margaret E, et al. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology* 88, 2003. Pp 233-339.
- 6.-Bermúdez Adriana, et al. Neuroendocrine Cervical Carcinoma: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Gynecologic Oncology* 82, 2001. Pp 32-39.
- 7.-Krivak C. Thomas, et al. Large Cell Neuroendocrine Cervical Carcinoma: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology* 82, 2001. Pp 187-194.
- 8.-Boruta M, David. et al. Multimodality Therapy in Early-Stage Neuroendocrine Carcinoma of the uterine Cervix. *Gynecologic Oncology* 81, 2001. Pp 82-87.

- 9.-Ohwada Michitaka, et al. Neuroendocrine Small Cell Carcinoma of the uterine cervix Showing Polypoid Growth and Complicated by Pregnancy. *Gynecologic Oncology* 81. 2001. Pp 117-119.
- 10.-Albores-Saavedra Jorge, et al. Terminology of Endocrine Tumors of the Uterine Cervix. Results of a Workshop Sponsored by the College of American Pathologist and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med*, vol 121, 1997. Pp 34-38.
- 11.-Sevin Uwe Bernd, et al. Efficacy of Radical Hysterectomy as Treatment for Patients with Small Cell Carcinoma of the Cervix. American Cancer Society. 1996. Pp 1489-1483.
- 12.-Abeler M. Vera. Small Cell Carcinoma of the Cervix. A clinicopathologic Study of 26 Patients. *Cancer*, vol 73, No 3, 1994. Pp 672-677.
- 13.-Katherine A, et al. Adjuvant Therapy for Neuroendocrine Small Cell Carcinoma of the Cervix: Review of the Literature. *Gynecologic Oncology*, 43, 1991. Pp 167-172.