

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DISIVIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**CARCINOMA NEUROENDOCRINO CERVICOUTERINO EN PACIENTES  
MEXICANAS CON ESTADIOS CLÍNICOS IB1 A IVB.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA: DRA. LUCÍA EDITH FLORES GARCÍA**

**TUTOR DE TESIS: DRA. LUCELY DEL CARMEN CETINA PÉREZ**

**CO-TUTOR: DR. DAN GREEN RENNER**

**México D.F. 2011**



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.

---

**Dra. Lucely del Carmen Cetina Pérez**  
**Tutor de Tesis**  
**Oncología Médica**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dr. Dan Green Renner**  
**Co-Tutor de Tesis**  
**Profesor Titular del Curso de Especialización en Oncología Médica**  
**Fundación Clínica Médica Sur**

---

**Dr. Octavio González Chon**  
**Director Académico**  
**Fundación Clínica Médica Sur**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DE LA TESIS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS	17
ANEXOS	19

## **Carcinoma neuroendocrino cervicouterino en pacientes mexicanas con estadios clínicos IB1 a IVB.**

### **Antecedentes**

Los carcinomas neuroendocrinos del cérvix (CNEC) es poco frecuente , su incidencia varía entre 5 y 10%; y aunque la descripción y análisis de sus características clinicopatológicas no han sido sencillos, se ha atribuido un comportamiento agresivo con pobre pronóstico, así como marcada tendencia a su diseminación sistémica. [1,2] La proporción de pacientes diagnosticadas con CNEC en estadios IV por FIGO y con mayor compromiso ganglionar se ha reportado mayor en comparación con las afectadas por su contraparte escamosa. [1]

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas y los carcinomas neuroendocrinos de células grandes (SCNEC y LCNEC respectivamente, por sus siglas en inglés) representan la mayoría de estas neoplasias. Esta clasificación que también incluye al carcinoide atípico y carcinoide típico, fue propuesta en 1997 (cuadro 1) con intención de definir la terminología y orientar el manejo específico dependiendo del correcto diagnóstico histológico. [3]

<b>Cuadro 1. Categorías de tumores neuroendocrinos del cuello uterino (Albores-Saavedra et al)</b>	
Tumor Carcinoide Típico (Clásico)	Arquitectura con patrón trabecular, nodular, o con formación de cordones. Las células neoplásicas son redondas, pequeñas y uniformes, con cromatina fina y granular. Muy rara vez se observan figuras mitóticas. La mayoría son argirofílicos y muestran positividad para marcadores neuroendocrinos.
Tumor Carcinoide Atípico	Hiper celularidad, atipia, actividad mitótica incrementada, así como focos de necrosis son algunas características. Mismos patrones de crecimiento. La mayoría son argentafines y muestran positividad para tinciones de cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuroespecífica.
Carcinoma Neuroendocrino Células Grandes (LCNEC)	Pobrementemente diferenciado con alto grado de malignidad. Patrón de crecimiento organoide, trabecular o con formación de cordones. Las células neoplásicas son grandes con abundante citoplasma, núcleo

	vesicular y nucleolo prominente. LCNEC es usualmente argirofilico y muestra positividad para cromogranina y sinaptofisina.
Carcinoma Neuroendocrino de Células Pequeñas (SCNEC), Carcinoma de células aviformes	Las células neoplásicas son pequeñas y redondas, o fusiformes con escaso citoplasma y núcleo hiper cromático, cromatina granular y ausencia de nucleolo. Se observan numerosas figuras mitóticas y extensa necrosis. Patrones de crecimiento difuso, en nidos o en cordones. Aproximadamente 60% no muestran reactividad para cromogranina o sinaptofisina, y 30% de los casos tiñen para enolasa neuroespecifica.

La literatura concerniente a esta neoplasia se basa en registros de datos donde ya se ha estandarizado la terminología para definir diferencias entre carcinomas neuroendocrinos y escamosos. Los datos han sido en su mayoría basados en reportes de casos, obteniéndose la población mayor del registro SEER de 11 estados de Norteamérica en los últimos 37 años, donde se describe la incidencia, demografía y curso clínico de 239 mujeres estadounidenses.[1]

Al diagnóstico puede ser complicado diferenciar de otras neoplasias y confirmar el origen cervical. Además de su morfología específica, otras características ultraestructurales e inmunohistoquímicas de estos tumores han sido descritas. Los carcinomas neuroendocrinos cervicouterinos se han asociado a anomalías moleculares encontradas en su contraparte de carcinoma escamoso, tal es el caso de pérdida de heterocigidad en regiones cromosómicas 4p, 6q, y deleciones en 3p; así como a las vistas en carcinomas neuroendocrinos de pulmón incluyendo alteraciones de TP53 y pRB, y pérdida alélica de 9p21. [4]

La expresión de marcadores neuroendocrinos clásicos puede ser focal o incluso negativa, sobretodo en casos de SCNEC o cuando el espécimen de biopsia es limitado, por lo que se

ha tratado de dilucidar más ampliamente el inmunofenotipo de estas neoplasias, encontrándose diversos resultados a considerar. McClugage et al documentaron 71% de positividad para expresión nuclear de TTF1 en SCNEC y LCNEC, entre otros marcadores como AE1/3, cromogranina, sinaptofisina, CD56, CK7. [2] Con la finalidad de hallar un blanco molecular que pueda incluir tratamientos dirigidos en el manejo de estos tumores, dos estudios han arrojado información interesante al continuar explorando el panel inmunohistoquímico. [5,6]

Tangjitgamol et al. reportó en una serie de 24 pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de cérvix el perfil inmunohistoquímico y su relación con el pronóstico. Una tercera parte expresó EGFR, más del 40% HER-2/neu, y sólo un tumor expresó receptor de estrógenos (RE) y dos expresaron receptores de progesterona (RP). No se reportaron diferencias significativas en la expresión de estos factores entre SCNEC y LCNEC, o entre tumores estadio I y en estadios II-III. La expresión de HER-2/neu se asoció significativamente con el pronóstico: la ausencia de su expresión fue vista en los tumores de los pacientes con la más corta supervivencia (14.2 meses en comparación con 33.1 meses [p=0.03] para los pacientes con tumores HER-2/neu positivo). [5]

Más recientemente, el trabajo de Sukpan et al. destaca la expresión de survivina, molécula reguladora de apoptosis y ciclo celular que parece representar un potencial blanco terapéutico, y orienta a contemplarlo como posible indicador pronóstico en estadios tempranos como han observado algunos autores en los tumores escamosos. En esta serie de 100 pacientes, se detectó expresión de survivina en 27% de los casos, CD117 en 12% y HER-2/neu sólo en 2%. Las pacientes con positividad para survivina resultaron

significativamente más jóvenes que las que no expresaron dicho marcador ( $p=0.03$ ); y analizando por subgrupos, en estadios tempranos sin afección ganglionar sólo la expresión de survivina tuvo una asociación significativa con disminución de la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0.04$ ). Otros factores asociados a recurrencia fueron la invasión linfovascular, profundidad de invasión y afección ganglionar; en este estudio no se encontró impacto de la expresión de HER-2/neu ni CD117.

De forma similar a su contraparte escamosa, las neoplasias neuroendocrinas del cérvix se han asociado a la presencia de virus del papiloma humano (VPH) subtipos 16 y 18 en gran proporción de los casos, encontrándose en una serie mayor asociación con el VPH serotipo 18. [4,7,8]

Se presenta frecuentemente a edades más tempranas, sobretodo la variedad de SCNEC con mayor agresividad debido a su capacidad de metastasis hematógenas y linfáticas. Se ha encontrado que hasta 40-60% de las pacientes en estadios tempranos presentará compromiso ganglionar y metástasis a distancia. Las recurrencias usualmente ocurren en hígado, pulmón, hueso, cerebro o ganglios incluso dentro del primer año de diagnóstico; y de forma anecdótica se han reportado metástasis en mama y páncreas. [9,10]

En cuanto a manifestaciones por la estirpe histológica, se han encontrado niveles elevados de prolactina, somatostatina y glucagon sin traducción clínica, y raramente síndromes paraneoplásicos: secreción inapropiada de ADH e hipercalcemia en estadio avanzado.[10]

Se ha identificado factores pronósticos en pacientes con SCNEC que se asocian a más corta supervivencia como invasión linfovascular, afección ganglionar, tamaño del tumor primario mayor a 4 cm, estadio avanzado y tabaquismo. [9,11]

El tratamiento del CNEC no ha sido estandarizado, la evidencia se limita a algunas series y reportes de casos, con mayor experiencia con histología de SCNEC y LCNEC. En estadios tempranos el pilar de tratamiento sigue siendo la cirugía radical. La radioterapia con o sin quimioterapia se ha reservado como adyuvancia para estadios tempranos con factores de riesgo o en etapas más avanzadas como tratamiento definitivo [12]. La quimioterapia para SCNEC se basa en los regímenes empleados para carcinoma neuroendocrino de pulmón, y el manejo del LCNEC generalmente sigue el esquema de SCNEC. [13]

## **PLANTEAMIENTO DE LA TESIS**

Existe poca evidencia mundial acerca del CNEC y hasta el momento nula información de su comportamiento clínico y biológico en población latinoamericana. El objetivo de este trabajo es describir las características demográficas, clínicas, e histopatológicas de esta neoplasia poco común en población mexicana y analizar su manejo basado en terapia multimodal según la presentación clínica al diagnóstico.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo los datos de 33 mujeres tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1991 al 2010 que tuvieran diagnóstico histopatológico de cáncer cervicouterino neuroendocrino, tratadas en la institución y que tuvieran seguimiento acerca de su tratamiento y evolución. Se excluyeron a los pacientes

que presentaban expediente incompleto. El estudio fue aprobado por el comité científico de la institución.

Se determinó la presencia de las siguientes variables: edad al diagnóstico, subtipo de carcinoma neuroendocrino; tiempo de evolución; síntoma inicial; tamaño del tumor en cérvix, estadio al diagnóstico, sitio y número de sitios de metástasis, Karnofsky y ECOG al diagnóstico, e índice de masa corporal. Se categorizaron a las pacientes en 3 grupos de acuerdo a estadio de la enfermedad: grupo I incluyó pacientes con enfermedad temprana (estadios FIGO IB1 y IB2), en el grupo II se incluyeron pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadios FIGO IIA - IVA) y el grupo III correspondió a enfermedad metastásica a distancia (FIGO IVB). Se analizó el tratamiento según modalidades, refiriéndose a las mismas como cirugía (QX) histerectomía radical tipo III con o sin linfadenectomía pélvica bilateral con o sin disección paraaórtica (HTAR TIPO III+/- LPB+/- DRP), radioterapia externa (RT externa) y quimiorradioterapia concomitante (QT-RT concomitante), braquiterapia (Bt) de alta y de baja tasa (HDR y LDR, respectivamente), y quimioterapia (Neoadyuvante o paliativa). Se analizó la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad en meses.

El tratamiento propuesto para las pacientes en el grupo I o estadios clínicos tempranos incluyó QT neoadyuvante seguido de QX y en caso de no ser posible QX, seguida de QTRT concomitante (QT-QX-QTRT concomitante y Bt); y tratamiento con QT adyuvante únicamente en aquellos casos donde las pacientes fueron tratadas inicialmente con la cirugía (QX-QT).

Para las pacientes con enfermedad localmente avanzadas o grupo II, se propuso QT neoadyuvante seguida de QX y en caso de no ser posible QX, seguida de QTRT concomitante y Bt; y al finalizar el tratamiento, evaluación para el tratamiento quirúrgico.

Es decir, (QT-QX dependiendo de la respuesta seguido de QTRT concomitante y Bt, y QX).

En las pacientes con etapa clínica IV-B ó grupo III se propuso quimioterapia paliativa seguido de QTRT y Bt paliativa.

Se solicitaron bloques de parafina del tejido de las 33 pacientes para realización de análisis de microarreglos, los resultados serán publicados posteriormente.

## ANALISIS ESTADISTICO

Para la descripción de las características de los pacientes se utilizó estadística descriptiva y analítica. Todos los eventos se calcularon desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del evento. La supervivencia global y libre de progresión fueron calculados utilizando el método de Kaplan y Meier. El análisis fue realizado con el programa estadístico STATA 7.

## RESULTADOS

### **Características generales de la población**

Se incluyeron 33 mujeres diagnosticadas entre los años 1991 y 2010 con cáncer cervicouterino neuroendocrino. La edad promedio al diagnóstico fue de 50 años (rango entre 33-83). La media de tamaño del tumor primario fue de 4.9 cm  $\pm$ 1.7. Los tipos histológicos fueron 59.4% carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, y 40.6% carcinoma neuroendocrino de células grandes, no se reportaron carcinoides típico o atípico, y 33.3% presentó otro componente, incluyendo carcinoma epidermoide y adenocarcinoma.

La clasificación FIGO al diagnóstico se determinó como IB1 15% (n=5), IB2 3% (n=1), IIA 18.2% (n=6)%, IIB 27.3% (n=9), IIIA 6% (n=2), IVB 27.3% (n=9), y una no

clasificable por haber sido operada fuera del Instituto (presumiblemente IB1). En el grupo de pacientes con enfermedad avanzada, el promedio de número de sitios de metástasis al diagnóstico fue 2. Los sitios de metástasis encontrados el diagnóstico fueron pulmón 55.5%, hígado 22%, ganglios mediastinales 11%, y ganglios inguinales 11%. El 79.3% se presentó como sangrado transvaginal anormal, 6.9% como anomalías menstruales, 6.9% en citología de rutina, y 6.9% con otro síntoma (edema miembro pélvico y colporeo). El estado de desempeño de las pacientes según ECOG fue de 0 en 63.6%, de 1 en 30.3% y de 2 en 6%. (Tabla 1)

### **Tratamiento**

Las características generales del tratamiento se pueden observar en la tabla 2. Según el estadio de las pacientes, se obtuvieron 3 categorías analizándose su tratamiento en cada una de ellas. Las pacientes con estadios IB1 y IB2 se incluyeron en el grupo I (n=7), de las cuales 6 pacientes recibieron manejo multimodal (2 con 2 modalidades y 4 con las 3 modalidades). Una paciente sólo recibió quimioterapia debido a progresión de la enfermedad durante el tratamiento. En este grupo el tipo de cirugía se distribuyó de la siguiente manera: 2 histerectomía radical, 2 histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral y muestreo paraaórtico, 1 linfadenectomía pélvica bilateral y 1 operada fuera de la institución.

El promedio de dosis total de radioterapia externa fue de 5024 cGy  $\pm$ 21.9 administrados en 27 sesiones (rango de 25 a 28) de 200 cGy por fracción, con un promedio de 5.5 ciclos de quimioterapia concurrente. La concomitancia fue con cisplatino y los esquemas de quimioterapia administrado como inducción o en adyuvancia fue de paclitaxel y carboplatino y EP (etopósido con cisplatino).

El periodo libre de enfermedad en este grupo fue de 50.3 meses (rango de 2.4 a 181 meses), y la media de supervivencia global fue de 68.5 meses (Figura 1).

En el grupo II: 15 pacientes recibieron manejo multimodal, 12 de ellas con las tres modalidades y 3 con dos modalidades. De estas últimas, no se completó el tratamiento por progresión en un caso y por comorbilidades en los otros dos casos. Dos pacientes dentro de este grupo recibieron únicamente una modalidad de tratamiento debido a progresión.

En este grupo el tipo de cirugía se distribuyó de la siguiente manera: 2 histerectomía radical, 3 histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica, y 7 linfadenectomía pélvica bilateral.

El promedio de dosis total de radioterapia externa fue de 4920 cGy  $\pm$ 183.3 administrados en 25 sesiones (rango de 23 a 28) de 200 cGy por fracción, con un promedio de 4 ciclos de quimioterapia concurrente. Igualmente la concomitancia fue con cisplatino y los esquemas de quimioterapia administrados como inducción o en adyuvancia fue de EP y paclitaxel con carboplatino.

El periodo libre de enfermedad en este grupo fue de 23.1 meses (rango de 0-148.8 meses) y la media de supervivencia global fue de 46.3 meses. (Figura 1)

En el tercer grupo se otorgó tratamiento con 2 modalidades (quimioterapia y radioterapia con concomitancia) a 8 pacientes, y una recibió tratamiento únicamente con la modalidad de quimioterapia por progresión y falla hepática. En este grupo el promedio de dosis total de radioterapia externa fue de 4952 cGy  $\pm$ 184 administrados en 26 sesiones (rango de 25 a 28) de 200 cGy por fracción, con un promedio de 4 ciclos de quimioterapia concurrente. Siete pacientes recibieron cisplatino en concomitancia y una gemcitabina. El esquema de

quimioterapia administrado como inducción o como paliación fue de paclitaxel y carboplatino.

El periodo libre de progresión observado en el grupo 3 fue de 3.5 meses (rango de 0-13.5 meses) y la mediana de supervivencia global fue de 17.2 meses (Figura 1).

### **Recurrencias**

Dentro del grupo I ó pacientes con enfermedad temprana al diagnóstico, 3 de 7 pacientes presentaron recurrencia: una a mediastino, otra a pulmón e hígado y otra a sistema nervioso central (SNC), hígado, páncreas y retroperitoneo. Dentro del grupo 2, pacientes con enfermedad localmente avanzada, se observaron 7 recurrencias: 4 fueron a pelvis, una a hígado y retroperitoneo, una a SNC y una sólo a retroperitoneo. Y en el grupo 3 se observó progresión a hígado, pulmón, SNC y hueso en una paciente, otra progresó a SNC y tejido subcutáneo, otra presentó progresión en páncreas, glándulas suprarrenales y peritoneo, otra paciente progresó a órbita y otra progresó en hígado y pelvis.

El tratamiento mayormente utilizado a la progresión consistió en quimioterapia sistémica con esquemas PVC, CAV, PE, paclitaxel con carboplatino y en monodroga vinorelbina y etopósido; así como radioterapia paliativa en casos de afección a SNC.

### **DISCUSIÓN**

El CNEC representa del 5 al 10% de todas las neoplasias de cérvix. Dentro de la variedad neuroendocrina, el subtipo de células pequeñas es el más incidente (1 a 3% de los carcinomas de cervicouterinos) y conlleva la peor supervivencia según lo observado en algunas series, con presentación a edades más tempranas y mayor capacidad de metastasis

ganglionares y a distancia a pesar de tratamiento agresivo, incluso dentro del primer año del diagnóstico. [14,11]

Como antes de mencionó, esta neoplasia comparte características biológicas y clínicas tanto de carcinoma escamoso cervical (papel del VPH, invasión local) como de carcinoma neuroendocrino de pulmón (diseminación temprana, pérdida de heterocigidad en varios locus). El diagnóstico requiere la presencia de células pequeñas redondas o fusiformes con escaso citoplasma, cromatina fina granular en un núcleo hipercromático carente de nucleolo o con un nucleolo incipiente, así como la confirmación de diferenciación neuroendocrina con la presencia de gránulos argirofílicos neurosecretorios, o positividad a la inmunohistoquímica para sinaptofisina, cromogranina, enolasa neuroespecífica o CD56, aunque los primeros marcadores pueden estar ausentes hasta en 20-70% de los casos. [14,15] Se han reportado resultados favorables en pequeñas series con uso de citología convencional y de base líquida para el diagnóstico aunado a la inmunohistoquímica. [16]

La neoplasia puede encontrarse en forma pura, o en combinación con áreas de adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso o de tumor maligno mixto mülleriano hasta en 30% de los casos sin existir una correlación significativa con el pronóstico. [8,10,17-19]

El diagnóstico de LCNEC se basa en el reconocimiento morfológico con presencia de células grandes con prominente núcleo vesicular y nucleolo, más de 10 figuras mitóticas por campo de alto poder y necrosis variable. Los marcadores que pueden demostrar positividad en la inmunohistoquímica son cromogranina, sinaptofisina y CD56. Los LCNEC al igual que SCNEC conllevan peor pronóstico que la contraparte escamosa, independientemente del tratamiento quirúrgico o con radioterapia en estadios tempranos,

sin embargo se ha reportado beneficio en la supervivencia con la adición de quimioterapia basada en platino, apoyando el uso de tratamiento multimodal en CNEC. [20]

En estadios tempranos a pesar del tratamiento quirúrgico la recurrencia a distancia alcanza hasta un 43% con alta mortalidad. [21] Se ha reportado mortalidad de hasta 85% a los 30 meses en una serie, al menos la mitad de estas pacientes presentaron invasión linfovascular y metástasis ocultas a ganglios linfáticos regionales. [22]

Esta tendencia para la diseminación local y a distancia de forma temprana refleja la necesidad de un manejo agresivo incluyendo modalidad de tratamiento sistémico, sin embargo debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible desarrollar estudios clínicos controlados.

Boruta et al [21] analizaron una serie de 34 pacientes con CNEC, 11 de ellas en estadios tempranos que fueron tratadas con manejo multimodal. El uso de quimioterapia adyuvante otorgó beneficio en supervivencia ( $p < 0.01$ ) independientemente de la presencia de afección ganglionar y del esquema empleado (VAC, vincristina, adriamicina, ciclofosfamida, o PE, cisplatino con etopósido). La adición de radioterapia en adyuvancia no proporcionó beneficio. La presencia de metástasis ganglionares fue considerada como factor pronóstico adverso.

En la serie reportada por Lee et al [19] con pacientes en estadios IB a IIA se vislumbra el manejo multimodal considerando a la cirugía radical como una constante, sin embargo sólo la adyuvancia con quimioterapia o quimiorradioterapia resultó favorable con una tendencia estadística para beneficio en supervivencia. Cabe mencionar que los esquemas de quimioterapia fueron heterogéneos (incluyendo etopósido, cisplatino, carboplatino, ifosfamida, paclitaxel, bleomicina, vinblastina y 5-fluorouracilo); y la secuencia y número

de modalidades del tratamiento también fue variable. El estadio FIGO fue considerado factor pronóstico.

La administración de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con enfermedad localizada se asoció a respuestas favorable en una serie pequeña donde se ofrece manejo multimodal a pacientes con SCNEC. Se obtuvo un porcentaje de tasa de respuesta de 50-79% para la quimioterapia neoadyuvante a base de VAC y EP alternado, sin embargo el periodo libre de enfermedad no rebasó los 56 meses. [23]

En cuanto a enfermedad avanzada, se ha incluido el uso de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en esquemas útiles para el carcinoma neuroendocrino de pulmón, se han reportado resultados favorables con Paclitaxel y Carboplatino, así como con PE (cisplatino y etopósido). [10,13]

El presente estudio concuerda con lo reportado en la literatura en cuanto a mayor incidencia de la variedad SCNEC; el porcentaje de otro componente además de la estirpe neuroendocrina; el síntoma inicial al diagnóstico más frecuente consistente en sangrado transvaginal; el corto periodo libre de enfermedad; tendencia a desarrollar metástasis a distancia tempranas, y el pobre pronóstico a pesar de manejo multimodal. La edad al diagnóstico se reportó discretamente mayor a lo publicado en algunas series. [10] Debido a la rareza de la entidad, el manejo no se encuentra estandarizado y a lo largo del tiempo se han realizado algunas modificaciones en cuanto a esquema y secuencia del tratamiento, sin embargo en base a lo observado en este análisis y con lo reportado a nivel internacional [11,24] se están unificando criterios para abordar de forma multimodal a las pacientes en enfermedad temprana y localmente avanzada. Este abordaje debe incluir las tres modalidades de tratamiento, y en estadios avanzados recalcar la importancia de quimioterapia sistémica aunada al control del tumor primario.

En comparación con otras series [18, 9], el manejo del Instituto se inclinó por administrar tres modalidades de tratamiento enfatizado el control local posterior a un manejo sistémico de inducción en estadios tempranos y localmente avanzados, y los resultados son favorables en periodo libre de enfermedad y supervivencia global, alcanzandose una mediana de 68 meses y 46 meses respectivamente, superando lo reportado en trabajos con similar o mayor número de pacientes [9,15,18,20]. Cabe mencionar que incluso en global, la mediana de supervivencia también se encontró por encima de lo esperado siendo de 43.14 meses con un rango entre 6 y 239 meses, lo que se puede considerar a favor del manejo multimodal establecido en la institución.

## **CONCLUSIÓN**

Esta enfermedad representa un reto diagnóstico que requiere experiencia en identificación de la morfología característica y apoyo de inmunohistoquímica en algunos casos; e igualmente un reto terapéutico debido a la escasez de información y dificultad para realización de estudios prospectivos comparativos; sin embargo, con lo observado en este trabajo y algunas series de casos, el tratamiento multimodal que incluye manejo locorregional y sistémico representa una opción prometedora en este grupo de pacientes tomando en cosideración la mayor agresividad de la entidad. La aplicación de terapias moleculares en esta variedad de neoplasias aún es prematura ya que la baja incidencia y el poco concocimiento de su biología no la han hecho un realidad; en este punto, la propuesta de analizar el perfil genético de estos tumores se encuentra en desarrollo y se informará en un reporte subsecuente por el autor de este trabajo y colaboradores.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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(3):333-9
2. McCluggage WG, Kennedy K, Busam KJ. An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol* 2010;34(4):525-32.
3. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks B, Henson DE, 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* 1997;121:34-9.
4. Wistuba II, Thomas B, Behrens C, Onuki N, Lindberg G, et al. Molecular abnormalities associated with endocrine tumors of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1):3-9
5. Tangjitgamol S, Ramirez P.T., Sun C.C., Deavers M.T. Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:646–656.
6. Sukpan K, Settakorn J., Khunamornpong S., Cheewakriangkrai C., Srisomboon J., Siriaunkgul S. Expression of Survivin, CD117, and C-erbB-2 in Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 00-00.
7. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: a human papillomavirus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol* 1991;15:28–32.
8. Wang KL, Yang YC, Wang TY, Chen JR, Chen TC, Chen HS, Su TH, Wang KG. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic retrospective study of 31 cases with prognostic implications. *J Chemother* 2006;18(2): 209-16.
9. Shin Wha Lee, Joo-Hyun Nam, Dae-Yeon Kim, Jong-Hyeok Kim, et al. Unfavorable Prognosis of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix A Retrospective Matched Case-Control Study. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 411Y416
10. Delalogue S, Pautier P, Kerbrat P, Castaigne D, Haie-Meder C, Duvillard P, Guivarch C, Goupil A, Borel C, Lhommé C. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix: What disease? What treatment? Report of ten cases and review of the literature. *Clin Oncol* 2000;12:357-62
11. Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 2003;97:568– 74
12. Sevin BO, Method MW, Nadji M, Lu Y, Averette HA. Efficacy of Radical Hysterectomy as treatment for small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996; 77:1489-93.
13. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Choomchuay N, Leelahakorn S, Thawaramara T, Pataradool K, Suekwatana P. Paclitaxel and carboplatin for large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33 (2): 218–224

14. Mannion C, Park W-S, Man YG, Zhuang Z, Albores-Saavedra J, Tavassoli FA. Endocrine tumors of the cervix: morphologic assessment, expression of human papillomavirus, and evaluation for loss of heterozygosity on 1p, 3p, 11q, and 17p. *Cancer* 1998;83: 1391–1400
15. Akila N, Viswanathan, Michael T, Deavers, Anuja Jhingran, Pedro T. Ramirez, Charles Levenback, Patricia J. Eifel. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 27–33
16. Giorgadze T, Kanhere, Pang C, Ganote C, Miller LE, Tabaczka P, Brown E, Husain M. Small Cell Carcinoma of the Cervix in Liquid-Based Pap Test: Utilization of Split-Sample Immunocytochemical and Molecular Analysis. *Diagn Cytopathol* 2010 Published online
17. Albores-Saavedra J, Martinez-Benitez B, Luevano E. Small Cell Carcinomas and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas of the Endometrium and Cervix: Polypoid Tumors and Those Arising in Polyps May Have a Favorable Prognosis *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:333–339
18. 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.e1-6
19. Lee JM, Lee KB, Nam JH, Ryu SY, Bae DS, Park JT, Kim SC, Cha SD, Kim KR, Song SY, Kang SB. Prognostic factors in FIGO stage IB–IIA small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of a multi-center retrospective Korean study. *Ann Oncol* 2008; 19: 321–326
20. Embry JR, et al, Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy, *Gynecol Oncol* (2010), doi:10.1016/j.ygyno.2010.11.007
21. Boruta DM, Schorge JO, Duska LA, Crum C, Castrillon DH, Sheets E. Multimodality Therapy in Early-Stage Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecol Oncol* 2001; 81, 82–87
22. Sheets EE, Berman ML, Hrontas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:10–4
23. Chang TC, Hsueh S, Lai CH, Tseng CJ, Lee KF, Huang KG, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in early-stage small cell cervical cancer. *Anticancer Drugs* 1999;10:641–6.
24. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 190–198

## ANEXOS: TABLAS Y GRÁFICA

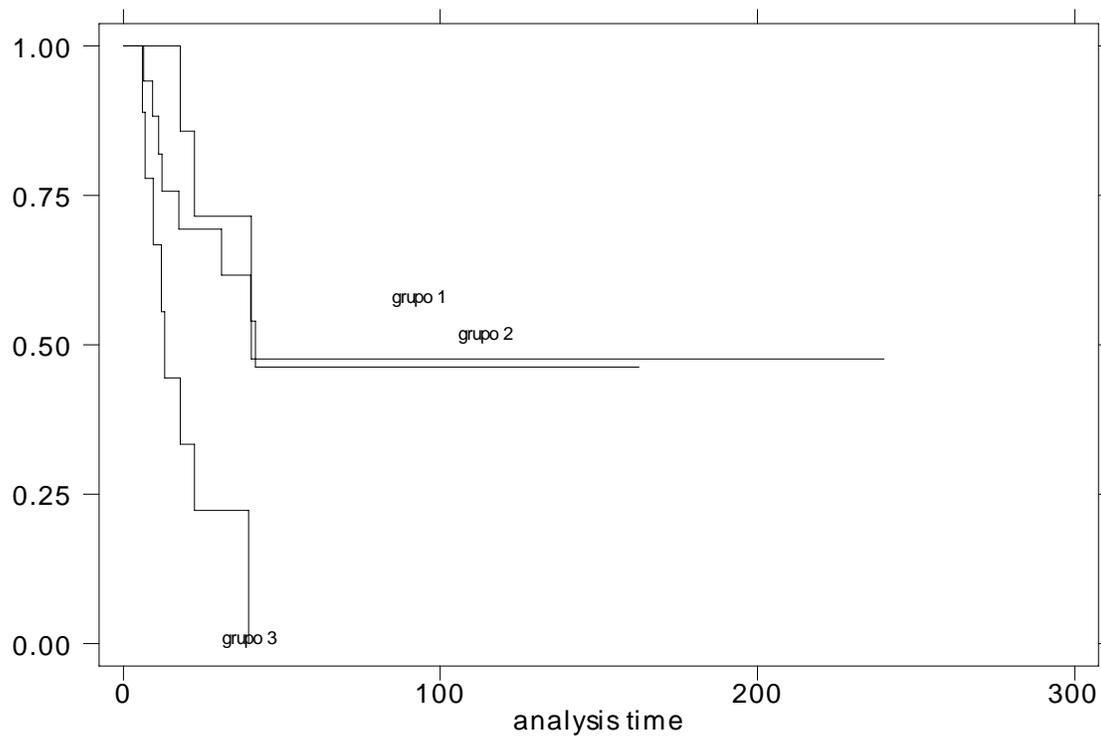
**Tabla 1. Características generales de las pacientes**

<b>Características generales de las pacientes</b>	
<b>Edad, años</b> Media (rango)	50 (33-83)
<b>ECOG (n, %)</b>	
0	21 (64%)
1	10 (30%)
2	2 (6%)
<b>Diagnóstico patológico</b>	
Neuroendocrino células pequeñas	20 (59.4%)
Neuroendocrino células grandes	13 (40.6%)
Con otros componentes	11 (33.3%)
<b>Estadio clínico FIGO</b>	
IB1	5 (15%)
IB2	1 (3%)
II-A	6 (18%)
II-B	9 (28%)
III-A	2 (6%)
IV-B	9 (28%)
No valorable (PO FINC)	1 (3%)
<b>Tamaño máximo de la lesión primaria</b> Media en cm (rango)	4.9 (1-8)
<b>Grupos (n, %)</b>	
I, enfermedad temprana	7 (21.2%)
II, enfermedad localmente avanzada	17 (51.5%)
III, enfermedad metastásica	9 (27.3%)

**Tabla 2. Características generales del tratamiento**

<b>Características generales del tratamiento</b>	
<b>Tipo de cirugía (n)</b>	
Histerectomía radical	4 (22.2%)
Histerectomía radical + LPB	8 (44.5%)
Histerectomía radical + LPB + DPA	3 (16.7%)
HTAR + LPB + muestreo paraaórtico	2 (11.1%)
FINC	1 (5.5%)
<b>Dosis total de radioterapia externa (cGy)</b>	
Media (rango)	4950 (4500-5040)
<b>Braquiterapia (n,%)</b>	
Alta tasa	3 (15.79%)
Baja tasa	16 (84.21%)
<b>Dosis total braquiterapia (cGy)</b>	
Punto A, media	3321.5 cGy
Mucosa vaginal, media	2617.6 cGy
<b>Tipos de quimioterapia (n)</b>	
Neoadyuvante	19
Adyuvante	5
Paliativa	3
Recibieron concomitancia en algún momento	24
<b>Esquema de quimioterapia en primera línea</b>	
Paclitaxel + carboplatino	14 (66.7%)
Cisplatino + 5FU	1 (4.75%)
Cisplatino + etopósido	5 (23.8%)
Paclitaxel monodroga	1 (4.75%)

**Figura 1. Curva Kaplan-Meier de supervivencia global por categoría (grupos 1 al 3)**



Grupo 1: pacientes con enfermedad temprana (estadios FIGO IB1 y IB2), grupo 2: enfermedad localmente avanzada (estadios FIGO IIA- IVA), grupo 3: enfermedad metastásica a distancia (FIGO IVB)