

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

"CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS DEL CERVIX
UTERINO. ANALISIS, CLINICO PATOLOGICO E
INMUNOHISTOQUIMICO DE 20 CASOS"

T E S I S
QUE PRESENTA
DRA. ANA BEATRIZ MUNGUIA ROBLES
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD EN:
ANATOMIA PATOLOGICA



IMSS

ASESOR DE TESIS: DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

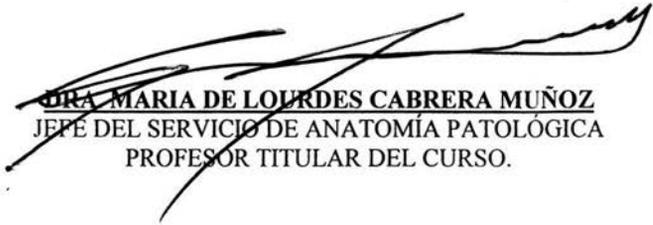
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

ASESOR DE TESIS:



DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI.



27 SEP 2004
EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

DEDICATORIAS

Esta tesis forma una parte importante de mi vida que sin Diu y Cheto no lo hubiera logrado gracias Dios mío que me los diste. Gracias Mamá por enseñarme con tu ejemplo que con esfuerzo, dedicación y honradez todo se puede. Gracias Papá por tu apoyo, cariño y amor incondicional.

Gracias Chabelita, Chocho, Lala, Martha y Alejandro por su inmenso cariño ya que son madres y padres para mí.

Gracias a mis maestros:

A la Dra. Isabel Alvarado por su gran capacidad de transmitirme el amor a la Patología, a la Dra. María de Lourdes Cabrera por su inmensa paciencia y por su guía, a las Dras. Luz María Gómez, Dra. Rocío Ramírez, Dr. Ignacio Félix, Dra. Rocío Arreola, Dr. Guillermo Castellanos y Dr. Alejandro Andrade por su gran apoyo, amistad, amor y paciencia.

Gracias a mis hermanos y hermanas:

Luis, Toño, Jorge, Mayda y Trini ya que sin sus consejos, apoyo y amor incondicional no estuviera aquí.

Gracias al Amor de mi vida:

Eric Espinoza Téllez gracias por estar conmigo desde que inicié este sueño, gracias por estar apoyándome siempre, dándome todo tu amor, comprensión y por compartir tus sueños conmigo, te amo.

A Claudia Cansino:

Por ser como una hermana para mí, por compartir tantas alegrías, tristezas y sueños gracias por ser una gran amiga.

INDICE

Introducción.....	5.
Comportamiento clínico.....	6.
Características macroscópicas y microscópicas.....	7.
Inmunohistoquímica.....	8.
Ultraestructura y pronósticos.....	9.
Hipótesis, planteamiento y objetivos.....	10.
Material y métodos.....	10.
Resultados.....	11.
Discusión.....	16.
Conclusiones.....	18.
Figuras.....	19.
Referencias bibliográficas.....	24.

CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS DEL CERVIX UTERINO

INTRODUCCIÓN:

Los tumores neuroendocrinos primarios de cérvix son neoplasias poco comunes con una frecuencia del 0.5 al 5% de todos los tumores malignos de este sitio, fueron descritos por primera vez por el Dr. Albores-Saavedra en 1972 (1). Dichos tumores se clasifican de forma similar a las neoplasias neuroendocrinas de pulmón.

Recientes consensos han optado por dividir en 4 categorías generales a los tumores neuroendocrinos de cérvix uterino : típico o clásico, atípico, de células grandes y de células pequeñas.

Los síndromes endocrinos asociados a tumores neuroendocrinos de cérvix son raros (3).

La etiología de estas neoplasias se mantiene desconocida sin embargo, se menciona en la literatura que pueden ser originados del endocérvix normal debido a que éste contiene por lo menos el 20% de células argirofílicas (4) , que semejan a las células endocrinas. Por otro lado los carcinomas neuroendocrinos muestran diferenciación no-neuroendocrina (es decir diferenciación escamosa y glandular Fig. 5) sugiriendo así que estos tumores pueden desarrollarse mutidireccionalmente de células del tubo neural primitivo. Se han descrito como neoplasias que muestran características histológicas de carcinoides incluyendo argirofilia, inmunoreactividad para cromogranina, sinaptofisina, enolasa neurona específica y CD 56.

La incidencia, características clínico-patológicas, comportamiento biológico, y la historia natural de estos tumores son difíciles de estimar debido a que presenta varios términos descriptivos en su amplio espectro morfológico.

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas en cérvix son los que más comúnmente se encuentran presentes.

La naturaleza agresiva de estos tumores, incluyendo su resistencia a la terapia ha sido bien documentada. Albores-Saavedra inicialmente reportó una serie de 6 casos designados como “tumores carcinoides bien diferenciados de cervix” para distinguirlos de los “tumores carcinoides poco diferenciados” (carcinoma de células pequeñas) concluyendo que éste último está asociado a un pronóstico desfavorable presentando una mortalidad hasta del 50% de los casos.

COMPORTAMIENTO CLINICO:

Como se ha mencionado anteriormente los tumores neuroendocrinos presentan aunque con poca frecuencia el síndrome carcinoide, que se caracteriza por la liberación de hormonas capaces de presentar síntomas clínicos como la hipoglucemia. Se menciona en el estudio hecho por Seckl y Mulholland (2) que la hipoglucemia inducida por un tumor es una condición que rara vez se observa y que puede involucrar varios mecanismos de acuerdo si es que está originada en células de los islotes pancreáticos o de células de origen extrapancreático. Los tumores de las células Beta de los islotes pancreáticos es bien conocido que producen hipoglucemia debido a su secreción exagerada de insulina por el contrario los tumores originados de células extrapancreáticas pueden causar hipoglucemia por otras varias razones una de las cuales incluye la liberación del factor II de crecimiento “semejante a insulina” o su precursor de alto peso molecular.

Uno de los aspectos intrigantes del carcinoma de células pequeñas es su asociación con la producción de hormona peptídica la cual puede ser identificada por técnicas de ultraestructura e inmunohistoquímica. Los estudios de microscopía electrónica muestran gránulos secretorios densos que miden desde 150 a 300 nm de diámetro. Algunas neoplasias han sido referidas como “carcinoma argirofilico” “carcinoma neuroendocrino” o “carcinoide poco diferenciado” (5). Estas observaciones han llevado a asumir que tanto los carcinoma de células pequeñas poco diferenciado y los tumores carcinoides de cervix son similares a otras neoplasias capaces para ser precursores de aminas y de descarboxilación (APUD).

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS:

El tumor presenta un tamaño variable que oscila de 0.8cm hasta 6 cm de dimensión promedio, dichos tumores son típicamente de bordes bien definidos, y en algunas ocasiones pueden presentar un aspecto polipoide o exofítico, presentan una superficie de corte firme, de color gris amarillento con extensas áreas de necrosis y focos de hemorragia.

Comúnmente se puede identificar invasión hacia estructuras adyacentes aunque los bordes del tumor sean bien demarcados.

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS:

El carcinoma de células pequeñas de cérvix uterino comparte muchas de las características histológicas con los tumores de células pequeñas del pulmón. Los patrones de crecimiento de dichas neoplasias a la microscopía de luz varían, siendo el patrón más distintivo el organoide caracterizado por delicados septos fibrovasculares rodeados por células neoplásicas en nidos sólidos, grupos, cordones, células fusiformes o patrones glandulares con células uniformes redondas o poligonales con un gran núcleo con patrón de cromatina grumosa, pequeño nucleolo y escaso citoplasma, pueden desarrollar gran cohesividad y formar nidos o acinos. Dentro de los nidos, glándulas o rosetas se aprecia material mucinoso. Menos comúnmente se aprecian células neoplásicas localizadas alrededor de los vasos, llamados pseudorosetas. En los tumores carcinoides típicos, la actividad mitótica es rara, la atipia nuclear es moderada y no hay datos de necrosis. Los tumores carcinoides atípicos presentan incremento de la actividad mitótica de 10 mitosis por campo de alto poder, moderada atipia nuclear y necrosis focal. El carcinoma neuroendocrino de células grandes presenta más de 10 mitosis por campo de alto poder, de moderada a severa atipia y necrosis geográfica. Otras características es la presencia de material hialino, calcificaciones y amiloide en el estroma. La separación entre bien diferenciado y moderadamente diferenciado está basado en el grado nuclear, actividad mitótica y necrosis.

Una de las características que distingue a esta entidad es la de su gran capacidad para la invasión vascular observada por Van Nagell y col (8) hasta en un 9% y la falta de inflamación coexistente a diferencia de los casos de carcinoma escamoso convencional. En virtud de su rápido crecimiento esta neoplasia presenta extensas zonas periféricas de necrosis.

Recientemente en estudios realizados en tejidos con hibridación in situ RNA-RNA ha mostrado que los carcinomas indiferenciados de células pequeñas están fuertemente asociados a ácidos nucleicos del VPH-18 esta información sugiere que este tipo de VPH es propenso a producir neoplasias provenientes de las células endocervicales de reserva lo cual conlleva a un comportamiento biológico más agresivo.

INMUNOHISTOQUIMICA:

Con las tinciones de inmunohistoquímica dependiendo el grado de diferenciación, las células tumorales expresan keratina, CEA, enolasa neuronal específica, cromogranina, y sinaptofisina. La serotonina, polipéptido intestinal vasoactivo son variables.

Los tumores neuroendocrinos de cervix muestran coexpresión hacia marcadores neuroendocrinos ya que la mayoría de estas neoplasias coexpresan serotonina, polipéptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático y ACTH.

En recientes estudios se ha demostrado que el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas frecuentemente se encuentra asociado al virus del papiloma humano tipo 18 (7). Actualmente se ha utilizado el CD56 una molécula de adhesión neural (NCAM), como marcador para los tumores de células pequeñas en pulmón cuya expresión es ampliamente documentada en la literatura y por ende muy útil para propósitos diagnósticos.

Los tumores neuroendocrinos de cervix son raros y usualmente son mal diagnosticados, debido a la agresividad de estos tumores el diagnóstico temprano y el tratamiento subsecuente son justificados.

ULTRAESTRUCTURA:

El fenotipo de las células neuroendocrinas está caracterizado por la presencia de gránulos secretorios que contienen numerosos neuropéptidos, de hecho los tumores de células pequeñas son conocidos de secretar neuropéptidos y de proliferar en respuesta a varios otros neuropéptidos (6) al igual de carecer de desmosomas. Dichos gránulos secretorios son más fácilmente reconocibles en los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados.

PRONOSTICO:

El pronóstico de este grupo de tumores está relacionado a la extensión de la enfermedad y al grado de diferenciación. En series de Albores-Saavedra y col (3) , 3 de 8 mujeres con carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados desarrollaron metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, una mujer presentó recurrencias vaginal y pélvica y sólo dos mujeres están asintomáticas 2 años posteriores a la cirugía. Algunos reportes en la literatura mencionan que autores han confirmado el comportamiento agresivo de dicha neoplasia especialmente a las variantes poco diferenciadas, ya que la mayoría de los pacientes desarrollan metástasis y responden poco al tratamiento aún en etapas incipientes de la enfermedad (8).

HIPÓTESIS:

Algunos de los tumores del cérvix uterino como los de células pequeñas son más agresivos aún en estadios tempranos de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En nuestro medio (Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI) se desconoce la incidencia, tipos y conducta biológica de los tumores neuroendocrinos del cérvix uterino.

OBJETIVOS:

- 1.- Conocer la incidencia y tipo de tumores neuroendocrinos del cérvix en nuestro medio.
- 2.- Evaluar las características clínicas de las pacientes y su evolución.
- 3.- Analizar el porcentaje de positividad del CD 56 en este grupo de tumores.

MATERIAL Y METODOS

POBLACIÓN DE PACIENTES:

Se revisaron retrospectivamente en los expedientes del archivo clínico y los archivos de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período enero de 1995 a diciembre del 2003, todos los casos con diagnóstico de carcinoma cervical obteniéndose un total de 750 casos, de entre ellos se separaron las neoplasias con características neuroendocrinas obteniéndose 22 casos, los criterios utilizados para la clasificación de las mismas, fueron los empleados en la clasificación de los tumores neuroendocrinos de pulmón. Los criterios utilizados en este estudio son: 1. - un tumor epitelial del cérvix uterino compuesto relativamente por células uniformes 2. - que muestren diferenciación neuroendocrina aparente a la microscopía de luz 3. - un patrón trabecular o insular de células con gránulos citoplasmáticos eosinofílicos. Los tumores identificados fueron a su vez subclasificados usando la clasificación propuesta para los tumores neuroendocrinos de pulmón (células grandes, células pequeñas, típico y atípico).

Los criterios de inclusión fueron casos que contaban con un mínimo de 3 laminillas y con un expediente clínico completo. Los casos excluidos tenían material escaso o bien no se contaba con la información clínica suficiente. Todos los casos fueron evaluados por 3 patólogos diferentes. Los marcadores de inmunohistoquímica que se utilizaron fueron: cromogranina A, sinaptofisina y CD 56.

RESULTADOS

De un total de 750 casos de cáncer cervical, se identificaron 22 casos de tumor neuroendocrino y todos ellos correspondieron a la categoría de Carcinoma de células pequeñas, no se encontraron otro tipo de tumores neuroendocrinos, las edades de las pacientes oscilaron de 35 a 78 años con una media de 66 años.

De entre ellos 6 casos tenían el diagnóstico de carcinoma epidermoide poco diferenciado, 2 de carcinoma tipo linfoepitelioma y 14 contaban con un diagnóstico correcto. El cuadro clínico más frecuente fue el de hemorragia transvaginal con dolor abdominal.

ESTADIO CLINICO Y EVOLUCION DE LAS PACIENTES

En la mayoría de los casos el diagnóstico se hizo por biopsia cervical, pero en dos pacientes, tanto la biopsia como el papanicolaou fueron negativos y el diagnóstico se efectuó en el estudio de necropsia. 10 pacientes estaban en estadio Ib1, 4 en estadio Ib2, 3 en estadio II, 3 en estadio IIb, 2 pacientes (necropsias) en estadio IVa, con gran actividad tumoral pélvica y abdominal con metástasis a hígado y pulmón. A 8 pacientes se le realizó histerectomía radical y se les dio quimioterapia como tratamiento adyuvante, a 10 sólo se les dió quimioterapia y 2 murieron antes de haber sido tratadas. La mayoría de las neoplasias mostraron un patrón de crecimiento difuso con células pequeñas y núcleos aviculares alternando con áreas extensas de necrosis. Todas las pacientes murieron de la enfermedad en un lapso de 12 meses.

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS:

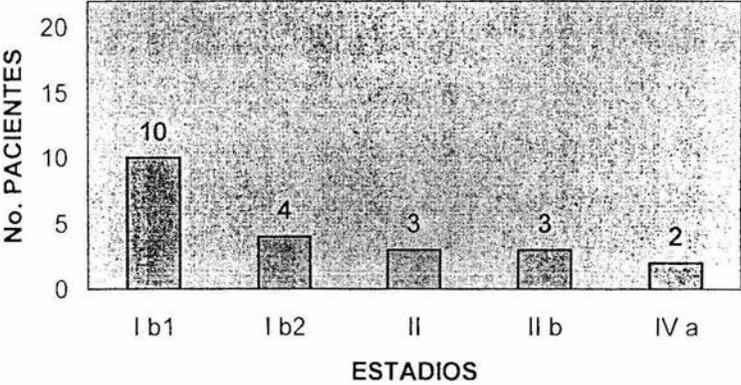
Los tumores alcanzaron un tamaño de 0.8 cm a 5 cm con una media de 3 cm. Todos presentaban una superficie firme, blanco amarillenta, con invasión a estructuras adyacentes. 2 de los casos fueron estudios de necropsias y presentaban gran actividad tumoral, pélvica y abdominal.

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Encontramos patrones histológicos diversos siendo el más común el organoide en 17 pacientes caracterizados por delgados septos fibrovasculares rodeados por cordones de células de características endocrinas. Las células son uniformes, redondas, poligonales en 2 pacientes o incluso fusocelulares encontrado en 1 paciente, los núcleos presentaron el clásico núcleo referido en “sal y pimienta”, con 10 mitosis en 4 campos de seco fuerte. Áreas de necrosis fueron un hallazgo común correspondiendo de un 30 a 50% del porcentaje total de las biopsias estudiadas.

12 casos presentaron diferenciación escamosa, 3 diferenciación glandular y el resto presentaron un patrón sólido.. Se identificó importante invasión vascular y linfática en todos los casos.

ESTADIOS PATOLÓGICOS:



INMUNOHISTOQUIMICA

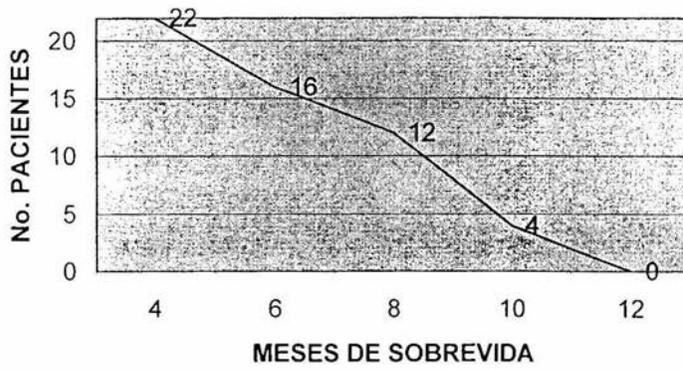
Los marcadores de inmunohistoquímica utilizados presentaron los siguientes resultados:

PACIENTES	CROMOGRANINA	SINAPTOFISINA	CD 56
22	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Positividad focal 1+	4	5	5
Positividad difusa 2+	0	8	3
Positividad difusa 3+	3	2	72

La expresión del CD56 fue de un 88% de forma intensa y de manera difusa a diferencia de la cromogranina A y de la sinaptofisina de un 24% y 62% respectivamente con una positividad de manera focal .

La expresión de reactividad del CD56 (Fig. 7) en carcinomas de células pequeñas del cérvix uterino es un marcador inmunohistoquímico de gran utilidad para propósitos diagnósticos (11). La posibilidad de obtener resultados negativos en biopsias pequeñas es menor utilizando como marcador el CD56.

TABLA DE SEGUIMIENTO:



DISCUSIÓN:

Los tumores neuroendocrinos del cérvix uterino son extremadamente raros, en nuestro estudio encontramos que corresponden al 2.77% de las neoplasias malignas de esa localización cifras similares a lo encontrado por otros autores como Albores-Saavedra (1), Barros (3) y Ambros (7). La etiología de estas neoplasias aún se desconoce sin embargo diversos autores mencionan que éstas pueden ser derivadas de las células endocervicales ya que éstas cuentan con el 20% de células argirofílicas (4). En nuestro estudio encontramos que se pueden mostrar diferenciación no neuroendocrina es decir pueden tener diferenciación escamosa (Fig. 6.) como lo observado en 12 de nuestras pacientes, y diferenciación glandular como lo presentaron 3 de las pacientes y que éstas muestran características histológicas similares a los carcinoides incluyendo argirofilia, inmunoreactividad para sinaptofisina, cromogranina A, enolasa neurona específica y CD56. La incidencia, las características clínico-patológicas, su comportamiento biológico y la historia natural de esta neoplasia es difícil de estimar ya que presenta un amplio espectro morfológico. La naturaleza agresiva de estos tumores, su resistencia a la terapia, su alta capacidad metastásica, su comportamiento sumamente agresivo localmente y su identificación en etapas tardías hace que estas neoplasias estén asociadas a una tasa de supervivencia extremadamente baja como lo muestra la tabla 2.

La mayoría de estas neoplasias se identifican cuando está en estadios avanzados reflejando su comportamiento biológico tan agresivo en comparación al resto de los carcinomas de localización cervical como lo demostramos en la tabla 1. En nuestro estudio encontramos características macroscópicas y microscópicas similares a lo descrito en la literatura incluyendo entre las mismas: tamaño del tumor el cual osciló entre 0.8 a 5cm, bien delimitada con superficie externa blanco amarillenta y de consistencia firme con un crecimiento exofítico o polipoide, extensas áreas de necrosis, focos de hemorragia (Fig. 5) capacidad de invasión a estructuras adyacentes y gran actividad tumoral pélvica y abdominal (tabla 2).

Al estudio de la microscopía de luz demostramos que el carcinoma neuroendocrino del cérvix presenta diversos patrones de crecimiento histológico entre los cuales destacan el organoide (Fig. 3), seguido del de células fusocelulares (Fig. 4) y el patrón de crecimiento difuso (Fig. 2). Al igual que lo referido por Van Nagell y col (8) observamos que esta neoplasia tiene una gran capacidad para la invasión vascular y que en virtud de su rápido crecimiento esta neoplasia presenta extensas zonas de necrosis las cuales fueron fácilmente identificadas en nuestro estudio (Fig 5) . Ambros y Park realizaron un estudio en donde se mencionan los criterios histológicos e inmunohistoquímicos del carcinoma neuroendocrino, los cuales determinaron que la sinaptofisina y la cromogranina A son los marcadores inmunohistoquímicos de elección en la detección de carcinomas de origen neuroendocrino. A diferencia de lo discutido por Ambros y Park (7) encontramos que dependiendo el grado de diferenciación las células tumorales pueden expresar citoqueratinas, enolasa neurona específica, cromogranina A , sinaptofisina y CD 56 al igual pueden coexpresar para serotonina, polipéptido intestinal vasoactivo, ACTH y polipéptido pancreático. En nuestro estudio utilizamos los marcadores inmunohistoquímicos más comúnmente usados en la detección del carcinoma neuroendocrino es decir sinaptofisina, cromogranina A y CD 56 el cual es una molécula de adhesión neural (NCAM) y concluimos que la expresión del CD 56 en el carcinoma de células pequeñas del cérvix uterino es de gran utilidad para propósitos diagnósticos debido a su gran capacidad de expresión difusa (Fig. 7,8 y 9) a diferencia que la cromogranina A y a la sinaptofisina la cual es de manera focal (Fig . 5)

Los tumores neuroendocrinos del cérvix uterino son sumamente raros, y usualmente son mal diagnosticados, debido a la agresividad de estos tumores el diagnóstico temprano es de vital importancia para ofrecer un tratamiento oportuno.

CONCLUSIONES:

- 1.- En nuestro medio el carcinoma de células pequeñas de cérvix representa el 2.77% de las neoplasias del cérvix uterino con un comportamiento sumamente agresivo lo que refleja cifras similares a la literatura.
- 2.- La mayoría de los casos se encuentran en estadios avanzados y su conducta biológica es más agresiva en estadio por estadio que el resto de los carcinomas de cérvix.
- 3.-La expresión del CD56 en el carcinoma de células pequeñas del cérvix uterino es un marcador inmunohistoquímico de gran utilidad para propósitos diagnósticos , la reactividad de la misma es de forma difusa e intensamente positiva mientras que la cromogranina A y la sinaptofisina reaccionan de manera focal . La posibilidad de obtener resultados negativos en biopsias pequeñas es menor utilizando el CD 56 .

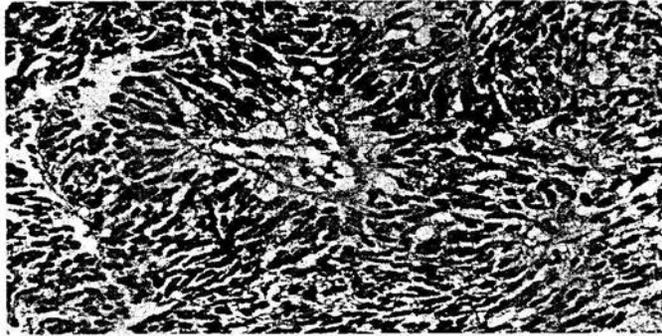


Figura 1. Carcinoma de células pequeñas. Células avenerales en torno a estructuras vasculares(pseudorosetas)

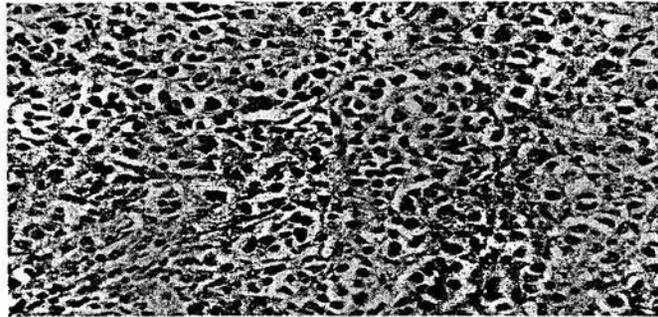


Figura 2. Carcinoma de células pequeñas. Patrón de crecimiento difuso

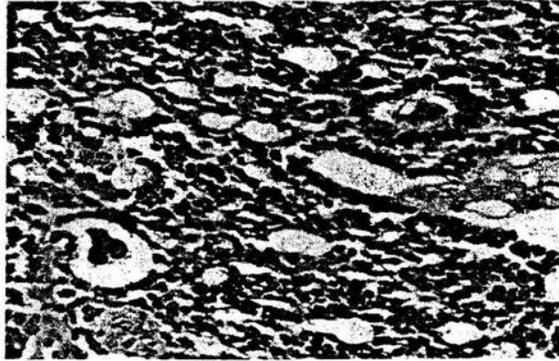


Figura 3. Carcinoma de células pequeñas con patrón de crecimiento cribiforme.

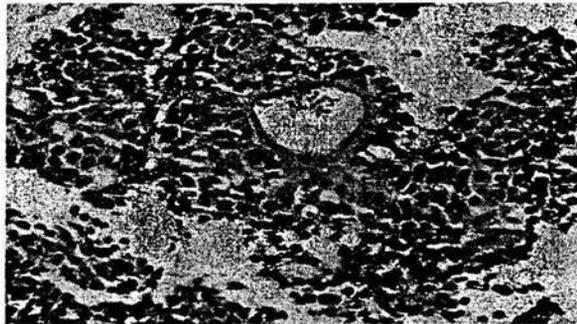


Figura 4. Carcinoma de células pequeñas con distribución perivascular.

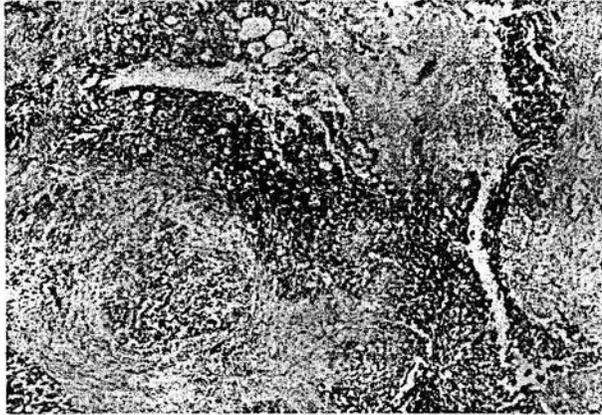


Figura 5. Carcinoma de células pequeñas con áreas extensas necrosis.

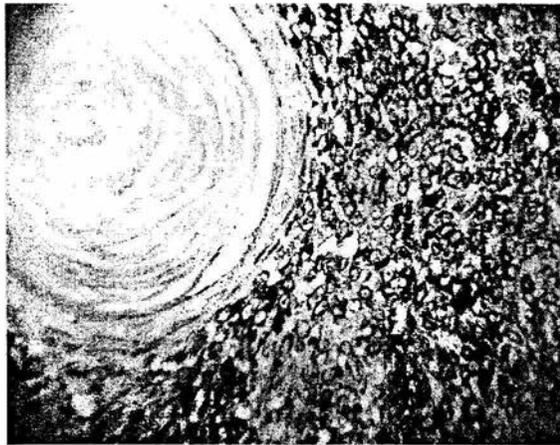


Figura 6. Carcinoma de células pequeñas con diferenciación escamosa. Células positivas para sinaptofisina .

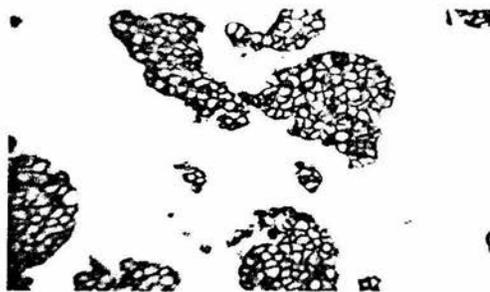


Fig. 7. Carcinoma de células pequeñas con positividad intensa al CD56

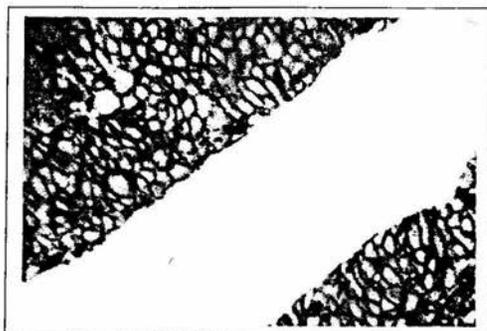


Fig.8. Carcinoma de células pequeñas con intensa positividad al CD 56.



Fig.9. Carcinoma de células pequeñas con intensa positividad al CD56.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Albores-Saavedra J, Larraza P, Poucell S. Carcinoids of the uterine cervix : additional observations in anew tumor entity, *Cancer* 1976.38: 2328-2342.
- 2.-Seckl,Michael J, Mulholland, Paul, Hipoglicemia Due to an Insulin –Secreting Small Cell Carcinoma of the cervix. *The New England Journal of Medicine* . September 99, Vol 341 (10) pp 733-736.
- 3.- Barros RJ, Davos I, Leuchter RS, Neuroendocrine features in poorly differentiated an undifferentiated carcinomas of the cervix . *Cancer* 1987. 60:2325.
- 4.-Stassart J, Crum CP, Yorda EL. Argyrophilic carcinoma of the cervix : a report of a case with coexisting cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1982; 13:247-251.
- 5.-Mullins JD, Hilliard GD, Cervical carcinoid (argyrophil cell carcinoma) associated with endocervical adenocarcinoma : a light and ultra-structural study. *Cancer* 1981; 47, 785-790.
- 6.- MacKay B, Osborne BM, Wharton JT. Small cell tumor of the cervix with neuroepithelial features: ultrastructural observations in two cases. *Cancer* 1979; 43: 1338-1145. .
- 7.-Ambros RA, Park TS, Shan KV. Evaluation of histologic morphometric and immunohistochemical criteria in the differential diagnosis of small cell carcinoma of the cervix with particular reference to human papillomavirus types 16 and 18. *Mod Pathol* 1991; 4: 586-593.
- 8.-Van Nagell JR, Donaldson ES, Small cell cancer of the uterine cervix . *Cancer* 1977, 40 2243-2249.
- 9.-Groben P, Reddick R, Askin F. The pathologic spectrum of the small cell carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynecol Pathol.* 1985; 4:42-47.
- 10.- Stoler M, Mills SE, Gersell DJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15, 28-32.

- 11.-Albores-Saavedra J, Gersell D. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix, Arch Pathol Lab Med 121: 34-39, 1997.
- 12.-Albores-Saavedra y col. Carcinoide and small cell carcinoma of the uterine cervix. Laboratory investigation. Vol 7(4) Jan 96, Pag 87.
- 13.-Hoskins P.J, Swenerton K.D. Small cell carcinoma of the cervix. Journal of clinical Oncology. Vol. 21(18) .Sep. 2003. Pag.3495-3501.
- 14.-Gilks C, Blake Y. Large cell carcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic study of 12 cases. Vol 21 (8) Aug 1997. pag 905-914.
- 15.- Koch Ch, Azumi N, Carcinoid syndrome caused by an atypical carcinoid of the uterine cervix. The journal of clinical Endocrinology and Metabolism. Vol 84 (11) Nov. 1999, pag 4209-4213.