

# Cáncer de cuello uterino con diferenciación neuroendócrina

Dres. Andrea Pagani<sup>1</sup>, Emilio Castagno<sup>2</sup>, Marianna Rosasco<sup>3</sup>,  
Mario Cancela<sup>4</sup>, Carlos Salveraglio<sup>5</sup>

## Resumen

Se reporta el caso de una mujer de 36 años, operada de un adenocarcinoma de cuello uterino con diferenciación neuroendócrina, que en la evolución presentó una metástasis única a nivel hepático, que correspondió al componente neuroendócrino del adenocarcinoma.

En forma retrospectiva se demostró en la pieza de histerectomía la presencia de dicho componente neuroendócrino, a través de técnicas específicas como lo son la técnica de la plata de Grimelius y la técnica de la cromogranina A.

Se destacan como características de este tipo de tumor el ser una forma anatomopatológica muy poco frecuente, el hecho excepcional de presentar una metástasis a nivel hepático, el poseer múltiples denominaciones, revestir mal pronóstico y el ser resistente a las formas terapéuticas habituales.

## Palabras clave:

Neoplasias del cuello uterino

Diferenciación celular

Metástasis del neoplasma

## Introducción

El carcinoma de cuello uterino representa una causa frecuente de morbimortalidad en la mujer.

Las lesiones malignas del cuello uterino pueden ser intraepiteliales preinvasivas o invasoras.

Los carcinomas invasores se pueden originar en el epitelio escamoso del exocérnix o en el epitelio glandular del endocérnix. Según el lugar de origen se denominan carcinomas escamosos o adenocarcinomas, respectivamente.

El adenocarcinoma representa el segundo tipo histológico más frecuente de carcinoma cervical, correspondiendo de 5% a 20% de los casos<sup>(1,2)</sup>.

Antes de 1970, menos de 5% eran adenocarcinomas<sup>(2)</sup>, pero estudios recientes representan hasta 34%, con cifras medias de 14%<sup>(1,3)</sup>.

En la mayoría de las publicaciones este aumento se refiere a pacientes menores de 35 años.

El adenocarcinoma cervical tiene peor pronóstico que el carcinoma escamoso<sup>(2)</sup>. La incidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales varía según los estudios, observándose en 6% de los casos con tumor macroscópicamente no visible y en 24% de los casos con tumores visibles<sup>(2)</sup>.

Las metástasis en ovario son poco frecuentes<sup>(2)</sup>, siendo su incidencia al momento de la cirugía de 4% a 5,5%<sup>(2)</sup>.

La incidencia de metástasis extranodales es baja, observándose en 4% de los casos con metástasis pulmonares<sup>(4)</sup>.

Las metástasis hepáticas y cutáneas son menos frecuentes<sup>(5)</sup>.

En este reporte describimos el caso de una mujer joven que presentó un secundarismo hepático, a punto de partida de un adenocarcinoma con diferenciación neuroendócrina primitivo de cuello uterino.

1. Residente de Clínica Médica B. Hospital de Clínicas

2. Posgrado de Clínica Médica B. Hospital de Clínicas.

3. Residente del Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital de Clínicas.

4. Prof. Agdo. del Dpto. de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas.

5. Prof. de Clínica Médica "B", Hospital de Clínicas.

**Correspondencia:** Dr. Carlos Salveraglio. Clínica Médica "B", piso 12, Hospital de Clínicas, Avda. Italia s/n, Montevideo, Uruguay.

Presentado: 7/5/98

Aceptado: 4/6/99

## Caso clínico

Paciente de 36 años, sexo femenino, con antecedentes personales de haber sido intervenida en diciembre de 1994 por un carcinoma de cuello uterino en estadio I b, realizándose operación de Wherten-Meighs recibiendo radioterapia complementaria.

En marzo de 1996, en valoración de control se detectó por ecografía abdominal a nivel del segmento IV hepático una tumoración sólida de 5,5 cm, de bordes lobulados con aspecto ecográfico de secundarismo. Mediante tomografía axial computarizada de abdomen se confirma la presencia de imagen sólida en la topografía antes mencionada. El *Spect* hepático mostró un proceso intrahepático redondeado hipocaptante e hipervascularizado, descartándose un hemangioma.

La colecentellografía hepática descarta que la tumoración hepática pueda corresponder a un hemangioma, adenoma o nódulo hiperplásico.

Frente a estos hallazgos se decide intervenir quirúrgicamente con el diagnóstico de metástasis única, realizándose una hepatectomía derecha atípica con resección de los segmentos V, VI, VII, VIII y parte del segmento IV.

En la exploración intrahoperatoria se identifica una adenopatía paraaórtica, realizándose biopsia extemporánea que descarta malignidad.

## Anatomía patológica

Pieza de hepatectomía segmentaria. (figura 1)

Metastásis hepática del componente pobremente indiferenciado de un adenocarcinoma de cuello uterino con diferenciación neuroendócrina (figuras 2 y 3).

Pieza de operación de Wherten-Meighs.

Adenocarcinoma de cuello uterino pobremente diferenciado grado III con numerosas embolias linfáticas intratumorales, tercio superior de vagina, parametrios y ganglios linfáticos desecados, libres de lesión (0/17) (figura 4).

## Comentarios y consideraciones finales

Los carcinomas invasores de cuello uterino se clasifican en:

- 1) Escamosos.
- 2) Adenocarcinomas.
- 3) Otros tumores epiteliales (tabla 1)<sup>1,6</sup>.

El adenocarcinoma con características de tumor carcinoide (diferenciación neuroendócrina) de cuello uterino es un tumor muy poco frecuente, que corresponde de 0,5% a 2% de los adenocarcinomas del cuello uterino.

Se define como aquel adenocarcinoma que posee áreas con las características citonucleares de un carcinoide, con

células que contienen gránulos neuroendócrinos intracitoplasmáticos<sup>(7)</sup>.

Fue descrito por primera vez por Albores-Saavedra y colaboradores en 1972 como carcinoide del cuello uterino debido a su semejanza con el carcinoide intestinal y por la presencia de gránulos neuroendócrinos intracitoplasmáticos<sup>(3, 8-10)</sup>.

Estos gránulos pueden ser demostrados por múltiples métodos<sup>(7,10)</sup> entre los que se destacan :

1) Técnicas histoquímicas: como lo es la técnica de la plata de Grimelius, donde se utiliza la plata para teñir los gránulos neuroendócrinos intracitoplasmáticos.

2) Técnicas inmuno-histoquímicas, como la técnica de la cromogranina A.

3) Técnicas de microscopía electrónica.

4) Técnicas de inmunolocalización de polipéptidos. Se han identificado como componentes de estos gránulos los siguientes polipéptidos: somatostatina, calcitonina, polipéptido intestinal vasoactivo, ADH, hormona estimulante de los beta-melanocitos, ACTH, glucagón, insulina, serotonina e histamina<sup>(7,10,11)</sup>.

Aunque la presentación como síndrome carcinoide es muy rara, en algunos casos se ha asociado con síndrome de Cushing<sup>(10,11,13)</sup>.

La mayoría de los carcinomas con gránulos neuroendócrinos se clasifican en el grupo de los carcinomas de pequeñas células.

Muchos de los adenocarcinomas con diferenciación neuroendócrina presentan áreas "indiferenciadas" o áreas de diferenciación escamosa.

Las diferentes presentaciones morfológicas van desde un carcinoma con un patrón predominantemente glandular con características de carcinoide, (patrón sólido con islotes tumorales) a casos de carcinomas pobremente diferenciados de células pequeñas<sup>(7)</sup>.

Este amplio espectro morfológico explica la dificultad para definir la entidad y, por lo tanto, clasificarla entre los tumores malignos del cuello uterino, encontrándose en la literatura revisada múltiples denominaciones (tumor carcinoide, apudoma, carcinoma con células argirófilas, carcinoma de células pequeñas extrapulmonar, carcinoma con diferenciación neuroendócrina, etcétera)<sup>(7,10)</sup>.

En el caso que presentamos, el diagnóstico de adenocarcinoma con diferenciación neuroendócrina fue realizado en forma retrospectiva, descubriéndose en el tumor primitivo la presencia de un componente pobremente diferenciado a células pequeñas (figuras 5 y 6).

En la evolución, la paciente presentó un secundarismo hepático con un nódulo único que fue diagnosticado como metástasis del tumor primitivo de cuello uterino, presentando un patrón sólido, en nidos, constituido por células con intensa positividad para la técnica de Grimelius (figura 7) y para la técnica de la cromogranina A (figuras

**Tabla 1.** Clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud (1975)<sup>(1,4)</sup>

**Carcinomas epiteliales del cérvix**

- 1) Carcinomas de células escamosas
  - a) queratinizantes
  - b) no queratinizantes
  - c) verrucoso
  - d) papilar transicional
  - e) linfoepitelioma senil
  
- 2) Adenocarcinoma
  - a) mucinoso
  - b) endometriode
  - c) células claras
  - d) desviación mínima ("adenoma maligno")
  - e) bien diferenciado velloglandular (papilar)
  - f) seroso
  - g) mesonéfrico
  
- 3) Otros tipos epiteliales
  - a) adenoescamoso
  - b) de células esmeriladas
  - c) adenoide quístico
  - d) adenoide basal
  - e) tumor carcinoide (adenocarcinoma con características de carcinoide)
  - f) de células pequeñas
  - g) indiferenciado

8 y 9), demostrándose, entonces, su característica neuroendócrina.

El interés de la presentación de este caso radica en el hallazgo de una forma anatomopatológica muy inusual de carcinoma de cuello uterino que en su evolución presenta una metástasis hepática única, hecho poco frecuente para este tipo de tumor.

En cuanto a su comportamiento clínico y pronóstico, debemos resaltar que se trata de un tumor agresivo, con peor pronóstico con respecto a las formas usuales de adenocarcinomas y que son resistentes a las formas habituales de tratamiento, de ahí la importancia del reconocimiento de esta entidad.

### Summary

We report a case of a 36-year-old woman who underwent a cervix adenocarcinoma with neuroendocrin differentiation surgery whose development showed a unique liver metastasis, corresponding to a neuroendocrin component of the adenocarcinoma.

Retrospectively we demonstrated the existence of a neuroendocrin component in a piece of a hysterectomy using specific techniques such as Grimelius' technique and cromogranine A.

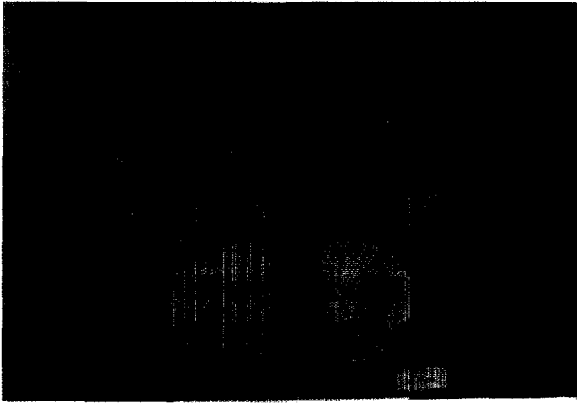
The following characteristics of this kind of tumor are highlighted: it is a rare anatomic-pathological form, it displays a liver metastasis, it has numerous denominations, it is associated with a bad prognosis, and it is resistant to usual therapies.

### Résumé

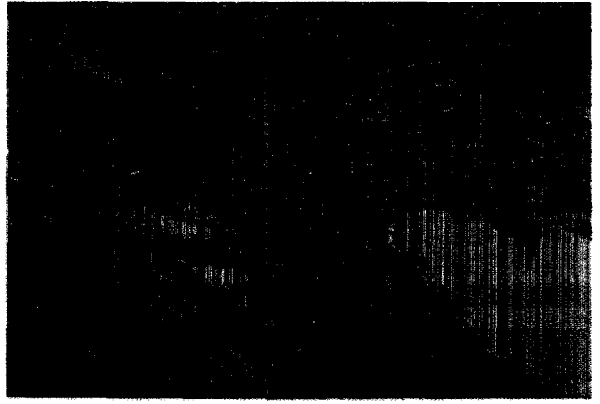
Il s'agit du cas d'une femme de 36 ans, opérée d'un adénocarcinome du col utérin à différenciation neuroendocrine, qui pendant l'évolution a présenté une métastase unique au niveau hépatique, correspondant au composant neuroendocrine de l'adénocarcinome.

De manière rétrospective, on a montré à la pièce d'hystérectomie, la présence de ce composant neuroendocrinien, à travers des techniques spécifiques telles que la technique de l'argent de Grimelius et la technique de la chromogranine A.

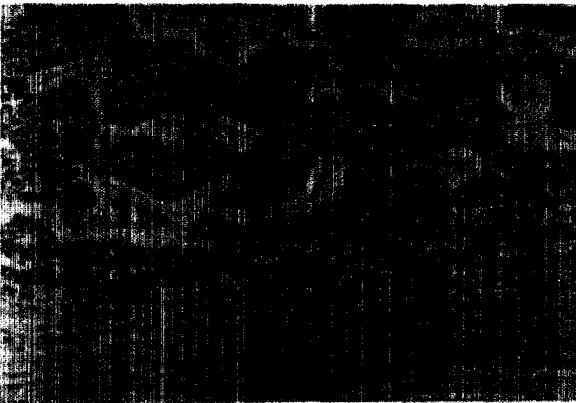
Parmi les caractéristiques de cette tumeur, on remarque la forme anatomopathologique très peu fréquente, le fait exceptionnel de présenter une métastase au niveau hépatique, le fait de posséder de nombreuses dénominations et d'être résistante aux formes thérapeutiques habituelles.



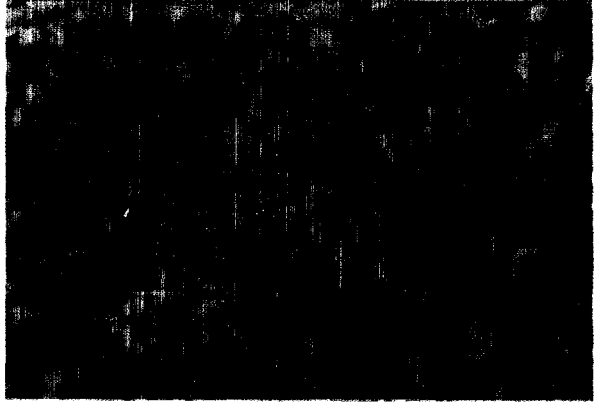
**Figura 1.** Macroscopía. Metástasis hepática en pieza de hepatectomía derecha.



**Figura 4.** Hematoxilina-Eosina. Adenocarcinoma de cuello uterino con diferenciación neuroendócrina. 40 x.



**Figura 2.** Hematoxilina-Eosina. Metástasis hepática. Componente neuroendócrino. 100 x.



**Figura 5.** Hematoxilina-Eosina. Área de diferenciación neuroendócrina. 400 x.



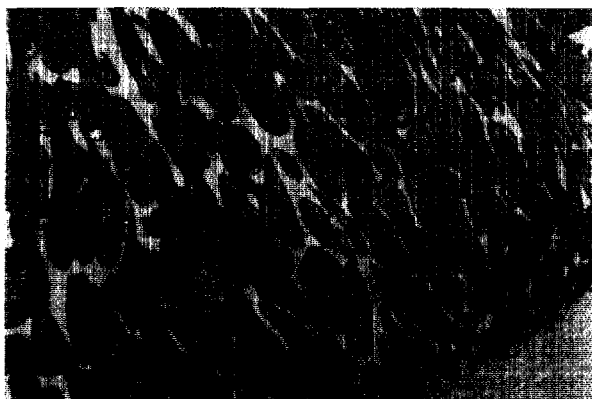
**Figura 3.** Hematoxilina-Eosina. Metástasis hepática. Componente neuroendócrino. 200 x.



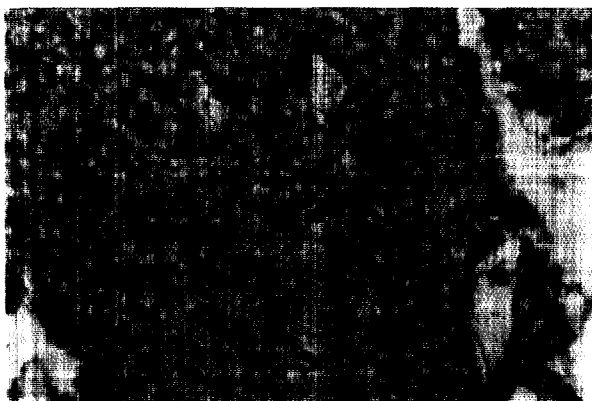
**Figura 6.** Técnica de Grimelius positiva en área de diferenciación neuroendócrina en cuello uterino. 400x.



**Figura 7.** Técnica de Grimelius positiva en metástasis hepática.



**Figura 8.** Técnica de inmunohistoquímica para cromogranina positiva en metástasis hepática. 40 x.



**Figura 9.** Técnica de inmunohistoquímica para cromogranina positiva en metástasis hepática. 400 x.

## Bibliografía

1. **Masood S, Rhatigan R.** Expression and prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in adenocarcinoma of the uterine cervix. An immunocytochemical study. *Cancer* 1993; 72: 511-8.
2. **Miller B, Flax S.** The presentation of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1993; 72: 1281-5.
3. **Donadello N, Balestreri D.** Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 133-8.
4. **Kozachenko V, Ramarajapalli M.** Influence of metastases on the prognosis of adenocarcinoma of uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13: 394-7.
5. **Barret R, Leutcher R.** Neuroendocrine features in poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the cervix. *Cancer* 1987; 60: 2325-30.
6. **Benda JA.** Pathology of cervical carcinomas and its prognostic implications. *Semin Oncol* 1994; 21(1): 3-11.
7. **Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E.** Atlas of tumor pathology. Tumors of cervix, vagina and vulva. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1992: 103-6 (3<sup>rd</sup> series, fasc 4).
8. **Chetty R, Clark S, Bhathall P.** Carcinoid tumor of the uterine corpus. A Pathological anatomy and histo-pathology. *Virchows Arch* 1993; 442: 93-5.
9. **Turner W, Gallup D, Talledo E, Otken L, Guthrie T.** Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix complicated by pregnancy. *Obstetr Gynecol Suppl* 1986; 67(3): 80-3.
10. **Norris H, Mc Cauley K.** Unusual forms of adenocarcinoma of the cervix. An update. *Pathol Annu* 1993; 28: 73-95 (part 1).
11. **Belser A, Holm R.** Small cell carcinoma of the cervix. A clinic pathologic study of 26 patients. *Cancer* 1994; 73: 672-7.
12. **Rosai J.** Carcinomas invasores del cérvix. In: Ackerman's Surgical Pathology, 8<sup>a</sup> ed. Missouri: Mosby, 1996: 1359-91.
13. **Sheets E, Berman HL, Hrontas CK.** Clasificación histopatológica de los cánceres invasores de cuello uterino. In: Coppeland LJ. Ginecología. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1994: 961. (Cap 53. Editorial).