

## Casos Clínicos

# Carcinoma neuroendocrino primario de vagina. Revisión de literatura a propósito de un caso

*Juan Caripidis S<sup>1</sup>, Jennifer De Pinho M<sup>2</sup>, Yrma Linares<sup>3</sup>, Yohana Pérez F<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Médico cirujano, especialista en Obstetricia y Ginecología, Perinatología. Hospital de Clínicas Caracas, San Bernardino. Caracas – Venezuela.

<sup>2</sup> Médico cirujano, especialista en Obstetricia y Ginecología, Cirugía Ginecológica Mínimamente Invasiva. Hospital de Clínicas Caracas, San Bernardino – Venezuela.

<sup>3</sup> Médico cirujano, especialista en Anatomía Patológica. Hospital de Clínicas Caracas, San Bernardino. Caracas – Venezuela.

<sup>4</sup> Médico cirujano, especialista en Obstetricia y Ginecología, Endocrinología Ginecológica y Fertilidad. Clínica El Ávila, Edo. Miranda - Venezuela

### RESUMEN

El carcinoma primario de vagina representa 1 a 2% de los cánceres ginecológicos, siendo la diferenciación histológica neuroendocrina de células pequeñas extremadamente infrecuente, sólo se han reportado 28 casos en la literatura, describiéndose en orden de frecuencia en cérvix, endometrio, ovario, vagina y vulva. Se observa con más frecuencia en mujeres postmenopáusicas. Se presenta el caso de paciente femenino, de 39 años de edad, quien acude a la consulta por presentar secreción genital serohemática, fétida, de 1 mes de evolución, evidenciándose al examen físico lesión exofítica, friable, renitente, de aproximadamente 4 cm de diámetro, en tercio superior y cara posterolateral izquierda de vagina, por lo que se realiza biopsia excisional de dicha lesión, siendo el diagnóstico anatomopatológico carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, grado histológico: 3. A propósito de este caso, se realiza una revisión del tema, haciendo hincapié en la importancia de la exploración ginecológica exhaustiva que incluya tomas de citologías y colposcopias periódicas, tomando en cuenta la vagina y así, realizar diagnóstico precoz en vista que el riesgo de carcinoma en dicha zona es infrecuente, mejorando el pronóstico y sobrevida de las pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma neuroendocrino de vagina; Carcinoma primario; Carcinoma de células pequeñas; Cromogranina; Sinaptofisina.

### ABSTRACT

The primary carcinoma of the vagina represents 1 to 2 % of gynecologic cancers, being the histological differentiation neuroendocrine of small cells extremely infrequent, only 28 cases have been reported in the literature, describing in order of frequency: in the cervix, endometrium, ovary, vagina and vulva. It is most commonly seen in postmenopausal women. We present the case of a female patient, 39 years old, who comes to medical consult due to serohematic, fetid, genital discharge of 1 month of evolution, evidencing at physical examination an exophytic lesion, friable, renitent, with a diameter of approximately 4 cm, in the upper third and posterolateral left side of the vagina, for which an excisional biopsy of said lesion is performed, being the anatomopathological diagnosis neuroendocrine carcinoma of small cells, histological grade: 3. A bibliography reviewed was made, emphasizing the importance of exhaustive gynecological exploration with periodic cytology

and colposcopy examinations, including the vagina for early diagnosis in view of carcinoma risk in this area is uncommon, improving the prognosis and survival of patients.

**KEYWORDS:** Vaginal neuroendocrine carcinoma, Primary carcinoma, Small cell carcinoma, Chromogranin, Synaptophysin

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma neuroendocrino primario del tracto genital femenino es un tumor muy raro, describiéndose en orden de frecuencia en cérvix, endometrio, ovario, vagina y vulva <sup>(1)</sup>. El carcinoma primario de vagina representa 1 a 2% de los cánceres ginecológicos, siendo la diferenciación histológica neuroendocrina de células pequeñas extremadamente infrecuente, sólo se han reportado 28 casos en la literatura <sup>(2)</sup> y su localización más habitual en vagina es el tercio superior y cara posterior de la misma <sup>(3)</sup>.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de paciente femenino, de 39 años de edad, IVG IIC IIA, quien acude a nuestra consulta ginecológica en Hospital de Clínicas Caracas por presentar secreción genital serohemática escasa, fétida de 1 mes de evolución, sin otros concomitantes. Entre los antecedentes ginecoobstétricos de importancia están: un compañero sexual, legrado uterino por gestación anembrionada 3 meses antes de presentar clínica actual, niega infección de transmisión sexual previa (control citológico anual negativo para lesión intraepitelial escamosa o malignidad).

Al examen físico ginecológico, se observó y se tactó lesión exofítica, friable, renitente, de aproximadamente 4 cm de diámetro, en tercio superior y cara posterolateral izquierda de vagina; cuello macroscópicamente sano. Al tacto rectal: ampolla vacía, sin lesiones; parametrios libres. Se tomó biopsia excisional de dicha lesión (ver Figura N° 1) y se realizó ecografía pélvica transvaginal, donde se apreció útero y ovarios sin alteraciones aparentes.

Estudio anatomopatológico reportó Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, grado histológico: 3. Inmunohistoquímica: citoqueratinas (CK AE1/AE3) positivo (que demuestran el origen epitelial de las células); cromogranina y sinaptofisina positivo (que demuestra la diferenciación neuroendocrina del carcinoma); Ki-67 inmunoreacción

positiva nuclear, de fuerte intensidad (que demuestra la alta actividad proliferativa característica de esta neoplasia maligna) (Ver Figura N° 2).

A) Histopatología donde se observa a bajo aumento, en la superficie, el epitelio escamoso de tipo mucoso de la vagina e inmediatamente debajo de éste una proliferación de células redondas pequeñas, de núcleos hipercromáticos con citoplasma no discernible, dispuestas en sábanas en el corion. H&E, 100x. B) Histopatología a mayor aumento, donde se observa las características de las células de núcleos irregulares, hipercromáticos de cromatina granular, moldeamiento y citoplasma muy escaso o no discernible con mitosis en forma de "Y". H&E, 400x. C) Inmunohistoquímica Citoqueratina AE1/AE3 con marcaje positivo. D)

Inmunohistoquímica Cromogranina con marcaje positivo. E) Inmunohistoquímica Ki67 positivo.

Se revaloró paciente 2 semanas después del diagnóstico, donde se realizó colposcopia (sin atipias en cuello uterino), donde se observó lesión recidivante, de aproximadamente 0.5 cm de diámetro, similares características y misma localización en vagina (Ver figura N°3). Se tomó biopsia de endometrio y cuello uterino en zona de transformación, que reportó negativo para malignidad.

Se indicó TAC abdomino-pélvica y Rx de tórax: sin alteraciones; valoración por gastroenterología, donde realizaron endoscopia digestiva inferior que demostró compresión extrínseca en recto bajo; valoración por urología donde realizaron cistoscopia siendo ésta normal.

Se catalogó como Carcinoma de vagina estadio I. Se inició tratamiento con quimioterapia a base de etopósido y cisplatino (6 ciclos de 3 días) + radioterapia externa concurrente (logrando 5040 cGy a pelvis y drenaje linfático inmediato, en 28 sesiones) + braquiterapia con cilindro de tándem (4 implantes de 500 cGy cada uno para un total de 2000 cGy) + Octreótido LAR: 30 mg VIM mensual, con buena tolerancia y respuesta al tratamiento. Se evaluó a la paciente un mes posterior al cumplimiento del tratamiento, sin evidencia de lesión en vagina.

## DISCUSIÓN Y REVISIÓN DE LITERATURA

Según la FIGO, sólo se considera carcinoma primario de vagina a aquellas lesiones confinadas a la vagina sin invasión del cuello uterino o la vulva. Debe diferenciarse de los carcinomas metastásicos que constituyen la mayoría de los cánceres de vagina (80-90%)<sup>(4)</sup>.

El carcinoma primario se clasifica en<sup>(5)</sup>:

- 1.- Epiteliales: carcinoma de células escamosas (el más frecuente observándose en 90% de los casos), adenocarcinoma, adenocarcinoma de células claras, melanoma, carcinoma de células pequeñas.
- 2.- Mesenquimatosos (sarcomas): leiomiomas, rhabdomyosarcomas (botrioides)
- 3.- Mixtos: epiteliales, mesenquimatosos.
- 4.- De células germinales: tumor del saco vitelino o del seno endodérmico, carcinoma embrionario.

Alboreas Saavedra et al. documentaron el primer caso de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del tracto genital femenino en 1972 y fue diagnosticado en cuello uterino<sup>(6)</sup>. Similares tumores fueron reportados en ovario, endometrio y vulva. El primer paciente con carcinoma primario de células pequeñas en vagina que se confirmó inmunohistoquímicamente como tumor con características neuroendocrinas fue publicado por Scully et al. en 1984<sup>(7)</sup>.

En Latinoamérica, no existen publicaciones acerca de carcinoma neuroendocrino primario de vagina. Sólo se han descrito este tipo de carcinomas en cuello uterino (último caso publicado en 2015 por Sandoval-Díaz et. al, en Perú<sup>(8)</sup>); y en endometrio (publicado en nuestro país, Venezuela, en 2009 por Reyna-Villasmil et al.<sup>(9)</sup>).

Este carcinoma se observa con más frecuencia en mujeres postmenopáusicas, siendo la edad promedio 59 años, manifestándose con sangrado genital postmenopáusico, pudiéndose observar además dolor pelviano, rectorragia o hematuria; no obstante, el 27% de los casos son asintomáticos<sup>(10)</sup>. La edad de nuestra paciente es menor a la del promedio, siendo 39 años, presentando secreción serohemática, fétida. Sin embargo, en un estudio realizado por Bing et. al. de 3 pacientes asociado a 21 casos encontrados en la literatura, describen un rango de edades entre 38 y 74 años<sup>(11)</sup>.

Se desconoce la causa de carcinoma primario de vagina. La asociación del carcinoma de cuello uterino con el virus de papiloma humano sugiere que el carcinoma de vagina puede tener relación similar, siendo este virus encontrado en un 80% de las

lesiones precursoras y en un 60% de los carcinomas de células escamosas de vagina. Además, hasta el 30% de las mujeres con carcinoma de vagina tienen antecedentes de cáncer de cuello uterino tratado en los 5 años previos<sup>(4)</sup>. Este no es el caso de la paciente descrita en esta revisión, en vista que no posee antecedentes de VPH ni cáncer de cuello uterino. Inclusive, los resultados de la citología, colposcopia y biopsia de cuello uterino arrojaron negativos para lesión intraepitelial escamosa o malignidad.

En un estudio clínico prospectivo y descriptivo realizado por Uzcátegui et. al, en donde incluyeron 100 pacientes, demostraron la utilidad de la colposcopia y citología como métodos diagnósticos para patología vaginal, reportando 81 casos positivos: 19 pacientes (23,4%) con neoplasias intraepiteliales vaginales I; y 62 (76,5%) lesiones no neoplásicas, entre ellas 47 (75,8%) con infección por VPH y 15 (24,2%) con otras lesiones. De esas 81 pacientes, la citología vaginal detectó patología en 42 casos y 37 demostraron cambios colposcópicos, siendo 45,9% en el tercio superior de vagina. La sensibilidad y especificidad de la citología para el diagnóstico de lesiones vaginales fue 46% y 33%, de la colposcopia 47% y 78%, y el uso combinado de citología y colposcopia fue 80% y 26%, respectivamente. Ellos concluyeron que la colposcopia es un método útil para el diagnóstico de patología vaginal y que su uso combinado con la citología incrementa la sensibilidad del mismo; sin embargo, el estudio citológico realizado de manera aislada tiene muy poca capacidad para predecir la presencia de patología vaginal<sup>(11)</sup>. En otro estudio realizado por Dávila et. al reportaron una sensibilidad de la citología vaginal de 83%<sup>(12)</sup>. Generalmente, no se realiza pesquisa de patología en la vagina debido a la baja incidencia, pero la inspección de la misma debe ser realizada como complemento a la evaluación ginecológica con colposcopia y citología, en vista que el retraso del diagnóstico trae como consecuencia hallazgos de estadios avanzados con malos pronósticos.

La localización más habitual de carcinoma neuroendocrino en vagina es el tercio superior y cara posterior de la misma<sup>(3)</sup>, como ocurrió con nuestra paciente. El diagnóstico definitivo del carcinoma neuroendocrino de células pequeñas se realiza por estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico. Las células atípicas ricas en cromatina con escaso citoplasma y núcleo con discreto nucléolo demuestra crecimiento sólido difuso. Los gránulos neuroendocrinos se reconocen ocasionalmente por el microscopio electrónico<sup>(13)</sup>. El tumor se considera de

carácter neuroendocrino con la presencia de gránulos neurosecretorios o la expresión en el tejido de al menos 2 marcadores neuroendocrinos inmunohistoquímicos distintos de enolasa neuro-específica (NSE). Los principales marcadores inmunohistoquímicos neuroendocrinos son la sinaptofisina (sensibilidad: 60-90%) y la cromogranina (sensibilidad: 50-76%); la presencia de citoqueratina (AE1/AE3, CAM5.2) demuestra las células de origen epitelial y la molécula de adhesión celular neural (CD56) es considerado el marcador más sensible para el diagnóstico de células pequeñas (sensibilidad: 71-92%)<sup>(13,14)</sup>. En nuestro caso, el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas fue diagnosticado observando en la coloración hematoxilina-eosina, células atípicas con núcleos irregulares, hiper cromáticos con citoplasma muy escaso y no discernible (alta relación núcleo/citoplasma); e inmunomarcaje positivo para citoqueratinas (CK AE1/AE3), cromogranina A, sinaptofisina y ki67.

La evaluación clínica completa es esencial para establecer el origen del tumor y descartar metástasis, siendo el pulmón el sitio más frecuente de carcinoma primario de células pequeñas. También es importante destacar que la estadificación de carcinoma en vagina según la FIGO debe ser clínica y no quirúrgica<sup>(1)</sup>. En nuestro caso clínico, a la paciente se le realizó un examen físico exhaustivo y se estudió con diferentes paraclínicos (TAC abdomino-pélvica, Rx de tórax, endoscopia digestiva superior e inferior, cistoscopia) para excluir extensión directa y carcinoma primario en otros tejidos, ya que el carcinoma de células pequeñas de vagina es similar histológicamente al carcinoma de células pequeñas pulmonar, por lo que se catalogó como carcinoma primario de vagina estadio I.

Este carcinoma tiene un alto grado de diseminación temprana y generalizada y el 85% de los casos muere dentro del primer año de diagnóstico<sup>(10)</sup>. En la revisión de Bing et. al, 5 de 18 pacientes presentaron metástasis a distancia en el momento del diagnóstico<sup>(1)</sup>. En el caso acotación, no presentó metástasis.

No se ha llegado a un consenso sobre el óptimo tratamiento, ya que esta patología es muy rara y las terapias actuales han dado resultados pobres. Las opciones de tratamiento generalmente se basan en el estadiaje clínico y condiciones en que se encuentra la paciente. Para las lesiones pequeñas (< 4cm) sin evidencia de metástasis, se plantea la resección quirúrgica con vaginovulvectomy parcial o total con

linfadenectomía inguinal y pélvica bilateral, seguido de quimioterapia combinada con radioterapia<sup>(1)</sup>. Recientes estudios respaldan el uso de cisplatino con o sin etopósido en carcinoma de células pequeñas para mejorar la sobrevida. En el pulmón, la cirugía se usa principalmente para lograr el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas o para resección de lesiones limitadas. Históricamente, la radiación era el enfoque primario estándar para la enfermedad en etapa limitada; sin embargo, los datos retrospectivos sugieren que la cirugía arroja mejores resultados clínicos. Cuando se extrapola el manejo de carcinoma de células pequeñas en pulmón al tracto genital, el uso de etopósido/cisplatino concurrente con radiación pélvica es recomendado. Las tasas de respuesta inicial son altas (50-79%), pero se puede desarrollar quimiorresistencia.

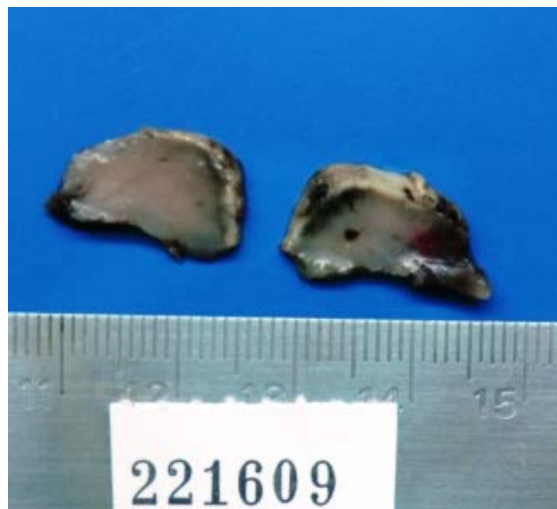
La vincristina/doxorubicina/ciclosfosfamida y topotecán se consideran terapias alternativas o de segunda línea debido a su toxicidad<sup>(15)</sup>. Nuestra paciente presentó carcinoma estadio I (confinado a la vagina) con lesión de aproximadamente 4cm de diámetro, por lo que recibió quimioterapia a base de etopósido y cisplatino (6 ciclos de 3 días) + radioterapia externa concurrente (logrando 5040 cGy a pelvis y drenaje linfático inmediato, en 28 sesiones) + braquiterapia con cilindro de tándem (4 implantes de 500 cGy cada uno para un total de 2000 cGy) + Octreótido LAR: 30 mg VIM mensual, como es sugerido en la actual literatura, con buena tolerancia y respuesta al tratamiento.

## CONCLUSIONES

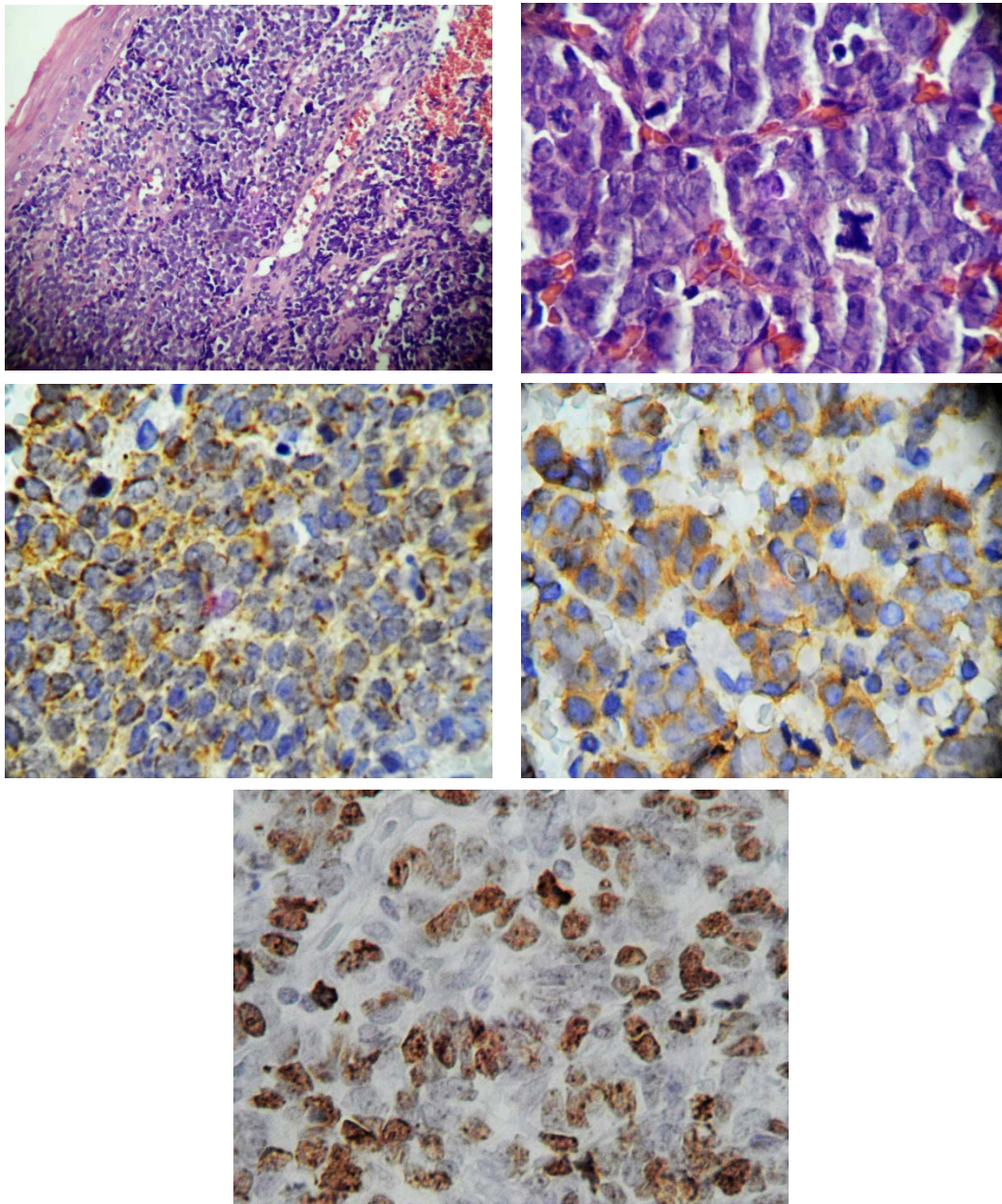
El diagnóstico de carcinoma primario de vagina debe establecerse después de la exclusión de extensión directa del tumor desde el cérvix y metástasis de pulmón y otros sitios extrapulmonares. La ausencia de cualquier masa en el cérvix y radiografía de tórax normal descarta esa posibilidad<sup>(16)</sup>. Es importante la exploración ginecológica exhaustiva incluyendo tomas de citologías y colposcopias periódicas, tomando en cuenta la vagina y así, realizar diagnóstico precoz en vista que el riesgo de carcinoma en dicha zona es infrecuente (1-2% de todos los cánceres ginecológicos), mejorando el pronóstico y sobrevida de las pacientes. En vista de la rareza de la enfermedad, aún no se ha llegado a un consenso internacional para el manejo terapéutico del mismo.

## REFERENCIAS

- 1.- Bing Z., Levine L., Lucci J., et al. Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Vagina. Arch. Pathol Lab Med 2004;128:857-862.
- 2.- Cohen J, Chan J, Kapp D. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract, Current Opinion in Oncology, vol. 24, no. 5, pp. 572–579, 2012.
- 3.- De la Rosa JH, Usandizaga JM, Ibáñez. Carcinoma primario de vagina. Clin Invest Ginecol Obstet. 2001;28(5):2009-212
- 4.- Berek, J. Ginecología de Novak. 14va edición. España: Editorial Wolters Klumer, Lippincott; 2008. 1500-1506pp.
- 5.- Usandizaga J, De la Fuente P. Obstetricia y Ginecología, Vol. 2. España: Editorial Marbán; 2010. 1054-1057pp.
- 6.- Albores-Saavedra J, Poucell S, Rogriguez-Martinez HA. Primary carcinoid of the uterine cervix. Patología 1972; 10:185-93.
- 7.- Scully RE, Aguirre P, DeLellis RA. Argyrophilia, serotonin, and peptide hormones in the female genital tract and its tumors. Int J Gynecol Pathol 1984; 3:51-70.
- 8.- Sandoval-Díaz I et. al. Tumor neuroendocrino en cérvix uterino: reporte de caso. Rev Chil Obstet Ginecol 2015; 80(1):60-64.
- 9.- Reyna-Villasmil E et. al. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del endometrio. Reporte de caso. Clin Invest Gin Obst. 2009;36(2):70-72
- 10.- Kaminski JM et. al. Primary small cell carcinoma of the vagina. Gynecol Oncol 2003;88:451–5.
- 11.- Uzcátegui YB et. al. Patología vaginal: utilidad de la citología y la colposcopia como métodos diagnósticos. Rev Obstet Ginecol Venez 2012; 72 (3): 161-170.
- 12.- Dávila R, Miranda M. Vaginal intraepithelial neoplasia and the Pap smear. Acta Cytol 2000; 44 (2):137-140.
- 13.- Hayashi M. et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina. Oncology 2000;58:300-4.
- 14.- Coleman NM et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the vagina with merkel cell carcinoma phenotype. Am J Surg Pathol 2006;30:405-10.
- 15.- Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig P. Neuroendocrine tumors of gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. Gynecologic Oncology 2011; 122: 190-198.
- 16.- Kar A. et. al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina – a rare entity at a rare site. Asian J. Pharm. Hea. Sci. 2012; 2 (4): 448-450.



**Figura N° 1. Corte macroscópico de lesión en vagina.** Dos fragmentos irregulares de tejido, pardo gris con áreas de hemorragia que miden en conjunto 4 x 2.5 x 1.3cm. Al corte, son grisáceas, homogéneas.



**Figura N° 2. Fotomicrografía de lesión:** carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de vagina.



**Figura N° 3.** Lesión recidivante en tercio superior y cara posterolateral izquierda de vagina