



Carcinoma de pequenas células de colo uterino: um relato de caso

Neuroendocrine carcinoma of small uterine cervical cells: a case report

Kalysta de Oliveira Resende Borges

Doutoranda em Engenharia de Recursos Naturais da Amazônia

Instituição: Oncológica Tapajós

Endereço: Avenida Presidente Vargas, nº 2144, Santa Clara- STM-PA

E-mail: kalysta6@gmail.com

Bianca Victória Resende Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC, Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: biancatimao@hotmail.com

Camila Avelino De Paula

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC, Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

Herbert Cristian De Souza

Doutorado em Biotecnologia e Biodiversidade pela Universidade Federal de Goiás (UFG)

Instituição: IMEPAC, Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

Giulia Manuella Resende Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC, Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: giuliamanuella@hotmail.com

Poliana Pezende

Enfermeira Especialista em Oncologia

Instituição: Oncológica Tapajós

Endereço: Avenida Presidente Vargas, nº 2144, Santa Clara, STM-PA

E-mail: poliana.pezente@oncologicadobrasil.com.br

Cairo Borges Junior

Especialista em Gestão Financeira

Instituição: Oncológica Tapajós

Endereço: Avenida Presidente Vargas, nº 2144, Santa Clara, STM-PA

E-mail: cairosantarem@gmail.com

**Karla Fabiane de Oliveira Maia Penalber**

Médica Especialista em Oncologia clínica

Instituição: Oncológica Tapajós

Endereço: Avenida Presidente Vargas, nº 2144, Santa Clara, STM-PA

E-mail: karlamaia3@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias malignas raras derivadas de células neuroendócrinas ou de células pluripotentes. A presença de grânulos neurosecretores que caracterizam a patologia, é dada vide microscopia eletrônica ou por estudos imuno-histoquímicos específicos. O carcinoma neuroendócrino é um tipo pouco diferenciado de TNE. Os carcinomas de pequenas células são configurados como tumores neuroendócrinos; sendo os pulmões o sítio mais prevalente destes tumores. Outros acometimentos, como nas pequenas células de colo uterino é ainda mais raro e costumam ter um curso altamente agressivo. Relato de caso: Paciente do sexo feminino de 34 anos, com história de metrorragia severa, dor em andar inferior de abdome e manifestações anêmicas, nos últimos 3 meses que antecederam a consulta, com necessidade de transfusão de hemocomponentes. Nega tabagismo, etilismo, doenças prévias e relatos de sinais ou sintomas constitucionais. À ultrassonografia endovaginal, presença de massa heterogênea em colo uterino. Em seguimento de processo investigativo, à ressonância de pelve, fora vista volumosa lesão expansiva em colo uterino seguida de outros achados, os quais levaram à colposcopia com biópsia tumoral. A posteriori, os laudos histopatológico e imuno-histoquímico foram compatíveis com carcinoma neuroendócrino de pequenas células. Conclusão: Os TNE(s) ainda são um repto oncológico. O amplo espectro clínico, a raridade e os poucos casos em literatura tornam o diagnóstico e o manejo difíceis, sendo, então, imprescindível uma abordagem interdisciplinar em analogia a uma ampla investigação laboratorial. São necessários mais estudos para aumentar a rede de informações a fim de melhorar os achados, terapêuticas e prognósticos.

Palavras-chave: tumores neuroendócrinos, carcinoma de pequenas células, colo uterino.

ABSTRACT

Introduction: Neuroendocrine tumors (NET) are rare malignant neoplasms derived from neuroendocrine or pluripotent cells. The presence of neurosecretory granules that characterize the pathology is given by electron microscopy or by specific immunohistochemical studies. Neuroendocrine carcinoma is a poorly differentiated type of NET. Small cell carcinomas are configured as neuroendocrine tumors; the lungs being the most prevalent site of these tumors. Other involvements, such as small cells in the cervix, are even rarer and usually have a highly aggressive course. Case report: A 34-year-old female patient, with a history of severe metrorrhagia, pain in the lower abdomen and anemic



manifestations, in the previous 3 months consultation, requiring transfusion of blood components. Denies smoking, alcoholism, previous diseases and reports of constitutional signs or symptoms. On endovaginal ultrasound, presence of a heterogeneous mass in the cervix. In follow-up to an investigative process, at pelvis MRI, a large expansive lesion in the cervix was seen, followed by other findings, which led to colposcopy with tumor biopsy. A posteriori, the histopathological and immunohistochemical reports were compatible with small cell neuroendocrine carcinoma. Conclusion: NET(s) are still an oncological challenge. The wide clinical spectrum, the rarity and the few cases in the literature make the diagnosis and the specific management, therefore, an interdisciplinary approach is essential, in analogy to a wide laboratory investigation. More studies are published to increase the information network in order to improve findings, therapies and prognoses.

Keywords: neuroendocrine tumors, small cell carcinoma, uterine cervix.

1 INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias malignas derivadas de células neuroendócrinas ou de células pluripotentes, caracterizadas pela presença de grânulos neurosecretores identificados por meio de microscopia eletrônica ou por estudo imuno-histoquímico (IHQ) para cromogranina, sinaptofisina, enolase neuroespecífica ou PGP 9.5. Os TNE(s) geralmente estão localizados no pâncreas, trato gastrointestinal e pulmões. Os tumores neuroendócrinos de alto grau são descritos como uma variante extrapulmonar do carcinoma de pequenas células. O carcinoma neuroendócrino é um tipo pouco diferenciado de TNE, sempre grau 3 e com taxa mitótica alta, também chamados de “carcinoma neuroendócrino de pequenas células” ou “carcinoma neuroendócrino de grandes células”. Raramente, os carcinomas neuroendócrinos também podem ocorrer em outros órgãos, como a genitália feminina.¹

O tumor neuroendócrino de cérvix pode ser classificado como tumor carcinóide, tumor carcinóide atípico, carcinoma neuroendócrino de pequenas células e carcinoma neuroendócrino de grandes células. Os dois primeiros são considerados como tumores neuroendócrinos de baixo grau, e os dois últimos como tumores neuroendócrinos indiferenciados de alto grau.²



O carcinoma neuroendócrino do colo do útero é uma variante histológica agressiva do câncer do colo do útero, responsável por cerca de 1-1,5% de todos os cânceres do colo do útero.^{3,4} O carcinoma neuroendócrino da cérvix é associado com infecção pelo HPV 18 e em extensão menor pelo subtipo 16.⁵

Os tumores neuroendócrinos de alto grau apresentam alta taxa de metástases linfáticas e hematogênicas, mesmo quando a doença se limita ao colo de útero. A recomendação do estadiamento é por meio da realização de tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve ou PET-TC. O tratamento preferencial é o multimodal, com associação de cirurgia, quimiorradiação e quimioterapia sistêmica.⁶

Devido à raridade dessa malignidade, o manejo do carcinoma neuroendócrino do colo do útero é difícil e associado à incerteza. Uma abordagem interdisciplinar é necessária, porque a maioria dos estudos que investigam o tratamento de tumores neuroendócrinos foi realizada em pacientes com tumores em outros órgãos que não o colo do útero, principalmente pulmão e pâncreas.⁷

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo qualitativo e exploratório de relato de caso com a apresentação de dados obtidos por meio de análise retrospectiva de prontuários em uma Clínica Oncológica no Baixo Amazonas, seguido de uma revisão de literatura do tema.

3 RELATO DE CASO

V.S.P., sexo feminino, 34 anos, casada, procedente e residente em Santarém-PA. Paciente deu entrada no serviço de Onco-Hematologia da Oncológica Tapajós em julho de 2020, com história de metrorragia severa, dor em andar inferior de abdome e manifestações anêmicas, reportadas pela mesma como cansaço, astenia, palidez cutâneo-mucosa progressiva e tonturas, nos últimos 3 meses que antecederam a consulta, com necessidade de transfusão de hemocomponentes. Como antecedente pessoal relatava uma gestação



anterior a termo de parto normal. Em relação aos hábitos, negava tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e negava antecedentes de doenças endócrinas, vasculares, cardiopatias e cirurgias. Paciente com excelente performance status, autonomia e independência, sem relatos de sinais ou sintomas constitucionais. Realizou ultrassonografia endovaginal em junho de 2020 com presença de massa heterogênea em colo uterino medindo 7,90 x 4,92cm. Seguiu investigação com RNM de pelve em 03/07/2020, mostrando volumosa lesão expansiva em colo uterino, estendendo-se inferiormente e ocupando cavidade vaginal em seus terços médio e superior, linfonodomegalias atípicas em cadeias ilíacas bilateralmente (direita: 2,2 x 1,9cm e esquerda: 2,2 x 2,0cm), sendo submetida a colposcopia com biópsia tumoral. A varredura imaginológica de julho de 2020 com tomografia computadorizada de tórax e cintilografia óssea não evidenciaram alterações. O laudo histopatológico mostrava neoplasia neuroendócrina e no exame imuno-histoquímico, os achados foram compatíveis com carcinoma neuroendócrino de pequenas células (KI 67=80%), sendo os marcadores de anticorpos: AE1/AE3: positivo em raras células; CDX2_{DAX-COX2}: positivo em raras células; CK7_{OV-TL12/30}: negativo; CK20: negativo; Ki-67: positivo em 80% das células; P16: positivo; P53: negativo; P63: negativo; PAX-8: negativo; Sinaptofisina: positivo; TTF-1: negativo.

Feito proposta terapêutica de quimioterapia antineoplásica sistêmica para doença avançada, definida como doença não limitada a um campo de radioterapia, com esquema EP que consiste em cisplatina, 60 mg/m² endovenosa, no D1 e etoposídeo, 120 mg/m² EV, do D1 ao D3, repetidos a cada 3 semanas, por 6 ciclos. Não houve recomendação de RT profilática de cérebro total devido à pouca evidência na literatura. Após completar o primeiro ciclo infusional, a paciente evoluiu com estaque da hemorragia genital e das dores abdominais. Paciente completou os 6 ciclos quimioterápicos propostos entre 03/08/2020 e 16/11/2020, sem intercorrências dignas de nota e com cessação de todos os sintomas ginecológicos previamente relatados. Na varredura armada pós quimioterapia, houve resposta imaginológica completa, com tomografias de tórax em 04/12/2020 sem alterações e RNM de pelve feminina e abdome



superior em 01/12/2020 com ausência de lesões expansivas (sem evidências de doença). Paciente fora encaminhada para cirurgia oncológica em 22/03/2021, com laudo histopatológico mostrando útero e terço superior de vagina com ausência de neoplasia além de anexos direito e esquerdo (ovários e tubas) livres de neoplasia, configurando resposta patológica completa. Em 22/04/2021, fora realizado novo *screening* radiológico com tomografias computadorizadas de tórax, abdome total e crânio dentro dos limites da normalidade. Paciente permanece em acompanhamento especializado, assintomática até a conclusão deste relato em maio de 2021.

4 DISCUSSÃO

Os carcinomas de pequenas células são configurados pela OMS como tumores neuroendócrinos. São raros, compreendendo entre 2,5% e 5,0% nos sítios extrapulmonares.⁸ Quando se tratando de um acometimento nas pequenas células de colo uterino, a incidência é ainda menor, variando de 0,3% a 3,0%.⁹ Este raro subtipo, costuma ter um curso altamente agressivo, frequentemente acompanhado de metástases precoces, envolvendo as cadeias de linfonodos, ossos, cérebro, pulmões, fígado e pâncreas.¹⁰ Idade, comprometimento linfonodal, tabagismo, histologia pura de pequenas células e tamanho do tumor são fatores prognósticos independentes. A sobrevida global em 5 anos é de 36% e a SG mediana varia entre 22 e 25 meses.⁶

Consoante acima referido, os CPC(s) de colo uterino são tumores com linhagem neuroendócrina, revelando na imuno-histoquímica, positividade para marcadores como a enolase neurônio específico, CD56, sinaptofisina e cromogranina A.¹¹

O estadiamento FIGO pode ser aplicado na histologia de tumores neuroendócrinos¹², porém as classificações de dois estágios, doença localizada e doença avançada, definidas como limitadas ou não a um campo de radioterapia, respectivamente, são as mais utilizadas para a definição terapêutica.

A maioria das séries e ensaios prospectivos não selecionou apenas casos específicos de carcinoma de pequenas células de colo uterino com diagnóstico



histológico confirmado. O tratamento da doença avançada é derivado da extrapolação do tratamento do carcinoma neuroendócrino de pequenas células do pulmão. Pacientes com estádios clínicos precoces tem alta mortalidade a despeito de tratamento agressivo. Quimioterapia é usada para controle de doença a distância e radioterapia para controle local.

Análogo ao processo de tratamento, há recomendações e alertas dignos de nota, como atenção sobre a qualidade de vida, seguindo um protocolo de alimentação saudável e boa ingestão hídrica, bem como a prática de exercícios físicos, sono regular (8 horas por noite), evitar tabagismo e etilismo, e controlar o estresse e a ansiedade.

O prognóstico do CPC do colo uterino é semelhante ao sítio pulmonar, em que as disseminações hematogênicas e linfáticas são precoces. Na ocasião do diagnóstico, entre 60-82% das pacientes têm invasão linfática e 40- 60% apresentam metástases pélvicas. O estágio (FIGO), linfonodos (positivos vs negativos) e profundidade de infiltração estromal ($\geq 2/3$ vs $< 2/3$) são exemplos de fatores prognósticos que estão associados a pior sobrevida.¹³ Neste trabalho, a paciente apresentava doença avançada ao diagnóstico, em conformidade com os dados de literatura. Foi submetida a quimioterapia antineoplásica sistêmica com Etoposídeo e Cisplatina, que contemplam os principais estudos em carcinomas neuroendócrinos, baseados em extrapolação de estudos de carcinoma de pequenas células de pulmão, seguindo-se cirurgia oncológica, considerando o alto potencial de recorrência e agressividade biológica do CPC de cérvix.



5 CONCLUSÃO

O carcinoma de pequenas células de cérvix é um raro e agressivo tipo de tumor neuroendócrino. Em razão da raridade dessa malignidade e dos poucos casos em literatura, o manejo é difícil e incerto, ademais, fica imprescindível a necessidade de uma abordagem interdisciplinar para diagnóstico precoce a fim de melhorar o prognóstico. O amplo espectro clínico em que a doença pode vir a manifestar, muitas vezes dificulta a detecção, assim, a analogia a vários exames específicos torna-se importante para a equipe profissional responsável, porque com uma maior rede de informações, mais próxima fica a identificação do caso. Torna-se necessário, além do supracitado, uma próspera experiência clínica e uma ampla investigação laboratorial, vide testes e análises genéticas quando à disposição. Esforços devem ser feitos para tratar as pacientes de forma mais homogênea através de redes de cooperação nacionais e internacionais e novos estudos são necessários para melhorar prognóstico e desfechos. Esse caminho, portanto, já se mostrou ser o mais próximo para o rápido achado, evolução nas terapêuticas e decaimento da morbimortalidade.



REFERÊNCIAS

1. Tempfer, C.B., Tischoff, I., Dogan, A. et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 18, 530 (2018).
2. Calabrich A, Dal Molin GZ. Tumor neuroendócrino de cérvix. *Manual de Oncologia Clínica do Brasil*, [s.d.].
3. Gadducci A, Carinelli S, Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: a therapeutic challenge for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2017; 144:637–46.
4. Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015; 15:805–10.
5. Elsherif S, Odisio EGLC, Faria S, et al. Imaging and staging of neuroendocrine cervical cancer. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(12):3468-3478.
6. Salvo G, Gonzalez Martin A, Gonzales NR, et al. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(6):986-995.
7. Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish task force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol.* 2015; 26:1987–93.
8. Nasu K, Hirakawa T, Okamoto M, et al. Advanced small cell carcinoma of the uterine cervix treated by neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by radical surgery. *Rare Tumors.* 2011;3: e6.
9. Kim DY, Yun HJ, Lee YS, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix presenting with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Obstet Gynecol Sci.* 2013; 56:420–5.
10. Liao LM, Zhang X, Ren YF, et al. Chromogranin A (CgA) as poor prognostic factor in patients with small cell carcinoma of the cervix: results of a retrospective study of 293 patients. *PLoS One.* 2012;7(4): e33674.
11. Rekhi B, Patil B, Deodhar KK, et al. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India. *Ann Diagn Pathol.* 2013; 17:1–9.
12. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):107-108.



13. Ogata DC, Cambuzzi S, Corrêa P. Carcinoma de pequenas células do colo uterino: relato de uma neoplasia incomum. Arq Catarin Med. 2014 out-dez; 43(4): 57-59.



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPC	Carcinoma de Pequenas Células
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HPV	Papiloma Vírus Humano
IHQ	Imuno-histoquímico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET-TC	Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstrons
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida Global
TNE	Tumores Neuroendócrinos