

Experiencia en el tratamiento del carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix

Experience in the treatment of small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix

Karen López Miguel^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5244-3987>

Daniel Ricardo Martínez Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Dayana Pérez Mederos¹ <https://orcid.org/0000-0001-8289-0518>

Jorge Rodríguez Machado¹ <https://orcid.org/0000-0002-0417-7319>

Margarita De Quesada Amigó¹ <https://orcid.org/0000-0001-6708-8674>

Alejandro Linchenat Lambert¹ <https://orcid.org/0000-0003-4375-0517>

Roberto Esperón Noa¹ <https://orcid.org/0000-0002-7002-0619>

Juan Mario Silveira Pablos¹ <https://orcid.org/0000-0002-8423-4052>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: karenlopez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El carcinoma neuroendocrino de cérvix es un subtipo raro y agresivo de cáncer cervical.

Objetivo: Caracterizar a pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix, tratadas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en el período comprendido entre los años 1998 - 2019.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra de trabajo estuvo constituida por 19 pacientes. Se revisaron las historias clínicas donde se tomaron las variables analizadas como tipo de lesión, etapa clínica, técnicas de inmunohistoquímica, modalidad de tratamiento, supervivencia global. El análisis estadístico se realizó a través del programa para Windows SPSS en su versión 15.0. La supervivencia global fue evaluada utilizando el método de Kaplan-Meier.

Resultados: La edad más frecuente al diagnóstico fue ≤ 50 años. El grado de diferenciación de mayor frecuencia fue el indiferenciado (63,6 %). Predominaron las etapas avanzadas IVB y IIIB, según clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, (42,1 % y 21,1 %, respectivamente). La modalidad de tratamiento más empleada fue la quimioterapia con esquema cisplatino/etopósido (63,2 %). La supervivencia a los 5 años fue de 33,7 %.

Conclusiones: Las pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix tienen características clínico-patológicas, pronósticas, y relacionadas con el tratamiento diferente a los carcinomas del cérvix.

Palabras clave: carcinoma neuroendocrino; carcinoma de cérvix; quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Neuroendocrine carcinoma of the cervix is a rare, aggressive subtype of cervical cancer.

Objective: Characterize patients diagnosed with small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated at the National Institute of Oncology and Radiobiology in the period 1998-2019.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted of a sample of 19 patients. The patients' medical records were reviewed to obtain data about the variables analyzed: lesion type, clinical stage, immunohistochemical techniques, treatment mode and overall survival. Statistical analysis was performed with the software SPSS for Windows version 15.0. Overall survival was evaluated with the Kaplan-Meier method.

Results: The most common age at diagnosis was ≤ 50 years. The most frequent differentiation degree was undifferentiated (63.6%). A predominance was found of advanced stages IVB and IIIB according to the International Federation of Obstetrics and Gynecology classification (42.1% and 21.1%, respectively). The treatment mode most frequently applied was chemotherapy with a cisplatin / etoposide scheme (63.2%). Survival at 5 years was 33.7%.

Conclusions: Patients diagnosed with small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix have different clinicopathological, prognostic and treatment-related characteristics from cervical carcinomas.

Key words: neuroendocrine carcinoma; carcinoma of the cervix; chemotherapy.

Recibido: 06/05/2020

Aceptado: 01/06/2020

Introducción

Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) son una variedad histológica del carcinoma cervical, que representan entre 1-2 % de todos los tumores del cuello uterino.^(1,2) En 1972, fue descrito por primera vez por *Albores-Saavedra* y otros,⁽³⁾ como carcinoide del cuello uterino debido a su semejanza con el carcinoide intestinal, y por la presencia de gránulos neuroendocrinos intracitoplasmáticos. En 1997, el Colegio Americano de Patología (CAP), y el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América, describen la nueva clasificación de tumores neuroendocrinos del cérvix.⁽⁴⁾ Esta clasificación comprendió cuatro subtipos, que incluía el carcinoide clásico, carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino de células grandes, y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Este último término puede ser confundido con los carcinomas de células escamosas pequeñas. En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó que la clasificación de los carcinomas cervicales sería similar a la usada para el carcinoma neuroendocrino gastro-entero-pancreático.^(5,6) De acuerdo a esta clasificación, los carcinomas neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos son clasificados: tumores neuroendocrinos grado 1, tumores neuroendocrinos grado 2, y tumores neuroendocrinos grado 3 (subtipos células pequeñas y células grandes).^(7,8) Los carcinomas neuroendocrinos son neoplasias malignas derivadas de las células neuroendocrinas, las cuales producen gran variedad de hormonas y péptidos, pero las manifestaciones clínicas son mínimas.⁽⁹⁾ Su detección mediante técnica de Papanicolau (Prueba citológica), tiene una elevada tasa de falsos negativos, debido a que son proliferaciones subepiteliales con mucosa exocervical y endocervical intactas.⁽¹⁰⁾

El diagnóstico suele ser difícil y requiere de técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), siendo el marcador más sensible y específico la sinaptofisina.⁽¹¹⁾ La mayoría de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada, metástasis ganglionares, y por tanto, con alto riesgo de recurrencias y enfermedad en progresión.^(12,13) En estadios tempranos, el tratamiento es la cirugía radical, y solo se combina con quimioterapia a los tumores mayores de 4 cm; y en estadios avanzados, la combinación de quimioterapia y radioterapia son las estrategias más utilizadas. Las tasas de supervivencia a 2 y 5 años, está entre 43 % y 29 %, respectivamente.^(14,15,16,17)

El objetivo del estudio fue caracterizar a pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix, tratadas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo a pacientes mayores de 18 años de edad, atendidas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), con el diagnóstico de CNE de células pequeñas de cuello uterino, en el período comprendido entre los años 1998 al 2019. La muestra quedó constituida por 19 pacientes, las que fueron identificadas a través, de la base de datos del departamento de Anatomía Patológica y Estadísticas de la institución. Se revisaron las historias clínicas para identificar variables de estudio como; edad, síntomas iniciales, localización y tipo de lesión, estado general, técnicas de IHQ, grado de diferenciación, estadio FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), modalidad de tratamiento, tipo de lesión, etapa clínica, técnica de IHQ, modalidad de tratamiento, esquema de quimioterapia, eventos adversos, evaluación a la respuesta, y supervivencia global.

El análisis estadístico se realizó a través del programa para Windows SPSS en su versión 15.0. Las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas y porcentos. La supervivencia global fue evaluada utilizando el método de Kaplan-Meier.

En el estudio se mantuvo la confidencialidad y privacidad de los datos utilizados de las pacientes.

Resultados

Se estudiaron 19 pacientes con el diagnóstico de CNE de células pequeñas de cérvix. La mediana de edad fue de 41 años (rango 20-88 años), mientras que la mayoría de las pacientes tenían edades ≤ 50 años (63,2 %). El síntoma más frecuentemente reportado fue el sangramiento vaginal, o asintomáticas, ambas con un 32,1 %, cada una. En relación con la localización de la lesión, en el 84,2 % se presentó como cuello sin especificar. Al evaluar la capacidad funcional de las pacientes, fue más frecuente el estado general (ECOG) de 1, en un 68,5 % (Tabla 1).

Tabla 1- Características clínicas de pacientes con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix

Característica	N (%)
<i>Edad (años)</i>	
≤ 50	12 (63,2)
> 50	7 (36,8)
<i>Síntomas iniciales</i>	
Sangramiento	9 (32,1)
Asintomáticas	9 (32,1)
Sangramiento pos-coito	3 (10,7)
Aumento de volumen abdominal	2 (7,1)
Dolor	1 (3,6)
Fístula	1 (3,6)
Otros	3 (10,7)
<i>Localización de la lesión</i>	
Cuello sin especificar	16 (84,2)
Canal endo-cervical	2 (10,5)
Labio posterior	1 (5,3)
<i>Estado General</i>	
1	13 (68,5)
2	3 (15,8)
3	3 (15,8)

Al examen físico ginecológico, los tipos de lesiones macroscópica más observadas fueron las vegetantes y las friables, con un 26,3 %, cada una. En la totalidad de los casos, el diagnóstico de la biopsia fue obtenido por ponche. Las técnicas de IHQ se realizaron al 68,4 % de las biopsias. De estas, el 61,5 % resultó positivo a sinaptofisina. El grado de diferenciación de mayor frecuencia fue el indiferenciado, con un 84,2 %. En relación con la etapa clínica, según la FIGO, predominaron los estadios IVB con un 42,1%, seguido del IIIB con un 21,1% (Tabla 2).

Tabla 2- Características clínicas-patológicas de pacientes con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix

Característica	N (%)
<i>Tipo de lesión</i>	
Vegetante	5 (26,3)
Ulceró-vegetante	4 (21,1)
Ulceró-infiltrante	4 (21,1)
Nodular	1 (5,3)
Friable	5 (26,3)
<i>Inmunohistoquímica (n=13)</i>	
Sinaptofisina positiva	8 (61,5)
Cromogranina positiva	6 (46,1)
<i>Grado de diferenciación</i>	
Indiferenciado	16 (84,2)
Poco diferenciado	2 (10,5)
No determinado	1 (5,3)
<i>Estadio FIGO</i>	
IB2	1 (5,3)
IIA1	1 (5,3)
IIB	3 (15,8)
IIIB	4 (21,1)
IVA	2 (10,5)
IVB	8 (42,1)

La modalidad de tratamiento primario más empleada fue la quimioterapia con un 36,8 %, y el esquema cisplatino/etopósido (63,2 %). El 10,5 % de los casos presentaron evento adverso grave (neutropenia febril grado 3 y 4), y dos pacientes fallecieron por complicación a la quimioterapia (neutropenia febril grado 5). El 31,6 % de las pacientes obtuvo respuesta completa (Tabla 3).

Tabla 3- Modalidades de tratamiento en pacientes con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix

Característica	N (%)
<i>Modalidad de tratamiento</i>	
QTP	7 (36,8)
Cirugía + RTP + BQT + QTP	3 (15,8)
RTP + BQT + QTP	3 (15,8)
QTP + RTP	2 (10,5)
Soporte	2 (10,5)
RTP + BQT	1 (5,3)
Cirugía + QTP	1 (5,3)
<i>Esquema de QTP</i>	
Cisplatino/Etopósido	12 (63,2)
Carboplatino/ Etopósido	3 (15,8)
CAV	2 (10,5)
No tratados	2 (10,5)
<i>Eventos Adversos Grave</i>	
Neutropenia febril G3	2(10,5)
Neutropenia febril G4	2(10,5)
Neutropenia febril G5	2(10,5)
<i>Evaluación de la respuesta</i>	
Respuesta completa	6 (31,6)
Respuesta parcial	4 (21,1)
Enfermedad en progresión	3 (15,8)
Enfermedad estable	1 (5,3)
Desconocido	5 (26,4)

QTP: Quimioterapia; RTP: Radioterapia; BQT: Braquiterapia;
 CAV: Ciclofosfamida/ Adriamicina/ Vincristina

La mediana de supervivencia es de 12,5 meses (rango 9,5-15,7), y una supervivencia a los 5 años, de 33,7 %. (Fig.).

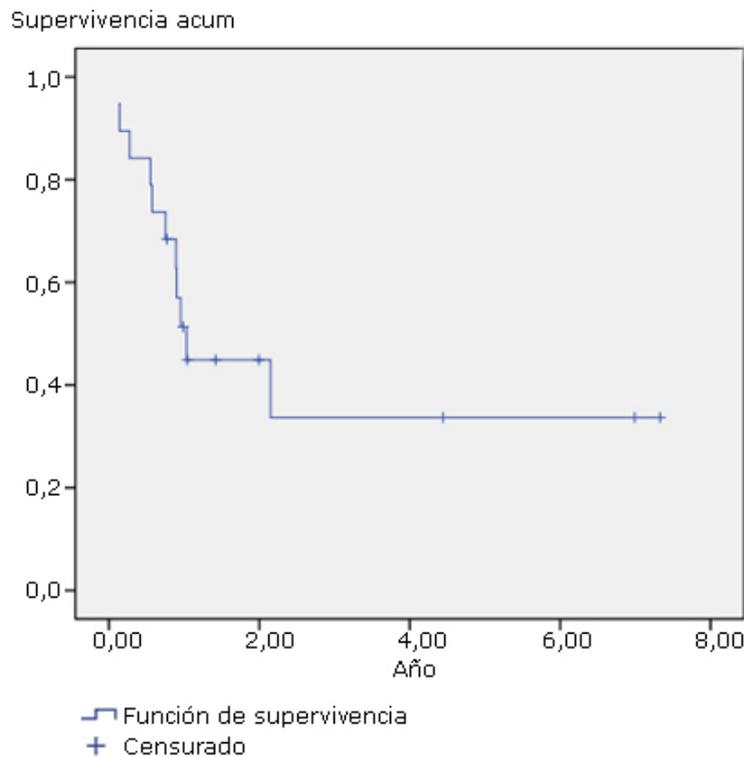


Fig. Supervivencia global de pacientes con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de cérvix.

Discusión

Los CNE de cérvix son entidades nosológicas raras, pero altamente agresivas y con pronóstico desfavorable, por la alta probabilidad de enfermedad a distancia. Garantizar un diagnóstico preciso es de vital importancia, pues es la base de la decisión terapéutica, así como permite pronosticar la supervivencia a largo plazo.^(1,2,14,15,16)

En la presente cohorte de 20 años, se diagnosticaron 19 casos. *Demont*⁽¹⁷⁾ en estudio similar realizado en 10 años, presenta solo cinco casos. La edad de aparición del CNE de células pequeñas es variable. Según la evidencia publicada, podríamos decir que existe un pico de aparición entre los 20 y 30 años, y otro, alrededor de los 60 años.^(18,19,20) En esta serie de casos, se comportó de manera muy similar, dado que el rango de edades fue entre 20-88 años, con una mediana de 41 años, y con los picos de incidencia antes mencionados.

La forma de presentación más frecuente es el sangrado genital, y para varios autores^(19,20,21) está presente en casi la totalidad de los casos. En nuestro estudio se presentó de manera similar.

A la exploración ginecológica, la lesión puede aparecer como un tumor exofítico o polipoide, ulcerado o friable, lo que coincide con la presente muestra, ya que el 26,3 % se presentó a forma vegetante y friable. *González* y otros, a diferencia de la mayoría de los autores reportó que la inmensa mayoría de sus casos presentaron un cuello atrófico.⁽²¹⁾

El diagnóstico de estas lesiones se realiza fundamentalmente con las características morfológicas observadas con microscopía óptica, con coloraciones de hematoxilina/eosina. Las técnicas de IHQ pueden ser de utilidad, aunque deben tenerse en cuenta que se ha descrito que un porcentaje (hasta 40 %) de carcinomas escamosos, pueden expresar marcadores neuroendocrinos. En general, presentan positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular (100 %), antígeno de membrana epitelial (95-100 %), y antígeno carcinoembrionario (55-95 %). También se observa positividad de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A (47-60 %), la sinaptofisina (5-50%). El 15 % de los casos pueden ser negativos a los tres marcadores neuroendocrinos. Un 95 % son positivos para CD56, y el Ki67 muestra que estos tumores presentan una alta actividad proliferativa.^(22,23) En la presente serie de casos, a más de la mitad de las biopsias, se les realizó las técnicas de IHQ, y la mayoría mostró positividad a sinaptofisina, similares a varios estudios revisados.^(19,22,23,24)

En el estudio de *Demonte*,⁽¹⁷⁾ la mayoría de sus casos se presentaron en estadios FIGO avanzados, lo que coincide con nuestra serie, donde predominó la etapa IVB, seguida de IIIB. Debemos reflexionar si este hecho es causa de esta variedad histológica, o es secundario a factores relacionados con la citología vaginal, la cual es poco sensible y específica, para este tipo de histología. Ante la sospecha de este tipo de tumor, se debe realizar biopsia del cuello uterino.^(24,25,26)

Los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas de cuello uterino tienen una muy baja incidencia, y no existen ensayos clínicos controlados que permitan pautar un manejo terapéutico, o un tratamiento óptimo estandarizado. En la actualidad se trasladan las experiencias del carcinoma de células pequeñas de

pulmón, y se proponen diferentes modalidades multidisciplinarias terapéuticas: cirugía, quimioterapia, y radioterapia. Por lo cual, el tratamiento debe ser individualizado en cada caso.⁽²⁵⁾

Con respecto al tratamiento, los esquemas de quimioterapia que han demostrado un incremento de la supervivencia global (SG), son: el CAV (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina) y el CE (cisplatino, etopósido). En este estudio, al predominar la etapa IVB, la modalidad terapéutica más empleada fue la quimioterapia con esquema de cisplatino/etopósido (63,2 %), y en las etapas III, concurrente con teleterapia pélvica, seguida de braquiterapia.^(26,27,28,29)

La mayoría de los casos de este estudio presentaron algún grado de respuesta. Seis de ellas, alcanzaron una respuesta completa, y mayor beneficio en la supervivencia global, obteniendo un 33,7 % a cinco años, lo cual está acorde con la bibliografía internacional, que plantea rangos, hasta 43 %, en igual tiempo. En este grupo de pacientes es de destacar, que la mayoría eran estadios avanzados con predominio de metástasis a distancia, sin embargo, la mediana de supervivencia a los 12 meses fue similar a otros trabajos.^(23,30,31,32)

Las principales limitaciones del presente estudio son su diseño retrospectivo, y la muestra muy pequeña. Por otra parte, al ser un trabajo que recoge la experiencia de veinte años, se han utilizado estrategias de tratamiento muy heterogéneas, que imposibilitan evaluar resultados particulares de esta variable.

Se puede concluir, que el CNE de células pequeñas de cérvix, es una entidad nosológica poco frecuente, que tiene características clínico-patológicas, pronósticas, y terapéuticas diferentes a los carcinomas epidermoides del cérvix, por lo que los tratamientos deben realizarse en centros con experiencia para reunir un mayor número de pacientes y permitan homogeneizar y validar nuevas pautas terapéuticas.

Referencias bibliográficas

1. Guadagno E, De Rosa G, Del Basso De Caro M. Neuroendocrine tumours in rare sites: differences in nomenclature and diagnostics - a rare and ubiquitous

- histotype. *J Clin Pathol.* 2016;69:563-74. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203551>.
2. Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15:805-10. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1047767>.
 3. Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA. Carcinoid of the uterine cervix. Additional observations on a new tumor entity. *Cancer.* 1976;38:2328-42. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197612\)38:6<2328::AID-CNCR2820380620>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197612)38:6<2328::AID-CNCR2820380620>3.0.CO;2-J).
 4. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, Henson DE, Lindberg G, Santiago H, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121(1):34-9.
 5. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2014.
 6. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017;29:11-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005>.
 7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban R, Theise ND. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010.
 8. Lax SF, Horn LC, Löning T. Categorization of uterine cervix tumors: What's new in the 2014 WHO classification. *Pathologe.* 2016;37(6):573-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0247-8>.
 9. Gadducci A, Carinelli S, Aletti G. Neuroendocrine tumors of the uterine cervix: a therapeutic challenge for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2017;144: 637-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.003>.
 10. McCusker ME, Côté TR, Clegg LX, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;88:333-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(02\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00150-6).

11. Rekhi B, Patil B, Deodhar KK, Maheshawari A, Kerkar RA, Gupta S, 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2012.01.009>.
12. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2004;93:27-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.12.027>.
13. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol.* 2011;122:190-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.04.011>.
14. Satoh T, Takei Y, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann J, Viswanathan AN, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for small cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:S102-8. DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000262>.
15. Yin ZM, Yu AJ, Wu MJ, Fang J, Liu LF, Zhu JQ, et al. Effects and toxicity of neoadjuvant chemotherapy preoperative followed by adjuvant chemoradiation in small cell neuroendocrine cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36:326-9.
16. Margolis B, Tergas AI, Chen L. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2016;141:247-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.008>.
17. Demonte M, Prozillo L, Martinez D, Soderini A, Norma G, Alcoba E, et al. Tumores neuroendocrinos de cérvix uterino: Variedad células pequeñas. Nuestra experiencia en el hospital oncológico Marie Curie de Buenos Aires y revisión bibliográfica. *Controversias en Obstetricia y Ginecología;* 2010.
18. Tsunoda S, Jobo T, Arai M, Imai M, Kanai T, Tamura T, et al. Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases. *Int J*

Gynecol Cancer. 2005;15:295-300. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.15219.x>.

19. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen L, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.019>.

20. Silva-Meléndez PE, Escobar PF, Héctor S, Gutiérrez S, Rodríguez M. Small cell carcinoma of the uterine cervix: a case report and literature review. Bol Asoc Med P R. 2015;107:55-7.

21. González R, Salvador C, González C, Manzanera G. Carcinoma de células pequeñas neuroendocrino de cérvix uterino. Prog Obstet Ginecol. 2009;52(10):576-79.

22. Viñuales A, González A, Forneris S. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas del cérvix. Patol Rev Latinoam. 2012;50(4):281-4.

23. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schulties B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature BMC Cancer. 2018;18:530. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4447-x>.

24. Abdallah R, Bush SH, Chon HS, Apte SM, Wenham RM, Shahzad MMK, et al. Therapeutic dilemma: prognostic factors and outcome for neuroendocrine tumors of the cervix. Int J Gynecol Cancer. 2016;26:553-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000631>.

25. Nagao SH, Miwa M, Maeda N, Yamamoto K, Morimoto A, Wakahashi S, et al. Clinical Features of Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. A Single-Institution Retrospective Review. Int J Gynecol Cancer. 2015;25:1300-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000495>.

26. Intaraphet S, Kasatpibal N, Siriaunkgul S, Sogaard M, Patumanond J, Khunamornpong S, et al. Prognostic impact of histology in patients with cervical squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell neuroendocrine carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14:5355-60. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.9.5355>.

27. Yin ZM, Yu AJ, Wu MJ, Fang J, Liu LF, Zhu JQ, et al. Effects and toxicity of neoadjuvant chemotherapy preoperative followed by adjuvant chemoradiation

- in small cell neuroendocrine cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36:326-9.
28. Lee S-W, Lim K-T, Bae DS, Park SY, Kim YT, Kim K-R, et al. A multicenter study of the importance of systemic chemotherapy for patients with small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Obstet Investig.* 2015;79:172-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000367920>
29. Frumovitz M, Munsell MF, Burzawa JK, Byers LA, Ramalingam P, Brown J, et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2017;144:46-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.040>.
30. Ganesan R, Hirschowitz L, Dawson P, Askew S, Pearmain Ph, Jones PW, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: review of a series of cases and correlation with outcome. *Int J Surg Pathol.* 2016;24:490-6. DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896916643385>.
31. Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15:805-10. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1047767>.
32. Xie S, Song L, Yang F, Tang C, Yang S, He J, et al. Enhanced efficacy of adjuvant chemotherapy and radiotherapy in selected cases of surgically resected neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6361. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006361>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Karen López Miguel: Idea original, recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Recolección de datos, análisis estadístico preparación y aprobación del artículo final.

Dayana Pérez Mederos: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Jorge Rodríguez Machado: Planificación de radioterapia central, preparación y aprobación del artículo final.

Margarita De Quesada Amigó: Revisión patológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Alejandro Linchenat Lambert: Preparación y aprobación del artículo final.

Roberto Esperón Noa: Preparación y aprobación del artículo final.

Juan Mario Silveira Pablos: Preparación y aprobación del artículo final.