

37 Congreso
Nacional
CENTRO DE
CONVENCIONES
INTERNACIONALES

Barcelona
22/25
MAYO 2024

seram
Sociedad Española de Radiología Médica

FERM
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE RADIOLOGÍA MÉDICA

RC | RADIOLEGS
DE CATALUNYA

Tumores neuroendocrinos del tracto genital femenino

Carlos Pérez Gámez, María Soledad Garrido Carrasco, Cristina Candelaria Linares Bello, Daniel Chueca Martínez, Violeta Pantoja Ortíz, Agustín Esteban Bozán¹.

¹Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

Objetivos

- Los tumores neuroendocrinos comprenden un conjunto heterogéneo de neoplasias que surgen del sistema neuroendocrino difuso. Los que afectan al tracto genital femenino representan una entidad poco común en el campo de la radiología ginecológica, representando el 2% de todos los cánceres ginecológicos y plantean importantes desafíos para los radiólogos, ya que su presentación clínica y características pueden variar significativamente en función de su origen anatómico y tipo histológico.
- En esta presentación se abordará la importancia de la radiología en el diagnóstico y la evaluación de los tumores neuroendocrinos del tracto genital femenino, destacando las características de imagen.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias raras con una incidencia anual de 6.98/100,000. Estos tumores comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de células endocrinas del neuroectodermo, cresta neural y endodermo y son capaces de secretar sustancias químicas como neuropéptidos y aminas.

La localización más frecuente de los TNE es en el tracto gastrointestinal (62-70%), seguido del sistema traqueobronquial (25%), mientras que en el tracto ginecológico representan menos del 2% de los tumores. **El ovario** es el sitio más común para los tumores NE de bajo grado, mientras que **el cuello uterino** es el más común para los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados y agresivos.

Recientemente, se ha propuesto una terminología simplificada, dividiendo los tumores NE en dos grupos:

- **Carcinomas neuroendocrinos** (CNE) poco diferenciados, que incluye el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y de células grandes.
- **Tumores neuroendocrinos bien diferenciados**, que representa los tumores carcinoides típicos y atípicos.

Las características clínicas de estos tumores son inespecíficas y van a depender del órgano de origen. Pueden existir **síndromes paraneoplásicos** por la producción de péptidos u hormonas, pero no se suelen producir en la mayoría de los pacientes por la liberación de cantidades insuficientes o por producción de hormonas inactivas.

Actualmente el Sistema de Estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) sigue siendo el sistema preferido para el estadiaje de los tumores NE ginecológicos.

Cuello uterino

El cuello uterino es el **sitio más común de los TNE en el tracto ginecológico**, representando entre el 0.9% y el 1.5% de las neoplasias cervicales. La variante de células pequeñas es la más común (80%), seguida por el carcinoma de células grandes (12%) y los tumores neuroendocrinos de cuello uterino bien diferenciados.

La incidencia de los TNE cervicales alcanza su pico alrededor de la cuarta década de vida y suele manifestarse clínicamente con sangrado vaginal anormal (22-73%), secreción vaginal, sangrado postcoital y dolor/presión pélvica (8%). Dada la naturaleza agresiva de la neoplasia y la invasión linfática extensa (37-57%), se puede esperar metástasis a distancia en la presentación inicial.

La correlación reportada entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y los carcinomas neuroendocrinos cervicales en la literatura sugiere considerar una vacuna profiláctica contra el VPH para prevenir los CNE. El VPH se asocia con el 85% de los CNE cervicales de células pequeñas y el 88% de los de células grandes; de los cuales, el VPH-16 se detectó en el 10% y el 29%, y el VPH-18 se detectó en el 51% y el 30% de los CNE cervicales de células pequeñas y grandes, respectivamente.

La imagen es crucial para la evaluación y estadificación del tumor, mientras que la histología es esencial para el diagnóstico. Aunque el CNE cervical muestra realce en la tomografía computerizada (TC) con contraste, el papel de la TC es limitado debido al tamaño pequeño de estas lesiones y a la baja resolución de contraste.

Para las neoplasias mayores de 1 cm y limitadas al cuello uterino **la resonancia magnética** de la pelvis es la modalidad de imagen de elección para evaluar el tamaño y la extensión local de la lesión. Detecta las lesiones cervicales con un valor predictivo positivo (VPP) del 74% y valor predictivo negativo (VPN) del 100%, en comparación con el PET/TC que tiene un VPP y VPN del 44% en ambos.

Las características por imagen en resonancia magnética no son específicas, aunque se ha observado que suelen manifestarse con márgenes irregulares, invasión parametral y afectación linfática. También mostraron una tendencia significativa a mostrar un aumento de intensidad de señal homogénea en las secuencias potenciadas en T2 y baja intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T1, así como un **realce homogéneo** tras la administración de contraste en comparación con los carcinomas de células escamosas (CCE) y adenocarcinomas.

Finalmente, se encontró en un estudio que los valores medios del coeficiente de difusión aparente (ADC) eran significativamente más bajos en los TNE que en los carcinomas escamosos y adenocarcinomas, demostrando que con un nivel de corte para los **valores de ADC igual a $0,900 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$** , se logró una sensibilidad del 63,3% y una especificidad del 95% para el diagnóstico diferencial entre el CNE con respecto a los CCE y los adenocarcinomas.

Estadio	Descripción
I	Carcinoma de cérvix estrictamente confinado al cuello uterino.
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado sólo con microscopio, con una profundidad máxima de invasión <5 mm.
IA1	Invasión estromal <3 mm de profundidad.
IA2	Invasión estromal ≥ 3 mm y <5 mm en profundidad. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático, no altera el estadio.
IB	Lesión clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica ≥ 5 mm.
IB1	Carcinoma invasor con ≥ 5 mm de invasión estromal en profundidad y <2 cm en su mayor dimensión.
IB2	Carcinoma invasor ≥ 2 cm y < 4 cm en su mayor dimensión.
IB3	Carcinoma invasor ≥ 4 cm en su mayor dimensión.
II	Invade más allá del útero, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina.
IIA	Invade la vagina hasta 2/3 superior. Sin invasión de parametrios.
IIA1	Carcinoma invasor <4 cm en su mayor dimensión.
IIA2	Carcinoma invasor ≥ 4 cm en su mayor dimensión.
IIB	Invasión del tejido paracervical sin llegar a pared pélvica.
III	Se extiende a la pared pélvica y/o invade el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes y/o invade los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.
IIIA	Invade el tercio inferior de vagina pero no la pared pélvica.
IIIB	Se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes.
IIIC	Invade los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño tumoral y la extensión.
IIIC1	Sólo metástasis en los ganglios pélvicos.
IIIC2	Metástasis en los ganglios paraaórticos.
IV	Invade la mucosa de la vejiga o el recto y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera.
IVA	Afectación de órganos pélvicos adyacentes.
IVB	Metástasis a distancia.

Tabla 1. Estadificación del cáncer de cérvix. FIGO 2018.

Ovario

Los TNE de ovario más frecuentes son los tumores carcinoides típicos. Los carcinoides atípicos y los CNE poco diferenciados son muy raros.

Tumores carcinoides del ovario

Los tumores carcinoides primarios de ovario son raros y representan menos del 5 % de todos los tumores carcinoides y menos del 0,1 % de todas las neoplasias de ovario. Suelen ser unilaterales, de crecimiento lento y afectar a mujeres post-menopáusicas o peri-menopáusicas. Pueden aparecer como una masa sólida, pero a menudo se combina con teratomas quísticos maduros o tumores mucinosos. Es importante diagnosticar estos tumores antes de que se produzca afectación extra-ovárica porque un estadio temprano, limitado al ovario, tiene buen pronóstico y la escisión quirúrgica es curativa.

Se dividen en 4 subtipos: **insulares** (los más frecuentes), **trabeculares**, **mucinosos** y **estromales**, cada uno de los cuales se caracteriza por un estroma fibroso que se para los nidos de células tumorales y que se genera a partir de la serotonina producida por el tumor. Con frecuencia, el estroma es denso e hialinizado, como en los tumores de Brenner o los adenofibromas.

La mayoría de estos tumores son asintomáticos, aunque hasta un tercio de los carcinoides insulares se puede asociar con el enrojecimiento facial, el broncoespasmo y la diarrea típicos del síndrome carcinoide, pero los otros subtipos no suelen causar este síndrome. Algunos de los trabeculares y estromales también pueden producir péptido YY, lo que inhibe la movilidad intestinal y causa estreñimiento crónico.

Cuando el tumor es una masa sólida, las características de imagen pueden ser indistinguibles de las de otros tumores de ovario sólidos malignos. En la TC, alrededor del 60-80% de los tumores carcinoides de ovario pueden aparecer como un **nódulo sólido que realza en la pared de un teratoma quístico maduro**.

En RM los hallazgos que nos pueden orientar para el diagnóstico diferencial del tumor carcinóide primario son: la presencia de una masa sólida similar a un fibroma con baja intensidad de señal en secuencias potenciadas en T2 o una masa quística multilocular con componentes sólidos de baja intensidad en T2 que imita al tumor de Brenner con cistoadenoma mucinoso coexistente o cistadenofibroma mucinoso; alta intensidad de señal en la secuencia de difusión con un valor bajo de ADC y hipervascularización tras la administración de contraste en el estudio dinámico.

Carcinomas neuroendocrinos del ovario

Tanto el carcinoma de células pequeñas como el de células grandes son muy malignos y agresivos, independientemente del estadio. En la literatura se aportan pocos datos sobre las características por imagen de estos tumores. Sin embargo, en todos los casos muestran tumores predominantemente sólidos y bien delimitados.

Estadio	Descripción
I	Tumor limitado a los ovarios.
IA	Tumor limitado a un ovario o trompa de Falopio, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios o trompas de Falopio, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas, con alguno de los siguientes:
IC1	Diseminación quirúrgica.
IC2	Cápsula rota o con implantes en la superficie ovárica o trompas.
IC3	Células neoplásicas en ascitis o lavados peritoneales.
II	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión a órganos o estructuras de la pelvis o cáncer primario peritoneal.
IIA	Extensión al útero o a las trompas de Falopio.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos.
III	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas, con implantes fuera de la pelvis y/o en los ganglios linfáticos retroperitoneales pélvicos o para-aórticos
IIIA1	Tumor con afectación solo de ganglios retroperitoneales (confirmados histológicamente).
IIIA1(i)	Tamaño de los ganglios hasta 10 mm.
IIIA1(ii)	Tamaño de los ganglios superior a 10 mm.
IIIA2	Tumor con implantes microscópicos fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin afectación ganglionar retroperitoneal.
IIIB	Tumor macroscópico con implantes de 2 cm o menos fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin ganglios retroperitoneales afectados.
IIIC	Tumor macroscópico con implantes de 2 cm o más, fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin ganglios retroperitoneales afectados. Incluye extensión a la cápsula hepática o bazo.
IV	Presencia de metástasis a distancia. Incluye derrame pleural, parénquima hepático o de bazo, ganglios inguinales o extra-abdominales e invasión transmural de intestino delgado.
IVA	Presencia de derrame pleural con células neoplásicas.
IVB	Extensión fuera de la cavidad abdominal (excepto derrame pleural) o en el parénquima hepático y/o bazo, ganglios inguinales o extra-abdominales e invasión transmural de intestino.

Tabla 2. Estadificación del cáncer de ovario. FIGO 2018.

Endometrio

Los TNE constituyen el 0,8% de las neoplasias malignas endometriales. Son raros y generalmente son adenocarcinomas o cánceres de células pequeñas con diferenciación neuroendocrina. La edad de diagnóstico oscila entre los 23 y los 78 años y al igual que en otros carcinomas de endometrio, el síntoma principal de presentación es el sangrado anormal, pero algunos pacientes presentan enfermedad avanzada, a veces con dolor debido a las metástasis. El pronóstico generalmente es malo con una supervivencia media de 17 meses al diagnóstico y del 38,3% a los cinco años.

Estos tumores generalmente se presentan como masas intraluminales voluminosas y es común la invasión profunda del miometrio (33 a 50 %) y la diseminación extrauterina (cerca del 50 %). Los ganglios linfáticos pélvicos, sus anexos y el peritoneo constituyen los sitios típicos de afectación extrauterina.

Los hallazgos por imágenes no permiten la distinción histológica, ya que todos los cánceres de endometrio tienden a presentarse de manera similar: señal baja a moderada en imágenes ponderadas en T2 e hipointensidad en relación con el miometrio con realce hiperintenso en secuencias de resonancia magnética dinámica con contraste. Sin embargo, cuando se observa un tumor endometrial agresivo, se puede sospechar una naturaleza neuroendocrina.

Estadio	Descripción
I	El tumor está confinado al cuerpo uterino y ovario.
IA	Enfermedad limitada al endometrio o tipo histológico no agresivo, con invasión miometrial menor del 50% con ILV ausente o focal, o enfermedad de buen pronóstico.
IA1	Tipo histológico no agresivo limitado a un pólipo endometrial o confinado al endometrio.
IA2	Tipo histológico no agresivo con invasión miometrial menor del 50% con ILV ausente o focal.
IA3	Carcinomas endometrioides de bajo grado limitados al útero y ovario.
IB	Tipo histológicos no agresivos con invasión miometrial mayor o igual al 50%, con ILV ausente o focal.
IC	Tipos histológicos agresivos limitados a un pólipo o confinados al endometrio.
II	El tumor invade el estroma cervical con extensión extrauterina o con ILV sustancial o tipos histológicos agresivos con invasión miometrial.
IIA	Invasión del estroma cervical de tipos histológicos no agresivos.
IIB	ILV sustancial de tipos histológicos no agresivos.
IIC	Tipos histológicos agresivos con invasión miometrial.
III	Extensión loco-regional del tumor de cualquier tipo histológico.
IIIA	Tumor con invasión de la serosa uterina, los anexos o ambos por extensión directa o metástasis.
IIIA1	Afectación ovárica o de la trompa de Falopio (excepto si cumple los criterios de estadio IA3).
IIIA2	Afectación de la subserosa uterina o propagación a través de la serosa uterina.
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial o al peritoneo pélvico.
IIIB1	Metástasis o afectación vaginal y/o parametrial.
IIIB2	Metástasis en el peritoneo pélvico.
IIIC	Afectación metastásica ganglionar pélvica y/o para-aórtica.
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos.
IIIC1(i)	Afectación micrometastásica.
IIIC1(ii)	Afectación macrometastásica.
IIIC2	Ganglios para-aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos.
IIIC2(i)	Afectación micrometastásica.
IIIC2(ii)	Afectación macrometastásica.
IV	El tumor invade la mucosa vesical y/o rectal y/o metástasis a distancia.
IVA	Invasión de la mucosa vesical, mucosa rectal o ambas.
IVB	Metástasis abdominales peritoneales/carcinomatosis peritoneal más allá de la pelvis.
IVC	Metástasis a distancia, incluyendo metástasis en adenopatías inguinales, pulmón, hígado, hueso, etc

Tabla 3. Estadificación del cáncer de endometrio. FIGO 2023.

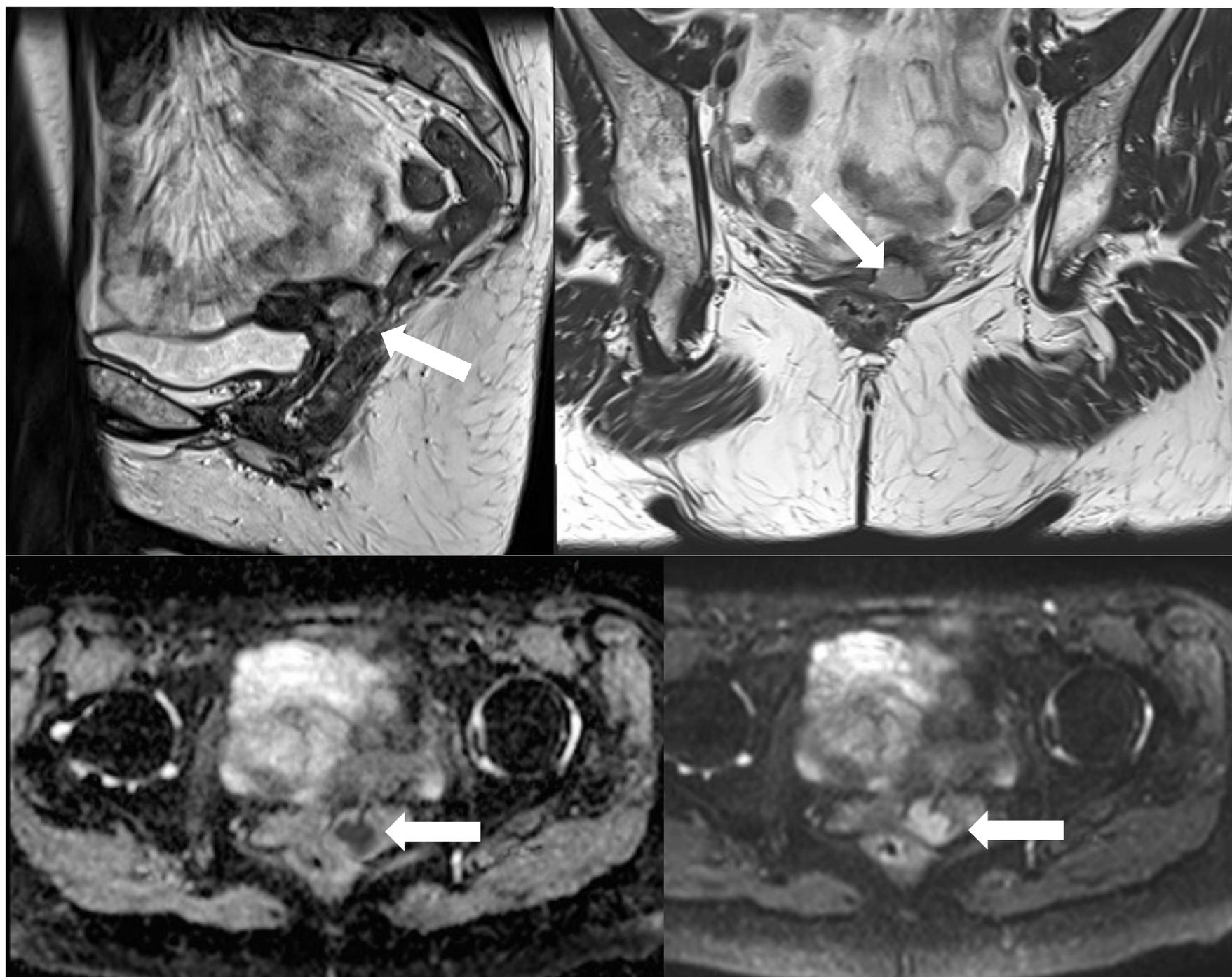
Otra localizaciones

Los tumores neuroendocrinos de las trompas de Falopio, la vagina y la vulva son muy raros y sólo se han notificado unos pocos casos.

En las trompas de Falopio, estos tumores incluyen carcinoides y carcinomas de células pequeñas, y no son bien conocidos.

En la vagina se han notificado casi diez casos de carcinoma de células pequeñas, ocurridos en mujeres de entre 41 y 78 años y su diagnóstico requiere la exclusión de metástasis de otros sitios comunes de CNE de células pequeñas, como los pulmones y el cuello uterino. Como en otros tumores vaginales, la queja más frecuente fue sangrado o flujo vaginal. La enfermedad metastásica fue común en esta pequeña cohorte, por lo que se cree que el pronóstico es malo.

En la vulva, se puede encontrar diferenciación neuroendocrina en el carcinoma de células pequeñas de la glándula de Bartolino y en los tumores de células de Merkel, que tienden a presentarse como masas vulvares.



Caso 1.

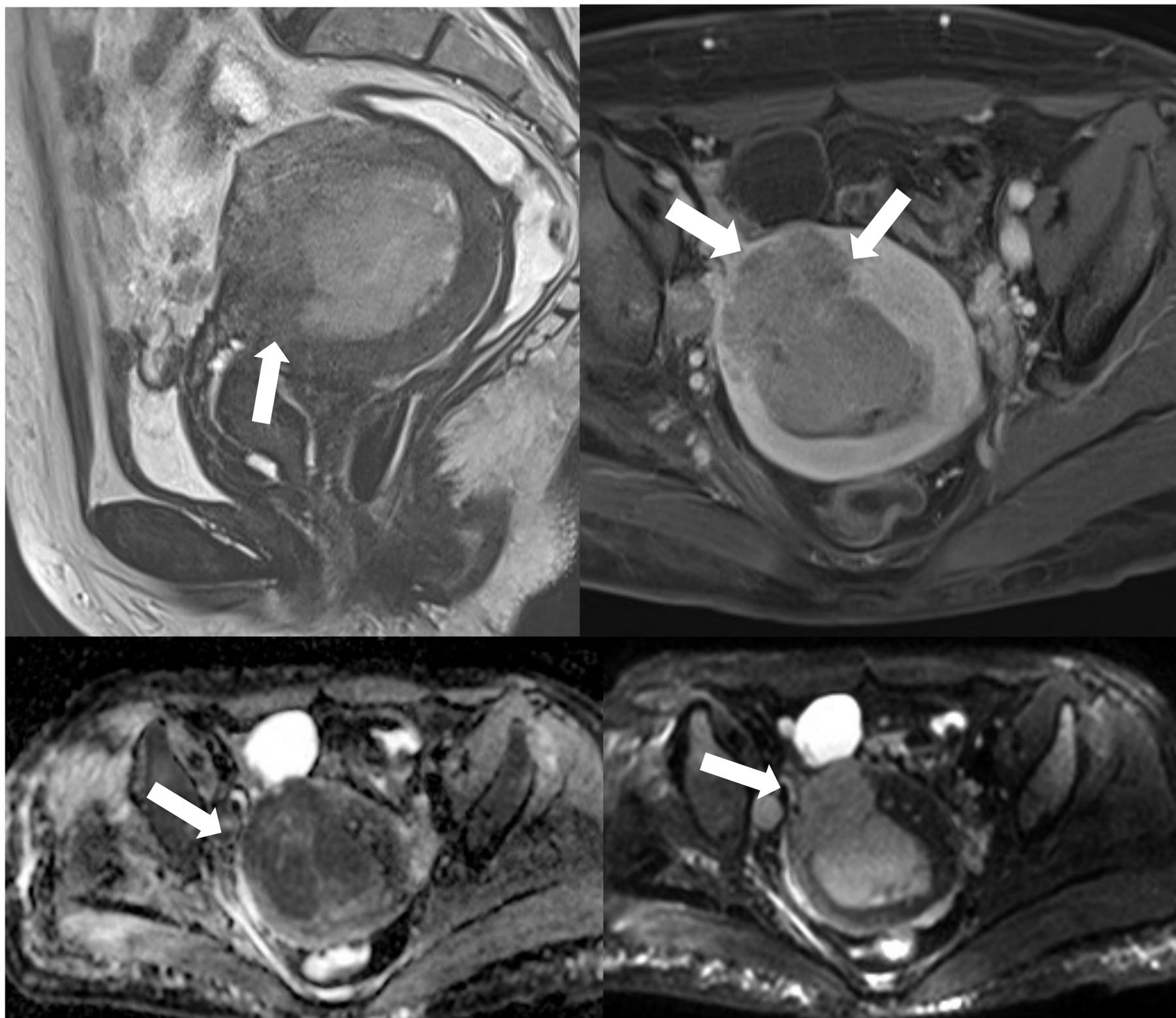
Mujer de 62 años con metrorragia escasa e intermitente desde hace un mes.

RM de pelvis. Secuencia T2 en plano sagital y coronal y secuencia de difusión con mapa ADC. Se observa una lesión en el cuello uterino hiperintensa en la secuencia T2 con respecto al estroma cervical y con marcada restricción de la difusión y sin signos de afectación de parametrios. La histología reveló un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas



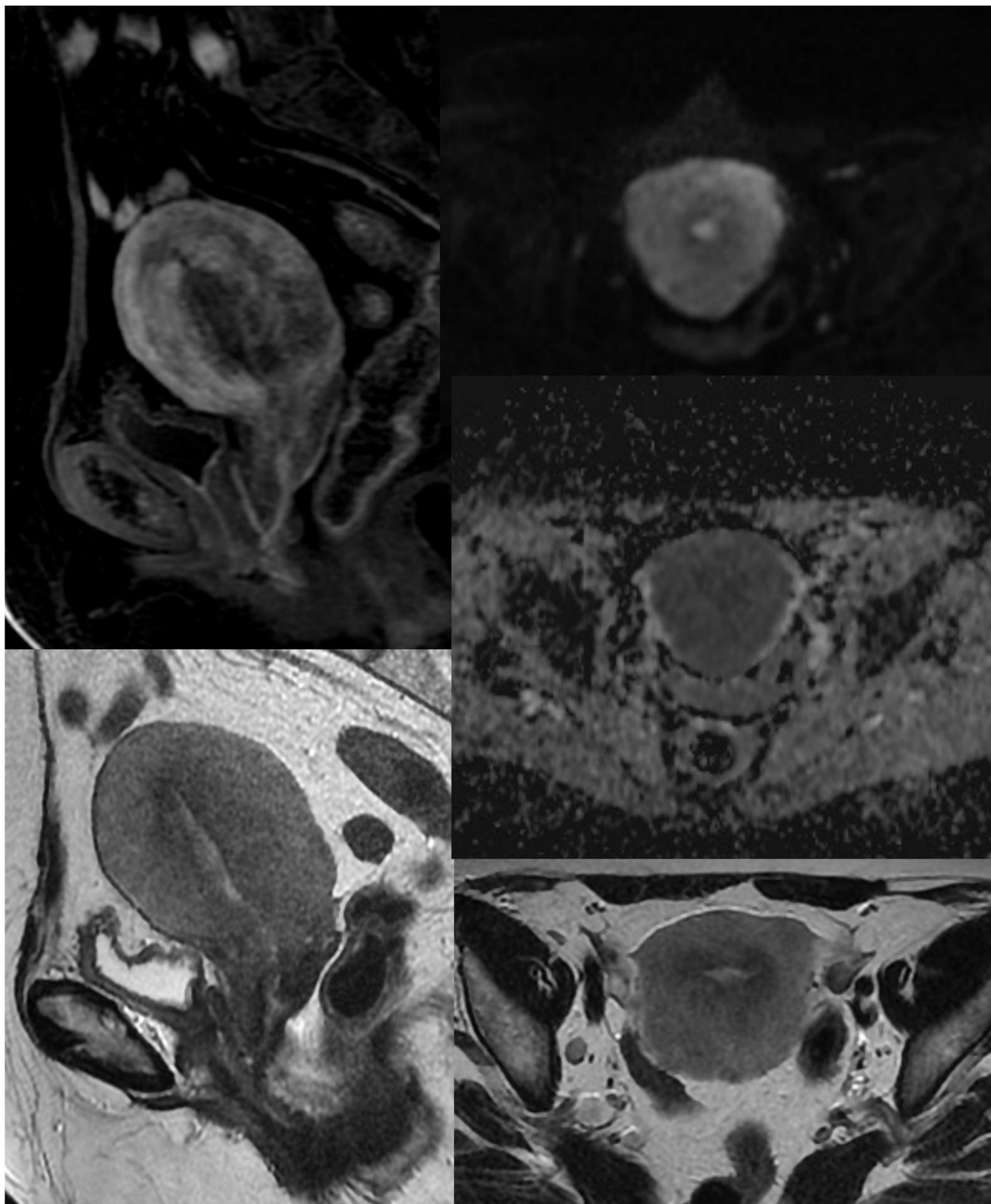
Caso 2. Mujer de 72 años con metrorragia autolimitada en 2 ocasiones dos semanas antes.

RM de pelvis. Secuencia T2 en plano sagital, axial en T1 y axial en T2 con saturación grasa. TC tórax-abdomen-pelvis con CIV en fase portal. Se observa una gran masa en cuello uterino, hiperintensa en secuencias T2 con respecto al estroma cervical, hipointensa en T1 y mostraba restricción a la difusión. Y en el TC corresponde con una masa heterogénea de predominio hipodenso. La histología reveló un carcinoma neuroendocrino de células grandes.



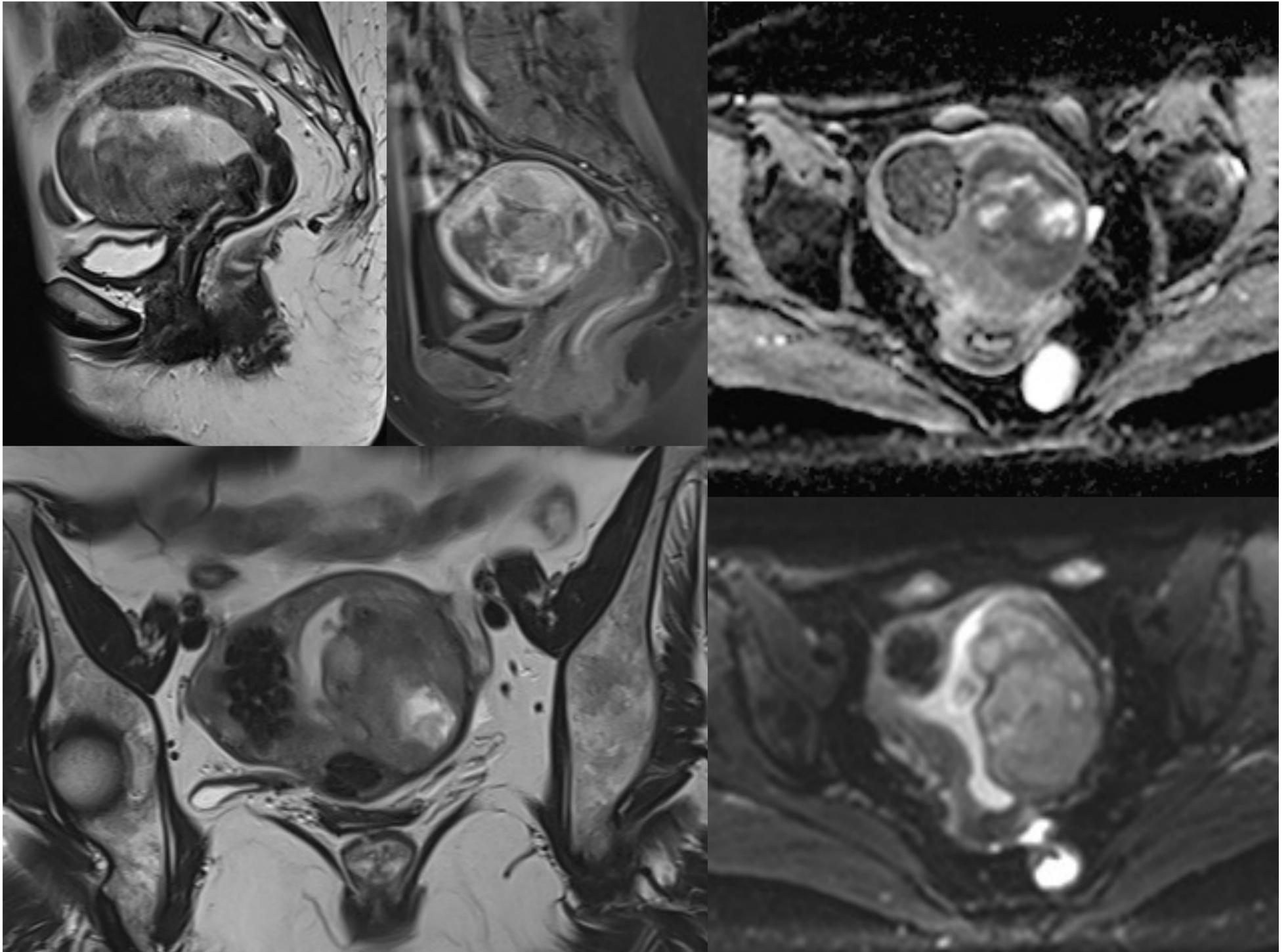
Caso 3. Mujer de 40 años con antecedente personal de sarcoma de partes blandas en 2007. Acude por sangrado mayor a regla.

RM de pelvis. Secuencia T2 sagital, axial T1 con contraste y secuencia de difusión con mapa ADC. Se observa una masa sólida que ocupa la cavidad endometrial que infiltra el miometrio y se extiende más allá de la serosa. Hiperintensa en T2, con restricción de la difusión e hipovascular tras la administración de contraste. La anatomía patológica reveló un carcinoma neuroendocrino de células grandes.



Caso 4. Mujer de 76 años remitida por su médico de atención primario por hemorragia uterina anómala postmenopáusica.

RM de pelvis. Secuencia T2 en axial y sagital, T1 con contraste y saturación grasa en sagital y secuencia de difusión con mapa ADC. Se observa un útero globuloso, desestructurado, levemente hiperintenso en T2 y con engrosamiento del endometrio. Marcada restricción de la difusión en todo el útero con realce heterogéneo y nodular tras la intrudcción de contraste. La anatomía patológica reveló un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.



Caso 5. Mujer de 65 años con hemorragia uterina anómala post-menopáusica.

RM de pelvis. Secuencia T2 en sagital y coronal, sagital T1 con contraste y saturación grasa, y secuencia de difusión y mapa ADC en axial. Se observa el endometrio ocupado por una masa heterogénea, hiperintensa en T2 con respecto al miometrio y con focos de degeneración quística que se extiende hasta la serosa. Muestra realce heterogéneo en el estudio con contraste y marcada restricción de la difusión. La anatomía patológica reveló un tumor neuroendocrino bien diferenciado.

Conclusión

Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo y muy poco frecuente de neoplasias que pueden afectar al tracto genital femenino, con manifestaciones radiológicas y clínicas que no son específicas y que van a variar en función del órgano al que afecten.

Actualmente el diagnóstico de estos tumores es histológico y sistema de estadificación utilizado sigue siendo el de la FIGO, mientras que el papel de las técnicas de imagen incluye esencialmente la detección inicial, una aproximación a la estadificación y como guía de biopsia. No obstante, existen ciertas características por imagen que se deben tener en cuenta y que nos pueden ayudar a orientar el diagnóstico.

Bibliografía

1. Lopes Dias J, Cunha TM, Gomes FV, Callé C, Félix A. Neuroendocrine tumours of the female genital tract: a case-based imaging review with pathological correlation. *Insights Imaging*. 2015 Feb;6(1):43-52.
2. Takeuchi M, Matsuzaki K, Uehara H. Primary carcinoid tumor of the ovary: MR imaging characteristics with pathologic correlation. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(3):205-9.
3. Virarkar M, Vulasala SS, Morani AC, Waters R, Gopireddy DR, Kumar S, Bhosale P, Lall C. Neuroendocrine Neoplasms of the Gynecologic Tract. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 6;14(7):1835.
4. Chun YK. Neuroendocrine Tumors of the Female Reproductive Tract: A Literature Review. *J Pathol Transl Med*. 2015 Oct 13;49(6):450–61.
5. Kitajima K, Kihara T, Kawanaka Y, Kido A, Yoshida K, Mizumoto Y, Tomiyama A, Okuda S, Jinzaki M, Kato F, Takahama J, Takahata A, Fukukura Y, Nakamoto A, Tsujikawa T, Munechika J, Ohgiya Y, Kawai N, Goshima S, Ohya A, Fujinaga Y, Fukunaga T, Fujii S, Tanabe M, Ito K, Tsuboyama T, Kanie Y, Umeoka S, Ichikawa S, Motosugi U, Daido S, Kido A, Tamada T, Matsuki M, Yamashiro T, Yamakado K. Neuroendocrine carcinoma of uterine cervix findings shown by MRI for staging and survival analysis - Japan multicenter study. *Oncotarget*. 2020 Oct 6;11(40):3675-3686.
6. Duan X, Ban X, Zhang X, Hu H, Li G, Wang D, Wang CQ, Zhang F, Shen J. MR imaging features and staging of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix with pathological correlations. *Eur Radiol*. 2016 Dec;26(12):4293-4302.
7. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics*. 2010 Jul-Aug;30(4):903-19.