

# TUMOR NEUROECTODÉRMICO PERIFÉRICO DA VULVA

ELISA PAREDES, ANA DUARTE, ANTONIO COUCEIRO, DANIEL FERNANDES,  
ANTÓNIO ALVES, SILVA BASTOS

Serviço de Ginecologia/Obstetrícia e de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Gaia. Gaia

## RESUMO

O tumor neuroectodérmico periférico é uma das neoplasias malignas de *pequenas células redondas*, pouco frequente e de comportamento clínico agressivo. Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 29 anos de idade, com este tipo de tumor, localizado na vulva. A doente está bem e aparentemente livre de doença 8 meses após tratamento por cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

## SUMMARY

### Peripheral Neuroectodermic Tumor in the Vulva

A case of Malignant Peripheral Neuroectodermic Tumor occurring in the vulva of a 29 year old woman is reported. It is a rare malignant tumor with aggressive biological behavior belonging to a wide group, the so called *Small round - cell tumors*. The patient is well and free of disease 8 months after surgery, chemotherapy and radiation therapy.

## INTRODUÇÃO

Os tumores neuroectodérmicos periféricos, designados na literatura anglo-saxónica por P.N.E.T., são neoplasias malignas pouco frequentes, de comportamento agressivo, englobadas num largo grupo designado por *Tumores de pequenas células redondas* que inclui também neuroblastoma, linfoma, rabdomiossarcoma, tumor neuroectodérmico pigmentado da infância e Sarcoma de Ewing.<sup>1</sup>

Atingem essencialmente indivíduos nas três primeiras décadas de vida, embora tenham sido descritos até aos 83 anos de idade.<sup>2-7</sup>

Os tumores neuroectodérmicos periféricos (P.N.E.T.) localizam-se, preferencialmente e por ordem decrescente, na região toracopulmonar, pelve, membros inferiores, membros superiores, cabeça, pescoço e abdomen/retroperitoneu.<sup>5,7</sup> A histogénese dos tumores neuroectodérmicos periféricos não está ainda claramente estabelecida, apontando-se três potenciais progenitores: células da crista neural, células germinativas primitivas ou células mesenquimatosas primitivas da medula óssea ou dos tecidos moles.<sup>1</sup>

O diagnóstico diferencial entre os P.N.E.T. e os restantes tumores de pequenas células é possível pelas características clínicas, morfológicas e imunohistoquímicas.

Sob o ponto de vista anátomo-patológico, o diagnóstico diferencial que geralmente suscita mais dificuldades é entre P.N.E.T. e Sarcoma de Ewing extra esquelético. São neoplasias histogenicamente relacionadas, apresentando características citogenéticas comuns, como a translocação t(11:22)(q24:q12), e imunohistoquímicas quase sobreponíveis.<sup>1,5,8</sup>

Ultimamente, alguns autores têm insistido no interesse do diagnóstico diferencial entre estas duas neoplasias, estabelecendo mesmo novos critérios para o fazer, uma vez que, por estudos comparativos, demonstraram haver diferença significativa no prognóstico e sensibilidade à terapêutica (pior para P.N.E.T. do que para Sarcoma de Ewing extra esquelético).<sup>1,5</sup>

O tumor de células de Merkel também descrito na vulva, embora considerado neuroectodérmico, aparece em grupos etários mais avançados (7ª década) e tem maior afinidade com os carcinomas neuroendócrinos, compartilhando com eles alguns aspectos fenotípicos, não sendo, portanto, problemas de diagnóstico diferencial com P.N.E.T.<sup>8,9</sup>

Os linfomas vulvares primitivos são raros, sendo mais frequentes como manifestação local da doença sistémica.<sup>10</sup>

Na altura do diagnóstico do tumor neuroectodérmico periférico geralmente não se verifica a ocorrência de metastização, mas esta é possível para os pulmões, gânglios

linfáticos, sistema nervoso central, fígado e osso.<sup>7,11-13</sup> É descrita alta incidência de recorrência local.<sup>7</sup> A metastização e recorrência são habitualmente detectadas dentro de um a dois anos após o diagnóstico do tumor primário.<sup>1,14,15</sup>

O tratamento deve compreender a exérese alargada da lesão, radioterapia em altas doses no local da lesão primária e das metástases identificadas e poliquimioterapia.<sup>15-17</sup>

O prognóstico depende do volume tumoral, local da lesão, ressecção completa ou incompleta do tumor e resposta à quimioterapia.<sup>9,18</sup>

A maioria das séries apontadas na literatura revela valores de sobrevida aos 2 anos muito baixos.<sup>3,15,16</sup> Uma abordagem terapêutica agressiva parece conseguir melhoria significativa, estando descritos valores de 45% aos 7,5 anos.<sup>5,7,16,17</sup>

## CASO CLÍNICO

L.A.B.O., sexo feminino, 29 anos de idade, raça caucasiana, foi observada em 7.7.93 no Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar de Gaia (C.H.G.) por tumefacção na hemivulva esquerda.

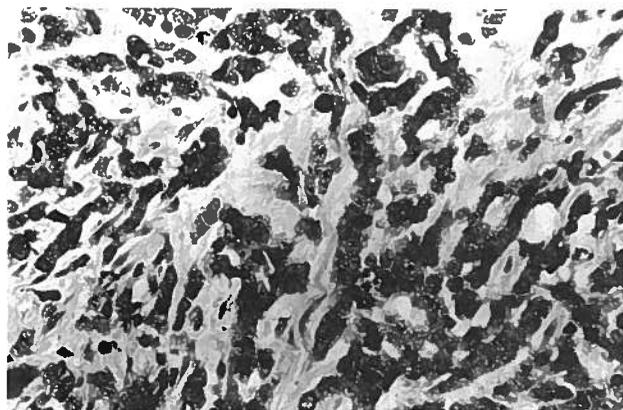
Referiu ter detectado a tumefacção um ano antes e, desde então, um aumento progressivo e lento das suas dimensões e consistência. Em Maio de 1993 notou o aparecimento de tumefacção inguinal homolateral.

No exame objectivo foi observada tumefacção do terço posterior da hemivulva esquerda, com 5 cm de maior dimensão, dura, irregular, indolor, aderente aos planos superficiais e profundos e adenomegalias inguinais bilaterais múltiplas, indolores e aderentes aos planos profundos à esquerda. A doente revelava bom estado geral e o estudo analítico encontrava-se dentro dos padrões da normalidade.

Em 16/7/93 foi submetida a exérese da tumefacção e conglomerado de ganglios ipsilaterais. A tumefacção tinha 5 cm de maior dimensão, era bem delimitada e mostrava-se constituída por tecidos homogêneos brancos e relativamente moles.

O exame histológico revelou uma neoplasia de células redondas, formando ninhos ou cordões e muito raramente esboçando a formação de pseudo rosetas. Os elementos tinham citoplasma escasso, com glicogénio, núcleos redondos ou ovóides, de cromatina grosseira, com focos de necrose e numerosas mitoses. A neoplasia desenvolvia-se em estroma conjuntivo fibroso (*Fig. 1*) e encontrava-se metastizada em todos os gânglios dissecados. Foi feito exame imunocitoquímico com antissoros para citoqueratinas de baixo peso molecular (MNF 116 Dil. 1:100, Dako) e (CAM 5.2, 1:10, Becton Dickinson), antigénio epitelial de membrana (EMA, 1:50, Dako), antigénio leucocitário comum (LCA, 1:50, Dako), vimentina (1:10, Dako), proteína S 100 (1:200, Dako), HNK1 (leu 7) (1:25, Becton Dickinson), actina (HHF35) (Prediluída Biogenex), desmina (1:30, Dako), enolase específica dos neurónios (NSE, 1:50, Dako) e HMB 45 (1:20, Dako), usando a técnica do complexo avidina biotina.

Apenas houve expressão dos antigénios para a vimentina e, em pequena proporção de células, para NSE e HNK1 (leu 7).



*Fig. 1* – Células pequenas e redondas de citoplasma escasso, formando ninhos ou cordões e esboçando a formação de pseudorosetas. Estroma fibroso denso.

O quadro morfológico observado e o resultado do exame imunocitoquímico permitiram concluir tratar-se de tumor neuroectodérmico periférico.

Em virtude do resultado anatomo-patológico, foi decidida, em Consulta de Grupo da Clínica Oncológica II do Instituto Português de Oncologia do Porto (I.P.O.), a realização de vulvectomia radical com esvaziamento inguino-femural bilateral, efectuada em 13.8.93, no C.H.G..

A vulva e produto de esvaziamento ganglionar inguinal bilateral foram enviados para exame histológico, tendo sido isolados à esquerda seis gânglios linfáticos e à direita onze. Na peça de vulvectomia não se verificaram estruturas tumorais. Observou-se a presença de metastização em dois dos seis gânglios isolados à esquerda, com invasão da gordura periganglionar, e ausência de metástases nos onze gânglios dissecados à direita.

Como tratamento complementar efectuou radioterapia à hemipelve esquerda e região inguinal esquerda (4500 cGy), em cinco semanas, terminada em 7.12.93. Em simultâneo, foi submetida a quimioterapia com vimblastina, adriamicina e ciclofosfamida, em seis faixas, terminada em 27.1.94 (com boa tolerância).

Na Consulta de Grupo do I.P.O., em 16.2.94, o tratamento foi considerado completo.

A paciente tem sido observada nas consultas de Ginecologia Oncológica do C.H.G. e de Radioterapia do I.P.O., com periodicidade trimestral.

Passados 8 meses após tratamento, encontra-se viva e sem evidência de doença.

## DISCUSSÃO

Perante o quadro morfológico de tumor de pequenas células redondas localizado na vulva, vários diagnósticos diferenciais deverão ser considerados: rabiomiossarcoma, linfoma, melanoma, tumor de células de Merkel, carcinoma neuroendócrino, tumor neuroectodérmico periférico e sarcoma de Ewing extra esquelético.

O diagnóstico de carcinoma neuroendócrino e tumor de células de Merkel excluiu-se pela ausência de expressão de antigénios para as citoqueratinas de baixo peso molecular (MNF 116 e CAM 5.2) e proteína S 100.<sup>8</sup> A

não reactividade com este último soro e com o HMB 45 permitiu excluir também o diagnóstico de melanoma.

A ausência de expressão para o antígeno leucocitário comum (LCA) afastou o diagnóstico de linfoma.<sup>1</sup> A imunoreactividade para a vimentina é comum no Sarcoma de Ewing, P.N.E.T. e rabdomiossarcoma, tendo este último sido excluído pela ausência de reactividade para a actina e desmina.<sup>1</sup>

A imunoreactividade para a enolase específica dos neurónios (NSE) e para o HNK 1 (leu 7), associado ao aspecto morfológico da formação, embora rara, de pseudo rosetas, o índice mitótico elevado da neoplasia e o padrão grosseiro da cromatina são critérios que permitiram estabelecer o diagnóstico de tumor neuroectodérmico periférico, preterindo o de Sarcoma de Ewing extra esquelético.<sup>1,5</sup>

A raridade deste tipo tumoral, associada à localização invulgar, constituiu um achado que levantou alguma dúvida inicial quanto à abordagem terapêutica mais adequada. Não foi encontrada na literatura consultada qualquer descrição deste tipo de tumor na vulva. No entanto, os esquemas propostos para outras localizações orientaram o tratamento para a exérese alargada da lesão primária e metástases, com vulvectomia radical e esvaziamento inguino – femural, seguido de radioterapia e quimioterapia complementar.

## BIBLIOGRAFIA

1. DEHNER LP: Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(1): 1-13
2. HASHIMOTO H, KIRYU H, ENJOI M, DAIMARU Y, NAKAJI-MAT T: Malignant neuroepithelioma (peripheral neuro-blastoma). A clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1983, 7: 309-18
3. MARINO NM, ETCUBAÑAS E, PARHAM DM, DOMMAN LC, GREEN A: Peripheral primitive neuroectodermal tumor (peripheral neuroepithelioma) in children. A review of St. Jude experience and controversies in diagnosis and management. *Cancer* 1989; 64: 1952-60
4. KUSHNER BH, HAJDIJ SI, GULATI SC, ERLANDSON RA, EXELBY PR, LIEBERMAN PH: Extracranial primitive neuroectodermal tumors. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1991; 67: 1825-9
5. SCHMIDT D, HERRMANN C, JURGENT H, HARMS D: Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. A report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Cancer* 1991; 68: 2251-9
6. CAVAZZANA AO, NINFO V, ROBERTS J, TRICHE TJ: Peripheral neuroepithelioma: a light microscopic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Mod Pathol* 1992; 5: 71-8
7. JURGENS H, BIER V, HARMS D et al.: Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients. *Cancer* 1988; 61: 349-57
8. DEHNER LP: Peripheral and Central Primitive Neuroectodermal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 11 0: 997- 1 005
9. WURMEN RJ, NORRIS HJ, WILKINSON E : Atlas of Tumors of the cervix, vagina, and vulva. 3ª edição. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1992
10. Blaustein' s Pathology of the female genital tract. 3º edição. New York: Springer - Verlag. 1989
11. ASKIN FB, ROSAI J, SIBIBLY RR, DEHNER LP, MCALISTER WH: Malignant, small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood. *Cancer* 1979; 4: 2438-51
12. VOSS BL, PYSHER TJ, HUMPHRY B: Peripheral neuroepithelioma in childhood. *Cancer* 1984; 54: 3059-64
13. FINK IJ, KENTZ DW, CAZENOVE L, et al: Malignant thoracopulmonary small cell (Askin) tumor. *Am J Radid* 1985; 145: 517-20
14. LEONG AS-Y, KAN AE, MILIOS J: Small round cell tumors in childhood: immunohistochemical studies in rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, Ewing's sarcoma, and Lymphoblastic Lymphoma. *Surg Pathol* 1989; 2: 5-17
15. FELLINGER EJ, GARIN-CHFASA P, GLASSER DB, HUVOS AG, RETTING W J: Comparison of cell surface antigen HBA71 (P30/32 MiC2), Neuron-Specific Enolase and Vimentin in the Immunohistochemical Analysis of Ewing's Sarcoma of Bone. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(8): 746-55
16. MISER JS, KIRSELLA TK, TRICHE TJ: Treatment of Peripheral Neuroepithelioma in Children and Young Adults. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1752-8
17. ROSAI G, CAPARROS B, NIRENBERG A: Ewing's sarcoma: ten-year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1981; 46: 2204-13