

Carcinoma neuroendocrino de vulva, una entidad poco frecuente. Reporte del primer caso en Venezuela

✉ María Nastasi,¹ ✉ Ernesto Lara,² ✉ Rosa Mata,³ ✉ Carmen Silva,⁴ ✉ Elianny Betancourt.²

RESUMEN

El cáncer de vulva representa 1 % de los cánceres en mujeres; el carcinoma neuroendocrino de vulva es extremadamente raro, con menos de 20 casos publicados. Su comportamiento es muy agresivo produciendo recurrencias locales tempranas, metástasis a ganglios linfáticos y a distancia. Se describe el caso de una paciente de 60 años de edad, quien consultó por lesión vulvar de 6 meses de evolución, con extensión a tercio inferior de uretra y vagina y plastrón ganglionar inguinal izquierda. La biopsia de vulva reportó neoplasia maligna de células redondas y el resultado de la inmunohistoquímica fue compatible con carcinoma neuroendocrino. Recibió quimioterapia y radioterapia concurrente, evidenciando respuesta completa en vulva y parcial en región inguinal, posteriormente se realizó linfadenectomía inguinofemoral bilateral. El carcinoma neuroendocrino de vulva debe ser considerado al momento de manejar patología vulvar maligna, el diagnóstico oportuno requiere histología e inmunohistoquímica para establecer un pronóstico y tratamiento adecuados.

Palabras clave: Cáncer de vulva, Tumor neuroendocrino, Inmunohistoquímica.

Neuroendocrine carcinoma of the vulva, a rare entity. Report of the first case in Venezuela.

SUMMARY

Vulvar cancer represents 1% of cancers in women; vulvar neuroendocrine carcinoma is extremely rare, with less than 20 published cases. Its behavior is very aggressive, producing early local recurrences, lymph node and distant metastases. The case of a 60-year-old patient who consulted for a vulvar lesion of 6 months of evolution, with extension to the lower third of the urethra and vagina and left inguinal nodal plastron is described. The vulvar biopsy reported malignant round cell neoplasm and the immunohistochemistry result was compatible with neuroendocrine carcinoma. She received concurrent chemotherapy and radiotherapy, evidencing a complete response in the vulva and a partial response in the inguinal region. Later, bilateral inguinofemoral lymphadenectomy was performed. Neuroendocrine carcinoma of the vulva should be considered when managing malignant vulvar pathology, timely diagnosis requires histology and immunohistochemistry to establish an adequate prognosis and treatment.

Keywords: Vulvar cancer, Neuroendocrine tumor, Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva es una neoplasia maligna poco frecuente, que constituye el 4 % de todas las neoplasias ginecológicas y 1 % de todos los cánceres en mujeres, cuya histología más común es carcinoma de células escamosas, el cual representa el 80 % de todos los cánceres de vulva. Sin embargo, existen otros tipos histológicos menos frecuentes como melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, y otros muchos más raros como el carcinoma neuroendocrino, con menos de 20 casos reportados, siendo descrito por primera vez en 1982 (1-4).

Servicio de Ginecología. Hospital Dr. Domingo Luciani. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela. ¹Ginecólogo Obstetra, Universidad Central de Venezuela. ²Ginecólogo Oncólogo, Ginecólogo Obstetra. Adjunto del Servicio de Ginecología Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas, Venezuela. ³Residente de 3er año de Ginecología y Obstetricia, Universidad Central de Venezuela. Hospital "Dr. Domingo Luciani". ⁴Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica, Servicio Oncológico Hospitalario. Caracas, Venezuela. Trabajo presentado en el XXXV Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, realizado en la ciudad de Caracas del 23 al 26 de marzo de 2022, en la modalidad de trabajos libres, ganador como mejor comunicación libre del evento. Correo de correspondencia: marianastasib@gmail.com

Forma de citar este artículo: Nastasi M, Lara E, Mata R, Silva C, Betancourt E. Carcinoma neuroendocrino de vulva, una entidad poco frecuente. Reporte del primer caso en Venezuela. Rev Obstet Ginecol Venez. 2023; 83(2):223-229. DOI: 10.51288/00830213

Los tumores neuroendocrinos en el tracto ginecológico muestran un comportamiento clínico agresivo, con alta mortalidad reportada. El pronóstico se relaciona con el tamaño y el estadio del tumor, los ganglios linfáticos regionales y las metástasis a distancia pueden estar presentes en el momento del diagnóstico. Son tumores altamente agresivos con recurrencia local frecuente, y diseminación sistémica, que suelen tener desenlace desfavorable (5, 6).

En cuanto al enfoque terapéutico, en pacientes con enfermedad localizada, la escisión local con radioterapia adyuvante es el tratamiento de primera línea, esta última con una dosis inicial de 5000 Gy, sobre todo cuando la ubicación del tumor no permite márgenes completamente seguros. Algunos autores describen resultados satisfactorios con quimioterapia posquirúrgica. En pacientes con enfermedad avanzada, la quimioterapia puede producir respuestas prolongadas. Recientemente y debido a la naturaleza poco favorable del carcinoma neuroendocrino vulvar, se ha propuesto la cirugía y la quimioterapia, con o sin radiación, para el tratamiento primario (5).

En vista de tratarse de una entidad extremadamente rara, a continuación, se reporta un caso de carcinoma neuroendocrino de vulva diagnosticado como estadio IVA.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 60 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial crónica controlada, e histerectomía abdominal total con conservación de ovarios por miomatosis uterina; acudió a consulta por referir lesión en región vulvar pruriginosa y dolorosa, de 6 meses de evolución. Al examen físico, Karnofsky 100 %, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, blando, depresible, no doloroso a la palpación,



Figura 1. Carcinoma Neuroendocrino, lesión vulvar.

región inguinal izquierda con plastrón ganglionar fijo de 5 cm, genitales externos con lesión de superficie irregular, friable con zonas induradas, en labio menor izquierdo, que se extiende a tercio inferior de uretra y vagina (figura 1), al examen con espéculo se evidenció infiltración de tercio inferior de la vagina por tumor antes descrito en vulva, cúpula indemne; tacto rectal: parametrios laxos.

La biopsia de vulva reportó neoplasia maligna de células redondas, probable neuroendocrino de células pequeñas (figura 2). Se solicitó inmunohistoquímica, donde se incluyó en el panel cromogranina positivo, KI67 positivo (figura 3), sinaptofisina positivo (figura 4), vimentina negativo, ALC negativo, CKAE1 positivo, por lo que se concluyó como tumor maligno de células redondas, compatible con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, grado histológico G3. Los resultados de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) del plastrón inguinal fueron reportados como positivo para malignidad, compatible con carcinoma metastásico.

Se solicitó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis en la que se evidenció plastrón

*CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE VULVA, UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE.
REPORTE DEL PRIMER CASO EN VENEZUELA*

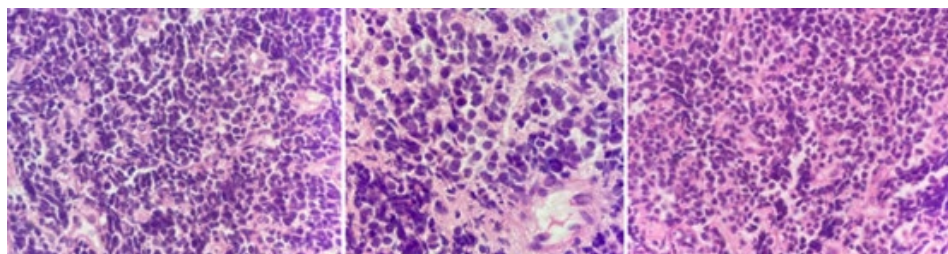


Figura 2. Neoplasia de células redondas.

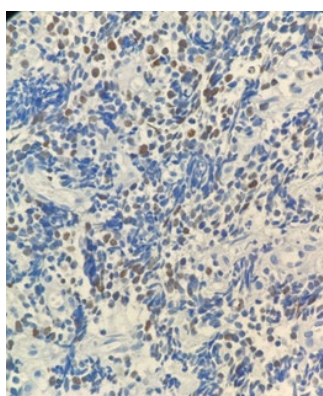


Figura 3. Presencia de Ki67 positivo en panel de inmunohistoquímica,

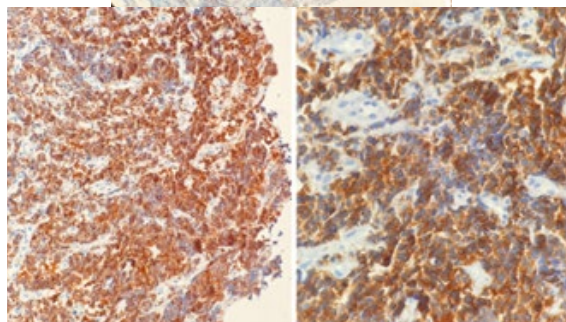
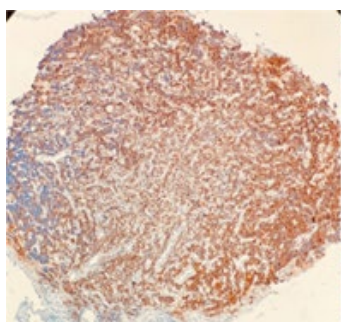


Figura 4. Presencia de sinaptofisina positiva en panel de inmunohistoquímica, uno de los principales marcadores de los tumores neuroendocrinos.

ganglionar en región inguinal izquierda (figuras 5 y 6) de 50 mm x 30 mm. Adicionalmente se apreció lesión ocupante de espacio (LOE) pélvico que medía 100 mm x 80 mm, de bordes regulares, unilocular, quístico, con conservación de planos de clivaje a estructuras adyacentes (figura 7). En el ecosonograma pélvico se evidenció ausencia de útero por antecedente quirúrgico, tumor pélvico unilocular, quístico de 100 mm x 86 mm, *score doppler* 1 (ORADS 3). Cistoscopia reportó uretra estenosada y con compresión extrínseca importante por masa tumoral, vejiga sin lesiones. Fue llevada a mesa operatoria para laparotomía exploradora con corte congelado por tumor pélvico, encontrándose como hallazgos tumor de ovario de 10,5 cm x 8 cm x 6 cm de superficie lisa, brillante, quística compatibles histológicamente con cistoadenoma seroso, sin atipias celulares. La evolución posoperatoria fue satisfactoria.

En vista de que la lesión vulvar se trataba de enfermedad localmente avanzada, carcinoma neuroendocrino de vulva ST IVA, fue referida al servicio de oncología médica y radioterapia para cumplir tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente y posteriormente reevaluación por ginecología oncológica.

Recibió quimioterapia a base de cisplatino y etopósido concurrente con radioterapia externa (4500 cGy) por 6 semanas. Acudió posteriormente a consulta de ginecología oncológica, al examen físico en vulva se evidenció respuesta completa al tratamiento (figura 8), pero, en región inguinal izquierda había una adenopatía fija de 2 cm de



Figura 5. Imagen correspondiente a corte axial de TAC abdomen y pelvis con doble contraste, en la cual se puede evidenciar plastrón ganglionar en región inguinal izquierda.



Figura 7. Imagen correspondiente a corte Sagital de TAC abdomen y pelvis con doble contraste. En la imagen se puede apreciar LOE pélvico, de aspecto quístico, bien definido, con conservación de planos de clivaje a estructuras adyacentes.

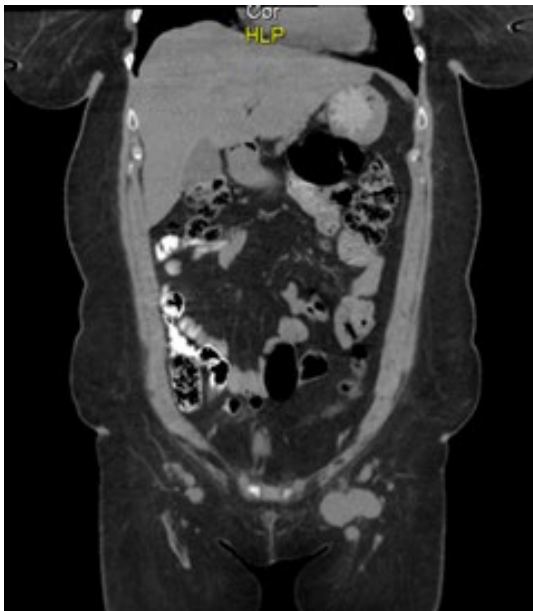


Figura 6. Imagen correspondiente a corte Coronal de TAC abdomen y pelvis con doble contraste, en la cual se puede evidenciar plastrón ganglionar en región inguinal izquierda.

diámetro. Fue llevada posteriormente a mesa operatoria para linfadenectomía inguinofemoral bilateral; el estudio anatomopatológico de ganglios



Figura 8. Respuesta completa en región vulvar, posterior a tratamiento con quimioterapia y radioterapia externa.

inguinofemorales izquierdos reportó positivo para malignidad y para los ganglios inguinofemorales derechos, hiperplasia folicular reactiva, sin atipias, sugestivo de respuesta postratamiento, linfadenitis dermopática, infiltración adiposa, fibrosis y congestión sinusoidal reactiva. La evolución posoperatoria fue favorable, por lo que se decidió referir al servicio de oncología médica.

DISCUSIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas poco comunes, que se caracterizan por una población de células pequeñas con fenotipo neuroendocrino y una combinación de ambas propiedades, que fueron descritas por primera vez por Toker en 1971, en Nueva York (7 - 9). Esta histología es poco común en el área ginecológica, menos del 2 % de todas las neoplasias ginecológicas (10,11).

En la región vulvar es extremadamente raro el carcinoma neuroendocrino, habiendo sido reportados a nivel mundial menos de 20 casos (5, 6, 12-28). En Venezuela, no han sido reportado previamente casos de cáncer de vulva neuroendocrino, siendo el presente caso el primero en publicarse.

La edad de la paciente descrita en el presente reporte de caso es de 60 años, similar a la edad media informada por Nguyen y cols. (28), de 59,6 años. En cuanto a la presentación clínica las lesiones se localizan con mayor frecuencia en los labios mayores en 52,9 % sin una clara predilección por el lado y el 23,5 % de los casos afectan la pared vaginal. En el caso reportado, la lesión estaba localizada a nivel de labios menores, con extensión

a pared vaginal y 1/3 inferior de uretra. Por otra parte, se informa que el carcinoma neuroendocrino vulvar es más agresivo que en otros sitios (22), con una tasa de metástasis del 100 % en la evaluación inicial. En el presente caso se presentó con metástasis a nivel de ganglios inguinales.

La expresión tisular inmunohistoquímica de la sinaptofisina y la cromogranina son los principales marcadores de los tumores neuroendocrinos (29), ambos positivos en el caso reportado.

Actualmente no hay consenso sobre el enfoque terapéutico óptimo. Todos los casos reportados recibieron escisión quirúrgica como tratamiento de primera línea. Se administró algún tipo de radioterapia adyuvante en 64,7 % de los casos, la radiación se administró localmente en la región pélvica, y en algunos casos se administró radiación en los ganglios linfáticos inguinales o incluso paraaórticos (28). La quimioterapia a menudo se utiliza para la paliación y proporciona índices de respuesta generales de aproximadamente 70% (30), sin embargo, la enfermedad suele reaparecer en 64,7 % de los casos en un seguimiento de 4,7 meses (28). La supervivencia a 3 años en estos pacientes es del 17 % (22). En este caso, en vista de tratarse de un estadio IVA, la paciente fue sometida inicialmente a tratamiento con radioterapia externa y quimioterapia concurrente y posteriormente, en vista de presentar respuesta completa a nivel vulvar y parcial en región inguinal, se practicó linfadenectomía inguinofemoral bilateral. Posteriormente fue referida nuevamente al servicio de oncología médica.

La alta tasa de recurrencia, a pesar del énfasis en la escisión vulvar con márgenes libres de enfermedad, sugiere que es fundamental un mayor desarrollo de las terapias médicas. El manejo médico en los casos publicados disponibles se limitó a la terapia combinada de cisplatino y etopósido.

CONCLUSIONES

El carcinoma neuroendocrino de vulva es una entidad extremadamente rara, con un comportamiento agresivo, presentándose los casos en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que el tratamiento inicial de estos pacientes con quimioterapia y radioterapia puede ser un enfoque racional y posteriormente considerar el tratamiento quirúrgico.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Bogliatto F, Bornstein J. Surgical Procedures of Preneoplastic and Neoplastic Conditions. En: Bornstein J. Vulvar Disease. Breaking the Myths. Israel. Springer. 2019. p 401 – 412.
- Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:4-13. DOI: 10.1002/ijgo.12609.
- Botha A, Mbodi L, Wade R. Advanced neuroendocrine carcinoma (Merkel cell carcinoma) of the vulva: a case report and literature review. *South Afr J Gynaecol Oncol*. 2020; 12(1):1–5. DOI: 10.1080/20742835.2020.1740434
- Tang CK, Toker C, Nedwich A, Zaman AN. Unusual cutaneous carcinoma with features of small cell (oat cell-like) and squamous cell carcinomas. A variant of malignant Merkel cell neoplasm. *Am J Dermatopathol*. 1982;4(6):537-548. DOI: 10.1097/00000372-198212000-00011.
- Hierro I, Blanes A, Matilla A, Muñoz S, Vicioso L, Nogales FF. Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the vulva. A case report with immunohistochemical and ultrastructural findings and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2000;196(7):503-509. DOI: 10.1016/S0344-0338(00)80052-7.
- Correia A, Branco EC, Correia P, Guimarães M, Sá L. Small Cell Carcinoma of the Vulva: Case Report. *Clin Pract*. 2017;7(2):918. DOI: 10.4081/cp.2017.918.
- Saeb-Lima M, Montante-Montes de Oca D, Albores-Saavedra J. Merkel cell carcinoma with eccrine differentiation: a clinicopathologic study of 7 cases. *Ann Diagn Pathol*. 2008;12(6):410-414. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.001.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972; 105(1):107-110. DOI:10.1001/archderm.1972.01620040075020
- Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
- Cohen JG, Chan JK, Kapp DS. The management of small-cell carcinomas of the gynecologic tract. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):572-579. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283565ed6.
- Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodríguez Martínez HA. Carcinoid of the uterine cervix: additional observations on a new tumor entity. *Cancer*. 1976;38(6):2328-2342. DOI: 10.1002/1097-0142(197612)38:6<2328::aid-cncr2820380620>3.0.co;2-j.
- Aminimoghaddam S, Maghsoudnia A, Shafiee S. Moderately Differentiated Neuroendocrine Cell Carcinoma of the Vulva: A Case Report and Review of the Literature. *Gulf J Oncolog* [Internet]. 2016 [consultado 17 de junio de 2022];1(22):72-75. Disponible en: http://www.gffcc.org/journal/docs/issue22/pp72-75_S_Aminimoghaddam.pdf
- Bottles K, Lacey CG, Goldberg J, Lanner-Cusin K, Hom J, Miller TR. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1984 [consultado 17 de junio de 2022];63(3 Suppl):61S-65S. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/1984/03001/Merkel_Cell_Carcinoma_of_the_Vulva.18.aspx
- Chandeying V, Sutthijumroon S, Tungphaisal S. Merkel cell carcinoma of the vulva: a case report. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1989;15(3):261-265. DOI: 10.1111/j.1447-0756.1989.tb00186.x.
- Chen KT. Merkel's cell (neuroendocrine) carcinoma of the vulva. *Cancer*. 1994;73(8):2186-2191. DOI: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2186::aid-cncr2820730825>3.0.co;2-q.
- Copeland LJ, Cleary K, Sneige N, Edwards CL. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1985;22(3):367-378. DOI: 10.1016/0090-8258(85)90053-8.
- Fawzi HW, Cross PA, Buckley CH, Monaghan JM. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva. *J Obstet Gynaecol*. 1997;17(1):100-101. DOI: 10.1080/01443619750114310.
- Gil-Moreno A, García-Jiménez A, González-Bosquet J, Esteller M, Castellví-Vives J, Martínez Palones JM, *et al*. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1997;64(3):526-532. DOI: 10.1006/gyno.1996.4575.
- Husseinzadeh N, Wessler T, Newman N, Shbaro I, Ho P. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1988;29(1):105-112. DOI: 10.1016/0090-8258(88)90154-0.

*CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE VULVA, UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE.
REPORTE DEL PRIMER CASO EN VENEZUELA*

20. Lavazzo C, Terzi M, Arapantoni-Dadioti P, Dertimas V, Vorgias G. Vulvar merkel carcinoma: a case report. *Case Rep Med.* 2011;2011:546972. DOI: 10.1155/2011/546972.
21. Loret de Mola JR, Hudock PA, Steinetz C, Jacobs G, Macfee M, Abdul-Karim FW. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1993;51(2):272-276. DOI: 10.1006/gyno.1993.1286.
22. Mohit M, Mosallai A, Monabbati A, Mortazavi H. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Saudi Med J [Internet].* 2009 [consultado 17 de junio de 2022];30(5):717-8. Disponible en: <https://smj.org.sa/content/smj/30/5/717.full.pdf>
23. Nuciforo PG, Fraggetta F, Fasani R, Braidotti P, Nuciforo G. Neuroendocrine carcinoma of the vulva with paraganglioma-like features. *Histopathology.* 2004;44(3):304-306. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01783.x.
24. Pawar R, Vijayalakshmy AR, Khan S, al Lawati FA. Primary neuroendocrine carcinoma (Merkel's cell carcinoma) of the vulva mimicking as a Bartholin's gland abscess. *Ann Saudi Med.* 2005;25(2):161-164. DOI: 10.5144/0256-4947.2005.161.
25. Scurry J, Brand A, Planner R, Dowling J, Rode J. Vulvar Merkel cell tumor with glandular and squamous differentiation. *Gynecol Oncol.* 1996;62(2):292-297. DOI: 10.1006/gyno.1996.0229.
26. Sheikh ZA, Nair I, Vijaykumar DK, Jojo A, Nandeesh M. Neuroendocrine tumor of vulva: a case report and review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):365-6. DOI: 10.4103/0973-1482.73370.
27. Winer IS, Lonardo F, Johnson SC, Deppe G. Merkel cell carcinoma in a patient with noninvasive vulvar Paget's disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(1):e9-11. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.03.028.
28. Nguyen AH, Tahseen AI, Vaudreuil AM, Caponetti GC, Huarter CJ. Clinical features and treatment of vulvar Merkel cell carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017;4:2. DOI: 10.1186/s40661-017-0037-x.
29. Bhalodia JN, Kapapura DV, Parekh MN. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina: a rare case report. *Patholog Res Int.* 2011;2011:306921. DOI: 10.4061/2011/306921.
30. Rockville Merkel Cell Carcinoma Group. Merkel cell carcinoma: recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):4021-4026. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.6605.

Recibido 24 de julio de 2022
Aprobado 10 de noviembre de 2022