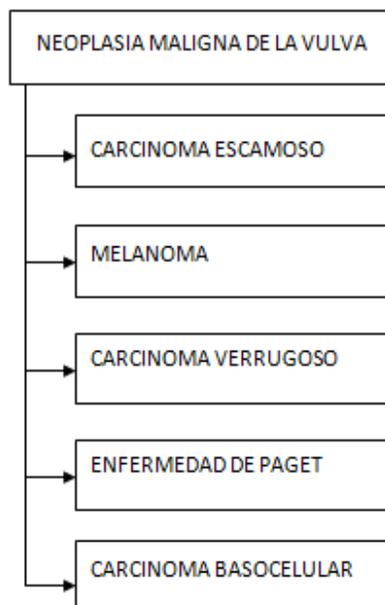


Introducción

La neoplasia vulvar es una enfermedad poco frecuente, pero es relevante su conocimiento para el médico ginecólogo por las complicaciones que presentan las pacientes en las cuales no se efectúa el diagnóstico preciso y precoz.

Esquema de los Contenidos



Conceptos Preliminares

El cáncer de vulva es una afección poco frecuente entre las mujeres en todo el mundo, con una incidencia estimada de 26800 casos en 2002, lo que representa entre el 3% y el 4% de todos los cánceres ginecológicos. Cerca del 60% de todos los casos de cáncer de vulva ocurren en los países en vía de desarrollo, lo que indica la escasa repercusión de los programas de pesquisa, como existen, por ejemplo, para el cáncer de cuello uterino.

En Argentina no se dispone de un reporte nacional de todos los casos anuales; los registros de cáncer de vulva informados por el servicio de Oncología de Bahía Blanca señalan una casuística de 0.8 casos por cada 100 mil mujeres por año.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giraldez
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	10/10	25/10

Debido a que la vulva está revestida por epitelio escamoso, alrededor del 80% al 90% de los tumores malignos de vulva son de esa estirpe.

Histopatología

Los tumores malignos presentan diferente estirpe histológica:

- Carcinoma escamoso de vulva (80% a 90%).
- Melanoma (5%).
- Adenocarcinoma de glándula de Bartholino (4%).
- Carcinoma verrugoso (2%).
- Enfermedad de Paget (2%).
- Carcinoma de células basales (1%).
- Sarcoma, linfoma primario (1%).

Los tumores vulvares, en general, se localizan en un 70% en los labios mayores y menores y en un 20% en la región del clítoris. Si bien la incidencia de estos tumores no ha aumentado en los últimos años, se ha observado una disminución en la edad de aparición; esto se ve relacionado con la mayor incidencia de neoplasia intraepitelial vulvar en mujeres jóvenes y su vínculo con el virus del papiloma humano (HPV).

Carcinoma Escamoso de Vulva

Epidemiología

Con respecto a la edad de aparición de los tumores vulvares se pueden establecer 2 grupos de pacientes: una cohorte con una media de edad de aparición entre los 65 y 85 años, que se caracteriza por tumores relacionados o desarrollados a partir de enfermedades vulvares (liquen escleroso, hiperplasia epitelial), y otro grupo con edad de aparición de 45 a 55 años, que se relaciona con la neoplasia intraepitelial vulvar y antecedentes de lesiones por HPV.

Etiología

Se ha relacionado con el HPV, especialmente con los subtipos oncogénicos 16 y 18. El 50% de estos tumores son HPV positivos. Otros factores etiológicos incluyen lesiones en el resto del tracto genital inferior, tabaquismo, cantidad de parejas, precocidad en el inicio de las relaciones sexuales y antecedentes de infecciones de transmisión sexual. En las pacientes mayores de 70 años, el carcinoma de vulva se relaciona con antecedentes de inflamación crónica, vulvitis irritativa y la presencia de liquen escleroso o hiperplasia epitelial.

Clínica

Los tumores vulvares pueden ser asintomáticos en un 50%. El restante 50% pueden presentar sintomatología como:

- Prurito crónico.
- Irritación vulvar.
- Lesión vulvar exofítica o endofítica ulcerada.
- Dolor vulvar asociado con el tumor.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz del cáncer de vulva requiere alto índice de sospecha por parte del médico ginecólogo, así como la realización de una biopsia en forma inmediata. Si bien la clínica es presuntiva en algunas lesiones, el diagnóstico definitivo requiere la biopsia dirigida, que debe incluir epidermis, dermis y tejido conectivo para que el patólogo pueda evaluar la histología y la profundidad de la lesión. El informe de la anatomía patológica es muy importante porque brinda datos para poder establecer el tratamiento correspondiente.

En las pacientes con lesión vulvar se debe evaluar también todo el tracto genital inferior para descartar patologías asociadas. En lesiones de gran tamaño se investiga la infiltración de órganos vecinos (vagina, uretra), como así también si el tumor se encuentra fijo a planos óseos. El examen clínico se completa con la palpación de las regiones inguinales.

Clasificación

En los tumores vulvares, como en otras neoplasias ginecológicas, se utiliza la clasificación clínico-quirúrgica que comprende el estudio de los ganglios inguinofemorales.

T: TUMOR PRIMARIO

Tx: se desconoce el tamaño del tumor.

TO: no hay evidencia de tumor.

Tis: carcinoma *in situ*.

T1: tumor menor de 2 cm confinado a la vulva o periné.

- T1a: tumor con profundidad de invasión menor a 1mm.
- T1b: todos los T1 con infiltración mayor a 1 mm.

T2: tumor mayor de 2 cm, confinado a la vulva o periné.

T3: tumor de cualquier tamaño, que involucra 1/3 inferior de uretra, vagina o ano.

T4: tumor de cualquier tamaño que compromete mucosa vesical y/o rectal, 1/3 superior de uretra, o fijación a plano óseo.

N: COMPROMISO GANGLIONAR LOCORREGIONAL

Nx: se desconoce el estado de los ganglios.

NO: ausencia de metástasis ganglionares (histología negativa).

N1: metástasis ganglionares.

M: METÁSTASIS A DISTANCIA

Mx: no se puede precisar la presencia de metástasis a distancia.

MO: ausencia de metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

Estadificación del Carcinoma de Vulva (FIGO, 2009)

Los estadios se definen según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer (AJCC). En 2009 se modificó la clasificación, haciendo hincapié sobre el estadio III y el compromiso de los ganglios linfáticos.

- **Estadio I:** tumor localizado en la vulva.
 - IA: Lesión ≤ 2 cm, limitado a la vulva o periné con invasión del estroma ≤ 1 mm.
 - IB: Lesión ≥ 2 cm o con invasión > 1 mm, limitado a la vulva o periné, con ganglios negativos.
- **Estadio II:** tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, ano), con ganglios negativos.
- **Estadio III:** Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a estructuras perineales (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, ano) con ganglios inguinofemorales positivos.
 - IIIA (i) con 1 ganglio linfático metastásico (≥ 5 mm) ó
 - IIIA (ii) 1-2 ganglios linfáticos metastásicos (< 5 mm).
 - IIIB (i) con 2 o más ganglios linfáticos metastásicos (≥ 5 mm) ó
 - IIIB (ii) 3 o más ganglios linfáticos metastásicos (< 5 mm).
 - IIIC con ganglios positivos con extensión extracapsular.
- **Estadio IV:** Tumores que invaden otras regiones perineales (2/3 superiores de uretra, 2/3 superiores de vagina), o estructuras a distancia.
 - IVA Tumores que invaden:
 - IVA (i) Uretra superior y/o mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal localizado en la pelvis ósea.
 - IVA (ii) Ulceración de los ganglios linfáticos inguinales.
 - IVB metástasis a distancia.



Tratamiento

En el cáncer de vulva, el tratamiento es personalizado y depende de la extensión, la edad de la paciente y el estado clínico. La terapia de elección es la resección quirúrgica a la cual, según el estadio, se debe asociar la linfadenectomía inguinofemoral, como también el tratamiento radiante.

Antiguamente se realizaban grandes resecciones en *block* que causaban gran morbimortalidad; por eso, la tendencia actual es la cirugía conservadora con mínimas resecciones, conservando la función de los órganos genitales. Con la finalidad de evitar la morbilidad de la linfadenectomía inguinal a la mayoría de las pacientes en estadios precoces, surge la técnica de detección del ganglio centinela (GC) como alternativa para seleccionar a las mujeres que verdaderamente se benefician del vaciamiento inguinal. Ante un GC negativo, se evitaría la realización de una cirugía agresiva que representa un sobretratamiento innecesario. La identificación del GC, con un estudio histológico seriado, permite detectar metástasis inguinales ocultas en el cáncer clínicamente limitado a la vulva, abriendo nuevas perspectivas al tratamiento conservador. Mediante el colorante se consigue identificar el GC en 56% a 88% de las pacientes, mientras que con trazador radiactivo se identifica en todos los casos. Sin embargo, dada la sencillez de su realización, se sigue empleando en combinación con el Tc^{99m} , puesto que facilita la identificación del GC una vez localizada el área a diseccionar con la sonda gamma.

Este recurso es hoy es una técnica consolidada y acreditada en los estadios iniciales del cáncer de mama, siendo en el cáncer de vulva una estrategia con numerosas cuestiones por resolver y que todavía se halla en fase de desarrollo, debiéndose utilizar exclusivamente en el marco de ensayos clínicos controlados. Las series publicadas hasta la fecha demuestran que es una técnica muy exacta para la identificación de metástasis ganglionares, con un valor predictivo negativo de 100% (En la tabla 1 se presenta una revisión de la bibliografía).

Tabla 1. Revisión de la bibliografía							
<i>Autor</i>	<i>Referencia</i>	<i>Técnica</i>	<i>Casos</i>	<i>Estadio</i>	<i>Identificación</i>	<i>Positivos (%)</i>	<i>VPN (%)</i>
Levenback (1994)	7	CV	9	T1-T2	78	22	100
Levenback (1995)	15	CV	21	T1-T3	86	28	100
Echt (1999)	18	CV	12	-	75	-	-
Ansik (1999)	19	CV	51	-	56	17	96
Levenback (1994)	7	CV	9	T1-T2	78	22	100
Levenback (1995)	15	CV	21	T1-T3	86	28	100
Levenback (2000)	16	CV	52	T1-T3	88	19	100
De Cesare (1997)	8	TR	10	T1-T3	100	30	100
De Cicco (2000)	20	TR	37	T1-T2	100	21	100
Terada (1998)	9	TR+CV	5	-	100	20	100
De Hullu (1998)	21	TR+CV	10	T1-T2	100	20	100
Terada (2000)	22	TR+CV	10	-	100	30 (*)	100
De Hullu (2000)	23	TR+CV	59	T1-T2	100	32 (**)	100
(*) 20% positivo en cortes seriados + inmunohistoquímica (**) 4% positivo en cortes seriados + inmunohistoquímica CV = colorante vital (azul isosulfán) TR = trazador radiactivo (Tc ^{99m} nanocoloidal) VP = Valor predictivo							

Tratamiento según Estadios

- Estadio I:
 - tumor < 2 cm con invasión < 1 mm: **resección radical con margen mayor a 1 cm en pieza fijada.**
 - tumor < 2 cm con invasión > 1 mm: **resección radical más ganglio centinela, con o sin linfadenectomía unilateral o bilateral según tumores centrales o laterales.**
- Estadio II: **vulvectomía radical más linfadenectomía unilateral o bilateral.**
 - ganglios negativos: se realiza seguimiento.
 - ganglios positivos: radioterapia inguinal y pelviana.
- Estadio III: **vulvectomía radical + linfadenectomía bilateral y radioterapia inguinal y pelviana.**
- Estadio IV: **exenteración pelviana más vulvectomía radical.** Estas cirugías poseen alta morbilidad con alteración de la calidad de vida, por lo cual no se realiza frecuentemente, y se elige como tratamiento la radioterapia inguinofemoral y pelviana.

Factores Pronósticos

Los factores pronósticos en las neoplasias vulvares están relacionados con el tamaño tumoral, la profundidad de infiltración, el grado tumoral y la presencia de infiltración de la cadena ganglionar inguinofemoral.

La supervivencia a los 5 años en pacientes con ganglios negativos es del 91%, disminuyendo al 75%, 35% y 25% en mujeres que presentan 1, 2 ó no menos de 3 o más ganglios positivos respectivamente.

Recurrencias

Las recurrencias en el cáncer de vulva van a depender de la afección de los ganglios linfáticos y de los márgenes quirúrgicos de la resección de la lesión vulvar. Las recurrencias más frecuentes son locales y regionales. En caso de metástasis a distancia, se puede realizar quimioterapia con diferentes drogas (cisplatino, metrotexato, ciclofosfamida, bleomicina).

Las **complicaciones quirúrgicas** pueden ser inmediatas: infección (dehiscencia de la herida, linfocele, trombosis venosa de miembros inferiores, anestesia de cara anterior del muslo) o mediatas (linfedema crónico, celulitis a repetición, estenosis a nivel de introito o vaginal).

Melanoma

El melanoma es la segunda neoplasia vulvar (4%). Es un tumor maligno de los melanocitos derivados de la cresta neural, por lo tanto puede presentarse en diferentes localizaciones del organismo.

La edad promedio de aparición son los 60 a 65 años en pacientes de raza blanca. El 25% son asintomáticos y el diagnóstico se realiza en el examen ginecológico de rutina. Las pacientes pueden consultar por una lesión hiperpigmentada o por prurito crónico vulvar.

El 75% de las pacientes presentan una lesión hiperpigmentada, localizada, a veces ulcerado con prurito crónico e irritación. Se localiza más frecuentemente en región del clítoris y en labios mayores. Histológicamente el melanoma se clasifica en 2 tipos:

- Melanoma extensivo superficial: se caracteriza por ser multifocal y diseminarse por piel y mucosas.
- Melanoma nodular: nódulo sólido, sobreelevado, pigmentado que tiende a la ulceración.

El diagnóstico de melanoma es por biopsia dirigida. Para la estadificación se utiliza la clasificación general para todo melanoma, es decir los métodos de Breslow (grosor del tumor) y Clark (histopatología de la piel).

Cuadro N°1

	Clark	Chung	Bleslow
I	intraepitelial	Intraepitelial	0.75 mm o menor
II	Dentro de dermis papilar	Menor 1 mm, capa granular	0.76 a 1.5 mm
II	Extiende dermis reticular	Mayor a 1 a 2 mm, tejido subepitelial	1.51 a 2.26 mm
VI	Dentro de la dermis reticular	> 2 mm, pero no dentro de grasa subyacente.	2.26 a 3 mm
V	Dentro de grasa subcutánea	Dentro de grasa subcutánea	> 3 mm

Cuadro N° 2

	Tumor	Grosor	Ulceración
IA	T1	Menor a 1	A: no
IB	T1	Menor a 1	B: sí
	T2	Mayor a 1.01 - 2	A: no
IIA	T2	Mayor a 1.01 - 2	B: sí
	T3	Mayor a 2.01 - 4	A: no
IIB	T3	Mayor a 2.01 - 4	B: sí
	T4	Mayor a 4	A: no
IIC	T4	Mayor a 4	B: sí

El tratamiento de este tumor difiere del tratamiento clásico para los tumores malignos de vulva, ya que se realiza resección radical + GC con estudio anatomopatológico diferido e inmunohistoquímica correspondiente. La linfadenectomía en estos casos se realiza en un segundo tiempo dependiendo del resultado histológico. En el melanoma vulvar, los factores pronósticos más relevantes son edad de aparición, estadio de la lesión y si existe infiltración linfática local.

Carcinoma Verrugoso

Es un tumor que presenta un crecimiento extensivo superficial. Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre el carcinoma invasor y el condiloma gigante. Estos tumores raramente producen metástasis ganglionares.

El tratamiento con radioterapia está contraindicada en estos tumores por su replicación celular.



Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget es una afección poco frecuente y afecta el epitelio en toda su extensión. Se presenta en pacientes posmenopáusicas de raza blanca. Suele asociarse con la enfermedad de Paget de la mama, anexos cutáneos y carcinoma viscerales.

Clínicamente se presenta como una lesión eritematoescamosa, pruriginosa y de evolución crónica. El diagnóstico se realiza por medio de la clínica, vulvoscopía y biopsia dirigida. En toda paciente con enfermedad de Paget se debe investigar enfermedad asociada, ya que se vincula con adenocarcinoma de colon (78%) y otras localizaciones como mama, piel y uretra (25%).

La enfermedad de Paget se caracteriza por la tinción de las células para antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno epitelial de membranas (EMA), proteína 15, ERB2 y citoqueratina 20.

El tratamiento de elección es quirúrgico, con amplios márgenes debido a su extensión planimétrica e infiltración superficial. En un 12% de los casos, la enfermedad de Paget presenta infiltración en profundidad, por lo cual se debe realizar linfadenectomía inguinofemoral. Otros tratamientos planteados son vaporización con láser, criocirugía y tratamiento local con imiquimod, pero actualmente estas terapéuticas están en revisión porque no hay estudios aleatorizados que avalen estas terapias.

Estos tumores se caracterizan por presentar un 50% de recidivas aunque los márgenes quirúrgicos hayan sido suficientes, por lo cual las pacientes deben seguir los controles con vulvoscopía cada 6 meses.

Carcinoma Basocelular

El carcinoma basocelular es un tumor de la piel que se origina por transformación neoplásica de las células no queratinocíticas localizadas en la capa basal. Es la neoplasia maligna más frecuente en el ser humano, pero representa sólo el 1% de los tumores de la vulva, dada la infrecuente exposición de la piel vulvar a los rayos solares.

En la vulva las localizaciones más frecuentes son labios mayores, labios menores y región clitoridiana. La presentación de estos tumores está asociada con la exposición solar, si bien en la vulva se vinculan con exposición a tóxicos, irritación crónica, inmunosupresión, antecedentes de sífilis, nevos basocelulares y candidiasis crónica.

Los síntomas iniciales son prurito, ardor, dolor, grados variables de hemorragia; rara vez se presenta como una tumoración sobrelevada, nodular o papilomatosa.

Su histología se caracteriza por presentar células basaloideas con núcleos grandes intensamente basófilos, agrupados en nidos y rodeados de estroma reactivo. La agresividad y recurrencia varían según el patrón histológico, siendo los más agresivos las variedades morferiforme, basoescamoso-adenoquístico e infiltrativo.

El diagnóstico en estas pacientes incluye la clínica, vulvoscopia y biopsia dirigida de las lesiones. El tratamiento indicado en estos tumores es la resección local con márgenes amplios, no menor a 2 cm por su alta recurrencia local (que representa un 25%). Asimismo no se realiza linfadenectomía inguinofemoral, porque raramente producen infiltración por su crecimiento lento (0.002%). Cuando la cirugía está contraindicada, otros tratamientos comprenden terapia fotodinámica, láser de CO₂ y uso de imiquimod. Por lo tanto, se puede definir al carcinoma basocelular como un tumor vulvar poco frecuente, de buen pronóstico y de seguimiento estricto por su alta recurrencia local.

Conclusiones

Las neoplasias vulvares son poco frecuentes. Generalmente se presentan en pacientes menopáusicas; de acuerdo al estadio en el cual se realice el diagnóstico, la enferma puede tener mejor pronóstico. En estas afecciones vulvares es fundamental que el ginecólogo tenga presente estas neoplasias para poder evaluar la presencia de lesiones y realizar las biopsias correspondientes para su diagnóstico y tratamiento correcto.

Debe quedar claro que no es necesario ser especialista en afecciones vulvares para evaluar una paciente, reconocer lesiones y realizar una biopsia y un diagnóstico correcto.

Bibliografía

1. Enfermedad de Paget extramamaria de localización mamaria. Su diagnóstico diferencial y expresión de la oncoproteína HER-2/neu. VIII Congreso Virtual Hispanoamericano <http://conganat.cs.urjc.es> de Anatomía Patológica – Octubre de 2006 Vicente Sabater Marco.
2. Richter CE, Hui P, Buza N, Silasi DA, Azodi M, Santin AD, Schwartz PE, Rutherford TJ. HER-2/NEU overexpression in vulvar Paget disease: the Yale experience. J Clin Pathol. 2010;63(6):544-7.
3. García CR. Carcinoma basocelular de vulva. Rev Asoc Col Dermatol 2007;15(4):286-89.
4. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, Falkenberry S. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. Gynecol Oncol. 2003;89(3):475-9.
5. Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P; German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with



- vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2):282-8.
6. Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3):324-8.
 7. Radziszewski J, Kowalewska M, Jedrzejczak T, Kozłowicz-Gudzinska I, Nasierowska-Guttmejer A, Bidzinski M, Siedlecki JA. The accuracy of the sentinel lymph node concept in early stage squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):473-7.
 8. Vidal-Sicart S, Puig-Tintoré LM, Lejárcegui JA, Paredes P, Ortega ML, Muñoz A, Ordi J, Fusté P, Ortín J, Duch J, Martín F, Pons F. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(3):384-91.
 9. Crawford D, Nimmo M, Clement PB, Thomson T, Benedet JL, Miller D, et al. Prognostic factors in Paget's disease of the vulva: a study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:351-9.
 10. Fanning J, Lambert L, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar carcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *J Obst Gynecol* 1999; 180:24-27.