

❖ CÁNCER DE VULVA

- 1- Epidemiología. Factores de riesgo. Etiopatogenia
- 2- Histología
- 3- Vías de diseminación
- 4- Metodología diagnóstica
- 5- Estadificación clínico-quirúrgica
- 6- Factores pronóstico
- 7- Tratamiento
- 8- Vigilancia
- 9- Sobrevida
- 10- Otros tumores malignos de la vulva

• 2. EPIDEMIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO. ETIOPATOGENIA

El cáncer invasor de la vulva es una patología muy poco frecuente, representa el 3-5% de los tumores malignos ginecológicos. Su tasa de incidencia (1.6/100.000 mujeres en América del Norte y Europa) muestra un incremento progresivo del 1% anual en las tres últimas décadas, con una edad media al diagnóstico de 65-70 años (incremento total del 20% entre 1973 y 2000 con descenso concurrente de la edad media). Aunque es un tumor característico de la mujer postmenopáusica, el porcentaje de pacientes menores de 50 años está en progresivo aumento, pasando de un 6% en la década del '70 a un 15% en el 2006. En esta franja etaria se ha encontrado una fuerte vinculación con la infección por HPV. La tasa de incidencia de las lesiones de VIN tiene un ritmo de crecimiento mucho mayor que la del carcinoma infiltrante (3.5% anual) y se distribuye en función de la edad de manera diferente: aumenta hasta los 40-49 y luego decrece, mientras que el riesgo de cáncer invasor aumenta más rápidamente después de los 50 años.

Factores de riesgo epidemiológico

Los factores relacionados con una mayor incidencia de la enfermedad son:

- ***Infección por HPV:*** se reconoce ADN viral en 20-60% de los carcinomas invasores, especialmente en mujeres jóvenes < de 45 años.
- ***Otras infecciones de transmisión sexual:*** Herpes virus tipo II, HIV.
- ***Tabaquismo:*** incrementa en seis veces el riesgo de desarrollar un carcinoma in situ y en tres veces un cáncer invasor. La asociación del consumo de 20 o más cigarrillos diarios con evidencia serológica de HPV 16 eleva el riesgo en 25 veces.
- ***Cáncer de cuello uterino o lesiones de SIL de bajo grado,*** por su vinculación con la infección por HPV.
- ***Radioterapia pelviana:*** especialmente a partir de los 5 a 8 años posteriores al tratamiento radiante.
- ***Enfermedades sistémicas:*** 3 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de vulva y vagina en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- ***Inmunodeficiencia iatrogénica:*** se observa una probabilidad 100 veces mayor de cáncer de vulva en los trasplantados renales.

- **Status socioeconómico:** incremento del riesgo asociado con bajo nivel socioeconómico y educacional.
- **Ascendencia nor-europea.**
- **SIL de alto grado vulvar (VIN):** en un alto porcentaje de casos los carcinomas infiltrantes de vulva presentan lesiones preinvasoras adyacentes.
- **Distrofias vulvares:** Liquen escleroso de localización vulvar.

Etiopatogenia

Si bien la etiología del carcinoma de vulva es desconocida, desde el punto de vista etiopatogénico existirían dos mecanismos carcinogénicos independientes, que configuran dos tipos distintos de cáncer de vulva: uno vinculado a la infección por HPV y otro relacionado con procesos inflamatorios crónicos (liquen escleroso) o procesos autoinmunes. En cada uno de ellos se reconocen factores de riesgo epidemiológico propios y diferencias en las características histopatológicas y en el cuadro clínico, como puede verse en el siguiente cuadro:

Cuadro 1. Carcinoma de vulva según distintas variables clínico-epidemiológicas

Variables	Ca de vulva Tipo I	Ca de vulva Tipo II
Frecuencia	Mayor frecuencia	Menor frecuencia
Edad	> 65 años	< 45 años
HPV	No Vinculado	Vinculado
Tipo Histológico	Escamoso queratinizado	Tipo basaloide o warty
Grado diferenciación	Bien diferenciado	Poco diferenciado
Precusores	Líquen escleroso	SIL alto grado (VIN III)
Cuadro clínico	Prurito crónico	Lesiones verrugosas
Localización	Lateral (labios mayores)	Central (Clítoris, vestíbulo)
Focalidad	Unifocal	Multifocal
Pronóstico	Peor	Mejor

- **2.HISTOLOGÍA**

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma pavimentoso, con un 85% de los casos, y en segundo lugar el melanoma, con un 5%; en tercer lugar se ubica el sarcoma con el 2.2%. Los adenocarcinomas desarrollados en estructuras glandulares anexas a la vulva afectan fundamentalmente a la glándula de Bartholino y son de frecuencia excepcional. (Ver cuadro 2 a continuación.)

Cuadro 2. Frecuencia de las neoplasias malignas vulvares de acuerdo con el tipo histológico

Tipo histológico		Porcentaje (%)
Ca. epidermoide		85
Melanoma		5
Sarcoma		2.2
Ca. basocelular		1.4
Ca. anaplásico		4.2
Tumor Gl. de Bartholino	(Adenocarcinoma)	1.2
	(Ca. pavimentoso)	0.4
	(Adenoma quístico)	0.6
Total		100

(Di Saia y col)

• **3. VÍAS DE DISEMINACIÓN**

La principal vía de diseminación a distancia es la linfática. La hematógena es excepcional, siendo el pulmón el órgano más afectado y, con menor frecuencia, hígado y huesos. En su crecimiento, el tumor frecuentemente invade por continuidad las estructuras perineales más próximas: uretra, vagina y ano.

✓ **Linfática**

La vulva es un órgano que posee una importante red linfática. Las células tumorales se vehiculizan a través de los vasos linfáticos, pudiendo embolizar en las distintas estaciones ganglionares. Generalmente respetan una secuencia escalonada, aunque en algunos casos (por ej. en los tumores clitoridianos) existirían shunts directos hacia los ganglios pelvianos.

Secuencia escalonada de estaciones ganglionares inguinales y pelvianas:

- Del plexo linfático subpapilar de la dermis a los ganglios inguino crurales superficiales
- Ganglios femorales superficiales y profundos (el ganglio de Cloquet es el más cefálico de este grupo)
- Ganglios ilíacos externos inferiores y superiores
- Ganglios ilíacos internos y obturador
- Ganglios ilíacos primitivos
- Ganglios lumboaórticos

Se consideran *metástasis en tránsito* las que se desarrollan en los linfáticos dérmicos y subdérmicos regionales antes de llegar a los ganglios superficiales. Se encuentran a más de 2 cm de la lesión primaria pero dentro del lecho de drenaje ganglionar inguinal. Las *lesiones satélites* son lesiones cutáneas o subcutáneas a menos de 2 cm del tumor primario vulvar por extensión intralinfática de la misma.

• **4. METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA**

La vulva es un órgano externo y de fácil acceso para el diagnóstico. Es aconsejable efectuar una biopsia de todas las lesiones sospechosas como nódulos, úlceras, hiperqueratosis o áreas fuertemente pigmentadas, aún en pacientes asintomáticas, ya que pueden ocultar alteraciones intraepiteliales o infiltrantes tempranas cuyo tratamiento permitirá prevenir el desarrollo de estadios avanzados, que actualmente constituyen el 50% de los casos.

La sistemática de diagnóstico recomendada es la siguiente:

- Examen ginecológico. Incluye tacto rectal.
- Inspección vulvar. Ubicación del tumor: la más frecuente es en labios mayores (50%), luego, labios menores (20%), región clitoridiana (10%) y perineo (15%). Determinación de las características macroscópicas con medición del tamaño del tumor y relación con estructuras vecinas: uretra, vagina y ano
- Examen de territorios ganglionares: inguinales, axilares, supraclaviculares y cervicales. Si hubiera adenopatías palpables: punción con aguja fina (PAAF)
- Vulvoscopía: En estadios iniciales. Control de lesiones adyacentes de VIN. Descartar multifocalidad (5%)
- Biopsia del tumor: Escisional. Si la lesión es amplia, incisional con punch
- Exámenes complementarios para evaluación clínica de la enfermedad:
 - Chequeo de cuello uterino: por la frecuencia de lesiones por HPV asociadas.
 - Laboratorio de rutina con serología para HIV y hepatitis (con consentimiento informado).
 - Rx de tórax.
 - TAC abdómino-pelviana, con y sin contraste: para descartar compromiso ganglionar pelviano.
 - RNM: reservada sólo para casos especiales que así lo requieran.
 - Cistoscopia (en estadios avanzados).
 - Rectosigmoideoscopia (en estadios avanzados).
 - PET CT para diagnóstico de metástasis a distancia.

• 5. ESTADIFICACIÓN CLÍNICO- QUIRÚRGICA

Para la determinación del estadio evolutivo de la enfermedad, es necesario el estudio anátomo patológico de la resección completa del tumor vulvar y de los ganglios ínguino-femorales uni o bilaterales. Se utiliza habitualmente el sistema de estadificación recomendado por la FIGO, con la más reciente modificación vigente a partir de enero de 2009 (*ver cuadro 3*)

Cuadro 3. Sistema de Estadificación FIGO 2009

ESTADIO I	Tumor confinado a la vulva
IA	Lesiones ≤ 2 cm en tamaño, confinadas a la vulva o periné y con invasión estromal ≤ 1.0 mm*, sin metástasis ganglionares.
IB	Lesiones > 2 cm en tamaño o con invasión estromal > 1.0 mm*, confinadas a la vulva o periné, con ganglios negativos.
ESTADIO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos.
ESTADIO III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/ inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguino-femorales positivos.
IIIA (i)	Con 1 ganglio linfático metastático (≥ 5 mm),
(ii)	1-2 ganglio(s) linfático(s) metastático(s) (< 5 mm).
IIIB (i)	Con 2 o más ganglios linfáticos metastáticos (≥ 5 mm),
(ii)	3 o más ganglios linfáticos metastáticos (< 5 mm).
IIIC	Con ganglios positivos con diseminación extracapsular.
ESTADIO IV	Tumor invade otras regiones (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o estructuras distantes.
IVA	Tumor invade cualquiera de las siguientes:
(i)	Uretra superior y/o mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa rectal, o fijado a hueso pélvico.
(ii)	Ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados.
IVB	Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos.
* La profundidad de invasión es definida como la medición del tumor desde la unión epitelio-estromal de la papila dermal adyacente más superficial hasta el punto más profundo de invasión.	

• 6. FACTORES PRONÓSTICO

Se consideran como factores de riesgo evolutivo distintas condiciones asociadas a la probabilidad de compromiso metastático ganglionar regional, principal factor independiente de sobrevida.

- **Estadio:** la sobrevida a 5 años en los estadios I-II de 70-93% desciende a 25-41% en los estadios III-IV en función al compromiso metastático ganglionar.
- **Status ganglionar:** dentro del factor ganglionar actualmente se le da especial relevancia pronóstica al número de ganglios metastáticos, al tamaño de la metástasis en el ganglio y a la extensión extracapsular, como lo refleja la nueva estadificación de FIGO 2009.
- **Tamaño tumoral:** es el principal determinante de recurrencia local. Si bien la FIGO considera que con cualquier tamaño de tumor resecable quirúrgicamente el pronóstico dependerá sólo del compromiso ganglionar, los tumores voluminosos con extensión medial presentan una alta tasa de recidivas que ensombrece su evolución. Por eso es importante en nuestra población (media tumoral de 4.5 cm) aplicar un punto de corte en los 4 cm, en función del cual pueden definirse alternativas terapéuticas no quirúrgicas.

- **Profundidad de infiltración:** se considera que los tumores con una infiltración estromal ≤ 1 mm tienen muy baja probabilidad de extensión ganglionar, por lo cual no es necesaria la investigación ganglionar inguinofemoral. Con infiltración de 1.1-3 mm es de 7-8%, y >3 mm, de 26-34%.
- **Localización:** los tumores centrales tienen más probabilidades de compromiso ganglionar bilateral e inclusive pelviano directo sin escalonamiento inguinal.
- Multifocalidad
- Grado de diferenciación histológica
- Invasión del espacio linfo-vascular
- Asociación con HPV: los carcinomas tipo II tienen mejor pronóstico que los tipo I
- Edad: la supervivencia a 5 años en mujeres >50 años es de 53.5% vs 87.5% en las <50 años.

• 7. TRATAMIENTO

✓ **SIL alto grado vulvar (VIN) - Ca in situ**

El diagnóstico debe realizarse con biopsias múltiples para descartar infiltración, bajo control de vulvoscopía. Debe incluirse el chequeo del cuello uterino, vagina y canal anal. Si la lesión es única se procederá a su exéresis quirúrgica con margen y profundidad hasta la dermis, con bisturí frío o asa de LEEP.

En pacientes jóvenes con lesiones múltiples, o que comprometen extensas zonas de la vulva, deberá efectuarse una vulvectomía cutánea. **(Nivel de evidencia C).**

El tratamiento con inmunomoduladores (imiquimod) indicado como opción inicial en pacientes jóvenes con lesiones múltiples HPV vinculadas, ofrece buenos resultados. En estos casos, ante una persistencia o recaída se recurrirá a una variante ablativa o a la aplicación de láser vaporización.

✓ **Carcinoma invasor**

El tratamiento del cáncer invasor de vulva ha evolucionado hacia un enfoque multidisciplinario individualizado, recomendándose la derivación de las pacientes a centros oncológicos especializados. **(Nivel de evidencia B)**

En la actualidad para la decisión terapéutica se priorizan dos conceptos importantes:

- Valoración de cantidad de vida teniendo en cuenta su calidad.
- Aplicación de tratamientos conservadores adecuados a la extensión de la enfermedad.

Este nuevo enfoque resultó en el reemplazo de la vulvectomía radical como tratamiento estándar del cáncer de vulva en los estadios iniciales, por la exéresis radical local con igual tasa de recurrencia local que el procedimiento tradicional. **(Nivel de evidencia C).**

También se ha adecuado la investigación de los territorios ganglionares a las características del tumor vulvar y al concepto de escalonamiento y compartimentación de las estaciones linfáticas.

Las recomendaciones terapéuticas, teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad, deben contemplar tres categorías evolutivas:

- Cáncer de vulva temprano (FIGO I-II: T1 y T2 pequeños ≤ 4 cm sin compromiso o mínimo compromiso de la uretra, vagina o ano.
- Cáncer de vulva localmente avanzado: (FIGO III/ IVA: T2 de mayor tamaño ≥ 4 cm o T3 si indicación quirúrgica por su diseminación visceral.
- Cáncer de vulva metastásico (FIGO IVB) incluye además a los que presentan enfermedad más allá de la pelvis.

• 8. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VULVA TEMPRANO

Se aplica a los estadios FIGO I-II y es de naturaleza quirúrgica.

Las distintas variantes terapéuticas tendrán en cuenta la magnitud de la exéresis vulvar y la necesidad o no de investigación ganglionar regional.

La elección del procedimiento se hará en base a las características del tumor vulvar: histológicas, como la profundidad de infiltración estromal, y clínicas, como localización, multifocalidad y extensión a estructuras vecinas.

En primer lugar, se debe tener en cuenta la *profundidad de infiltración estromal* determinada por la biopsia tumoral: si es ≤ 1 mm, la probabilidad de compromiso metastásico ganglionar inguinal es muy baja (1%), por lo cual no se considera necesaria la investigación histológica del estado de los ganglios inguinofemorales, limitándose el procedimiento quirúrgico al tratamiento del tumor vulvar. Lesiones ≤ 2 cm de diámetro mayor y con una profundidad de infiltración ≤ 1 mm, sin invasión del espacio vascular, son consideradas como **microcarcinoma de vulva** (estadio IA) y tratadas con una exéresis radical local. **(Nivel de evidencia D)**

Si la infiltración tumoral es > 1 mm debe agregarse al tratamiento radical vulvar la investigación histológica de los ganglios inguinales a través de una linfadenectomía ínguido-femoral uni o bilateral si hay ganglios palpables, o a través de la técnica del ganglio centinela, si no los hay.

En segundo lugar, se tendrán en consideración las *características clínicas del tumor* para decidir la extensión del tratamiento quirúrgico de la vulva entre la clásica vulvectomía radical y la opción conservadora, la exéresis radical local. Debe efectuarse siempre la investigación ganglionar inguinal.

- **Localización:** Deben diferenciarse las lesiones laterales, que comprometen fundamentalmente los labios mayores y menores, de las mediales, que abarcan las estructuras centrales: región clitoridiana, vestíbulo y horquilla, hasta 1 cm a cada lado de la línea media. Los tumores unilaterales son pasibles de una cirugía en menos, la exéresis radical local y una investigación ganglionar unilateral homolateral. Los tumores centrales generalmente requieren de una vulvectomía radical para lograr márgenes adecuados con variantes en menos como hemivulvectomías superior o inferior y una investigación histológica inguinal bilateral.
- **Multifocalidad:** La presencia de lesiones múltiples obliga a efectuar una vulvectomía radical y un vaciamiento ganglionar ínguido-femoral bilateral.
- **Extensión de la lesión a estructuras vecinas:** Si el compromiso está limitado a 1/3 inferior de uretra o vagina o margen de ano puede ser incluido en la exéresis vulvar. Si hay dificultades quirúrgicas en asegurar márgenes adecuados, debe ser considerado como localmente avanzado e indicarse un tratamiento quimiorradiante concurrente o un procedimiento exenterativo.
- **Tamaño tumoral:** la FIGO no tiene en cuenta el tamaño tumoral como variable evolutiva para la estadificación de las lesiones de infiltración mayor a 1 mm, aunque es el principal factor de recurrencia local.
- Las lesiones > 4 cm de diámetro c/s ganglios palpables requieren siempre de una linfadenectomía ínguido-femoral para determinar el estado ganglionar.

➤ Tratamiento quirúrgico del tumor vulvar

- **Vulvectomía radical.**

Es el procedimiento clásico del cáncer de vulva y abarca la exéresis de todas las estructuras vulvares llegando en profundidad hasta la fascia perineal profunda del diafragma urogenital. Sus márgenes externos en forma de losange con vértice en la región pubiana deben tener un margen de seguridad de tejido sano fijado de 8 mm como mínimo, para lo cual se requiere un margen macroscópico quirúrgico de 1,5 a 2 cm. Es de indicación obligatoria en tumores multifocales y centrales.

- **Exéresis radical local.**

Es una cirugía radical en menos indicada en los estadios tempranos unifocales de localización lateral, que permite conservar las estructuras vulvares no comprometidas, disminuyendo la morbilidad y preservando la integridad psico-sexual, fundamental en pacientes jóvenes. La profundidad de resección y los márgenes requeridos son iguales a los mencionados en la vulvectomía radical, aunque su relación con el riesgo de recurrencia no está consensuada por todos los autores. **(Nivel de evidencia C)**

Investigación ganglionar locorregional

- **Linfadenectomía ínguino-femoral**

La linfadenectomía ínguino-femoral y pelviana bilateral en bloc con la vulvectomía radical con incisión en mariposa de Taussing y Way constituía el tratamiento clásico para el carcinoma de vulva infiltrante. En 1955, ante la comprobación de que la persistencia de los puentes cutáneos no tenía influencia en las recurrencias locales, y a fin de disminuir la morbilidad de una exéresis de piel tan extensa, Diehl propuso la cirugía radical a través de tres incisiones separadas, que fuera adoptada en nuestra Institución a partir de 1988. Por otra parte, las conclusiones terminantes del GOG 37 de 1986 en términos de sobrevida, llevaron a abandonar la linfadenectomía pelviana, reemplazándola por la radioterapia en los casos con metástasis inguinales. Otra modificación de importancia fue la indicación de una linfadenectomía inguinal unilateral en caso de tumores vulvares infiltrantes unifocales de localización lateral, que se completará con el vaciamiento contralateral sólo ante la comprobación histológica por congelación o diferida de metástasis ganglionares ipsilaterales.

La linfadenectomía protocolizada según nuestras pautas siempre abarca el vaciamiento de los compartimientos superficial y profundo con conservación de la vena safena y un mínimo de 6 ganglios resecados por lado, utilizando una incisión de piel oblicua, paralela al pliegue inguinal. Está indicada en tumores mayores de 4 cm y ganglios regionales palpables o con punción citológica ganglionar positiva. **(Nivel de evidencia B)**

- **Técnica del ganglio centinela.** La técnica de investigación del ganglio centinela aplicada al cáncer de vulva tiene como finalidad evitar la morbilidad de la linfadenectomía inguinal sistemática en un importante número de pacientes con estadios tempranos que no tienen compromiso ganglionar, y en las cuales no es necesario realizar el vaciamiento para el control de su enfermedad. La determinación del primer ganglio que drena el tumor se efectúa a través de un

método combinado de coloración con Isosulfán blue al 3% y de marcación radioisotópica con tecnecio 99, incluyendo solamente pacientes con tumores < 4 cm, unifocales y con ganglios clínicamente negativos. **(Nivel de evidencia A)** (Ver cuadro 4). Nuestra experiencia a partir de 1997, bajo protocolo de investigación, arroja una efectividad en la identificación del ganglio centinela con la combinación de ambas técnicas del 90,9%, con un valor predictivo negativo post linfadenectomía ínguino-femoral completa, del 100%.

Cuadro 4. Criterios de inclusión para la técnica de ganglio centinela

- Histología pavimentosa
- Tamaño tumoral ≤4 cm
- Tumor vulvar unifocal
- Ganglios inguinales no palpables o c/ punción citológica negativa

Habiendo completado en nuestra Institución la serie de casos que la International Cancer Society considera necesaria para asegurar cumplida la curva de aprendizaje, a partir del 2012 se comenzó a dictar conducta en base al estado del ganglio centinela. El estudio histológico del ganglio marcado se efectúa por congelación para completar, en caso de comprobarse compromiso metastásico, la linfadenectomía en el mismo acto operatorio. Si el tumor es central, se hará la investigación del centinela en forma bilateral. Si no fuera individualizado el ganglio marcado en ambas regiones inguinales, deberá hacerse la linfadenectomía del lado sin identificación. Todo ganglio centinela negativo es sometido posteriormente a técnicas de inmunohistoquímica, completándose el vaciamiento correspondiente en un segundo tiempo en caso de citoqueratina positiva.

- Si el diagnóstico definitivo de infiltración tumoral > 1 mm se efectúa en el estudio diferido de la exéresis radical local, puede aplicarse igualmente la técnica de ganglio centinela inyectando el radiocoloide y el colorante en la zona cicatrizal.
 - **Estadio IA.** Exéresis radical local sin investigación ganglionar inguinal.
 - **Estadio IB.**
 - Lesiones unilaterales:* exéresis radical local más VAC ínguino-femoral unilateral o técnica de ganglio centinela unilateral.
 - Lesiones centrales o multifocales:* vulvectomía radical con linfadenectomía ínguino-femoral o técnica de ganglio centinela bilateral.
 - **Estadio II:** Vulvectomía radical con exéresis de meato o tercio inferior de uretra
 - vagina y linfadenectomía ínguino-femoral bilateral.
- **Cirugía reparadora**

Con el objetivo de disminuir la tensión de las suturas, reparar el defecto cutáneo y/o reconstruir las estructuras vulvares, especialmente en mujeres jóvenes, es imprescindible complementar el procedimiento resectivo oncológico con distintas técnicas de cirugía reparadora mediante colgajos fasciocutáneos de deslizamiento

(VY) o rotación (pudendos de rotación), o miocutáneos, locales, como el de gracilis, o a distancia, como los de recto anterior del abdomen, vertical o transversal (VRAM-TRAM).

- **Tratamiento adyuvante**

Como por definición los estadios I y II no tienen compromiso ganglionar, no requieren de un tratamiento radiante adyuvante en regiones inguinales. En los casos que involucran tercio inferior de uretra y vagina con una resección sin margen suficiente, puede efectuarse un boost local con radioterapia o braquiterapia intersticial como terapia complementaria.

Manejo de los tumores vulvares localmente avanzados

1) Tratamiento primario

Se refiere a los estadios III y IVA los cuales tienen compromiso ganglionar y donde históricamente las cirugías radicales, incluso la exenteración pelviana, eran la única posibilidad de cura. Este concepto se ha modificado en el tiempo.

La radioterapia (RT) preoperatoria ha demostrado que el *debulking* del tumor ha reducido la extensión de la cirugía requerida para la enfermedad localmente avanzada. Basada en la experiencia de tumores de cérvix y de ano, la quimioterapia asociada como *radiosensibilizante* es indicada junto a la RT en estos pacientes.

Quimiorradiación: si bien la evidencia en el cáncer vulvar es limitada, los datos obtenidos de pequeñas cohortes de pacientes mostraron altas tasas de respuesta a la quimiorradiación en este grupo, con alta posibilidad de resección de la enfermedad residual. Ciertos estudios han demostrado respuesta completa tumoral del >60%. Esta estrategia en sobrevida global (SG) es superior a la RT aislada.

En el estudio GOG 101 demostró la necesidad de cirugías menos radicales en pacientes con tumores T3 y evito la exenteración en tumores T4 con la asociación quimioterapia- radioterapia. Solo el 3% tuvo enfermedad residual irresecable. La preservación de la continencia urinaria y/o gastrointestinal fue posible en el 96% de los pacientes. En otros estudios posteriores, las tasas de respuesta patológica han alcanzado el 78%.

La combinación más utilizada para *radiosensibilización* es cisplatino/5- FU, pero también se incluye 5-FU/mitomicina C o un agente simple.

2) Resección primaria y estadificación quirúrgica

La cirugía del tumor vulvar es igual a la ya descrita para los Estadios I y II

Las consideraciones a tener en cuenta en este estadio son la cantidad total de ganglios extirpados, ya que algunos autores la vinculan con mejor sobrevida (Courtney-Brooks, 2010) y la definición de factores ganglionares de mal pronóstico evolutivo tales como número de ganglios metastásicos, tamaño intraganglionar de la metástasis y compromiso extraganglionar, cuya combinación escalona tres categorías dentro del Estadio III. En todos estos casos es necesario irradiar ambas regiones inguinales. **(Nivel de evidencia A)**

Sin embargo, según recientes análisis (Oonk *t al.* 2010) y nuestra propia experiencia, la presencia de una sola metástasis ganglionar intracapsular no influye negativamente en las cifras de sobrevida, que son similares a las de pacientes con ganglios negativos. Tampoco son modificadas con el agregado de radioterapia, por lo que

constituiría una excepción a la indicación sistemática de tratamiento radiante complementario.

Además, un 20 a 30% de pacientes con ganglios inguinales positivos tiene compromiso ganglionar pelviano, aunque no hay referencias consistentes de metástasis pelvianas en casos con ganglios inguinales negativos. Por lo tanto, la irradiación inguinal bilateral complementaria debe incluir siempre un campo pelviano.

- o *Con 1 solo ganglio comprometido sin invasión extracapsular: no es necesario un tratamiento radiante complementario. Estas pacientes presentan una sobrevida igual a aquellas sin metástasis ganglionares.*
- o *Con 2 o más ganglios metastásicos o 1 con invasión extracapsular: se indica radioterapia externa en regiones inguinales y pelvis con una dosis total de 50 Gys y un fraccionamiento diario de 180 cgys.*

- **Adyuvancia**

El status nodal es un importante determinante de adyuvancia. El compromiso metastásico evidente en la evaluación del ganglio centinela o en la linfadenectomía es indicación de tratamiento adyuvante.

La terapia adyuvante cuando hay compromiso del ganglio centinela incluye RT (categoría 1) con o sin quimioterapia concurrente; o completar la linfadenectomía seguida de EBRT con o sin quimioterapia concurrente. Si en la linfadenectomía es positiva se debe realizar EBRT con o sin quimioterapia. La quimiorradiación es fuertemente recomendada en pacientes con ≥ 2 o más ganglios positivos en la linfadenectomía o uno solo con una metástasis de > 2 mm.

Tener en cuenta el resto de los factores de riesgo al momento de decidir la adyuvancia que incluye la invasión vasculo-linfática, márgenes positivos o próximos, tamaño tumoral, profundidad de invasión y/o patrón de invasión difuso. La observación es una posibilidad cuando los factores de riesgo adicionales no están presentes. Si los márgenes son positivos, la re-escisión debe considerarse. En los pacientes con persistencia de márgenes positivos luego de la re-escisión o no candidatos a la misma, tiene indicación de EBRT.

Para pacientes con enfermedad localmente avanzada, la decisión de terapia adyuvante debe estar basada en tratamiento con EBRT más quimioterapia. Pacientes sin evidencia clínica de tumor residual luego de EBRT mas quimioterapia puede continuar con controles posteriores.

Tratamiento del Cáncer de vulva metastásico

Esta categoría se aplica a tumores que presentan:

- Compromiso local con invasión de uretra superior, mucosa vesical, vagina (tercio medio y superior) , mucosa rectal y/o fijación al plano óseo pelviano, y/o compromiso regional con ganglios fijos o ulcerados, (Estadío IVA).

- Extensión a distancia incluyendo ganglios pelvianos (Estadio IVB).

Se trata en general de tumores muy voluminosos que involucran estructuras adyacentes (uretra, vagina, ano) y que obligarían a efectuar una exenteración anterior o posterior para lograr márgenes oncológicos. Como alternativa a dicho procedimiento mutilante se indica en el Instituto a partir de 1993 un esquema de tratamiento quimioradiante concurrente, inicialmente bajo protocolo y luego, en función de los excelentes resultados obtenidos, como pauta terapéutica. Previamente deberá determinarse el estado ganglionar por su valor pronóstico: con ganglios palpables mediante estudio citológico por punción, con ganglios no palpables debería realizarse un vaciamiento bilateral diagnóstico. En nuestro Instituto actualmente aplicamos la técnica del ganglio centinela sin el agregado de linfadenectomía ya que las regiones inguinfemorales estarán incluídas en los campos de irradiación.

(Nivel de evidencia C)

En caso de compromiso inguinal con ganglios ulcerados, al tratamiento del tumor vulvar según sus características, es aconsejable realizar una linfadenectomía de toilette previa a la Radioterapia inguinal y pelviana

- **Tratamiento quimioradiante concurrente** (adaptado del esquema de Nigro para carcinoma del canal anal)

Se incluyen en este tratamiento a todas las pacientes con tumores localmente avanzados o recidivados mayores de 5 cm. o de cualquier tamaño que por su localización no permita obtener margen de tejido sano sin comprometer órganos vecinos en la resección quirúrgica (Cirugía exenterativa)

Esquema: Mitomycin C: única infusión IV el día 1º.

5-Fluoruracilo: en infusión IV continua días 1º al 4º.

Este esquema se repite cada 21 días, dos ciclos en total. Simultáneamente con el 1er. ciclo se inicia terapia radiante: 50 Gy con un fraccionamiento diario de 180 cGy. En algunos casos de persistencia tumoral se puede agregar una dosis de 20 a 25 Gy.

El dato sobre tratamiento sistémico es muy limitado. Las opciones para las metástasis extrapelvianas incluyen radioterapia externa pelviana (EBRT por sus siglas en inglés) para el control locorregional y sintomático y/o quimioterapia. Los cuidados paliativos en esta etapa también son una opción. Los agentes recomendados para la enfermedad metastásica/ recurrente incluye cisplatino/paclitaxel, carboplatino/paclitaxel, cisplatino/vinorelbine (categoría 2B), estos mismos agentes pueden utilizarse como monoterapia.

Evaluación de respuesta: Las pacientes con respuesta clínica completa son sometidas a múltiples biopsias. Si las biopsias son negativas permanecen en control sin ningún tipo de cirugía. Con persistencia macroscópica o enfermedad microscópica, se efectúa una cirugía localizada y siempre con preservación de órganos vecinos.

• 8. VIGILANCIA

El mayor riesgo de recurrencia ocurre dentro de los 5 años desde el diagnóstico.

La actualización de la historia clínica, la citología cervico/vaginal y el examen físico ginecológico está recomendado cada 3 a 6 meses por 2 años, cada 6 a 12 meses por

otros 3 a 5 años y desde allí anualmente. Pacientes con factores de alto riesgo deben ser evaluadas cada 3 meses los primeros 2 años, comparados con los de bajo riesgo. Tener en cuenta que la disfunción sexual y las secuelas anatómicas son frecuentes.

- **Tratamiento de la enfermedad recurrente**

El 37% de los casos de los carcinomas escamosos de vulva desarrolla recurrencia; 50% a nivel vulvar, 18,7% inguinal, multicéntrica 14,2%, a distancia 7,9% y 5,7% en pelvis. El abordaje de la recurrencia no tiene un estándar claro. El tratamiento dependerá del sitio y extensión de la enfermedad. La recurrencia aislada única puede ser tratada con escisión local y la RT con o sin quimioterapia provee mejoría de la SLE en varios estudios.

Si la recurrencia es limitada a la vulva con ganglios clínicamente negativos y el paciente no recibió previamente RT, se recomienda cirugía y tratamiento radiante. La cirugía incluye la linfadenectomía uni o bilateral si no fue realizada previamente. La exenteración pelviana está indicada en casos selectivos de recurrencias centrales. La terapia adicional está supeditada al estado de los márgenes y el compromiso ganglionar.

Cuando la resección quirúrgica de la recurrencia no puede llevarse a cabo, la EBRT con o sin braquiterapia y/o quimioterapia concurrente, es una opción válida.

El tratamiento de la recurrencia a distancia tiene consideraciones semejantes a la enfermedad metastásica.

- **9. SOBREVIDA**

Los índices de sobrevida están directamente relacionados con la extensión de la enfermedad en el momento que se realiza el tratamiento. Hacker informa una sobrevida global a los 5 años del 95% en el estadio I y del 90% en el estadio II. Tomando en cuenta el status ganglionar, la sobrevida a los 5 años es del 95% con ganglios negativos y del 57% con más de dos ganglios positivos.

En nuestra serie del IOAHR sobre 62 pacientes evaluables, la sobrevida actuarial global a 5 años fue del 60,5%. Analizando solamente el factor ganglionar la sobrevida a 5 años con ganglios negativos fue del 80% y con un solo ganglio positivo del 74,5%, mientras que con 2 o más ganglios metastásicos la sobrevida no supera el 7%. Comparando entre si los dos primeros valores no encontramos diferencias significativas en términos de sobrevida, por lo cual consideramos que los casos con un solo ganglio comprometido deberían ser excluidos del estadio III.

- **10. OTROS TUMORES MALIGNOS DE LA VULVA**

- ***Carcinoma verrugoso de Ackerman***

Es considerado como una variedad especial de carcinoma epidermoide y fue descrito por primera vez en 1948 para lesiones de la cavidad oral. En su localización vulvar constituye también un tumor de muy lenta evolución, con crecimiento destructivo local y buen pronóstico, siendo excepcional su diseminación ganglionar. Considerado clásicamente como un carcinoma intraepitelial, actualmente se acepta que puede tener infiltración superficial del estroma y que con su característico patrón de crecimiento expansivo de la interfase dermo - tumoral avanza destruyendo las

estructuras vulvares pudiendo llegar inclusive hasta el plano óseo. El diagnóstico del carcinoma verrugoso vulvar, que se presenta bajo la forma de extensas lesiones vegetantes que comprometen importantes sectores de la vulva, requiere de un exhaustivo estudio histopatológico del total de la lesión y con especial atención a sus estratos basales para asegurar el diagnóstico diferencial con el condiloma acuminado por un lado, y con el carcinoma epidermoide bien diferenciado infiltrante por el otro, o bien descartar su asociación.

- **Tratamiento**

La terapéutica quirúrgica es la única adecuada, siendo de elección la exéresis radical local siempre que su tamaño y ubicación permitan buen margen de seguridad; caso contrario se debe practicar la vulvectomía radical. No corresponde efectuar la linfadenectomía regional (la diseminación ganglionar es muy poco frecuente). El tratamiento radiante está contraindicado: es ineficaz y puede inducir transformaciones anaplásicas.

- **Enfermedad de Paget**

Es muy poco frecuente en la vulva. Se asocia con prurito y lesiones vulvares eritematosas alternadas con zonas blanquecinas sobreelevadas y focos de excoriaciones, que pueden extenderse a la uretra o al canal anal. La palpación es importante porque los cambios vulvares pueden ser superficiales, pero se debe descartar el adenocarcinoma subyacente que, en general, se hace evidente a causa del grosor y del efecto tumoral debajo de las alteraciones epiteliales. Por este último motivo siempre deben hacerse biopsias de las lesiones en toda su extensión, tanto superficiales como en la profundidad. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Paget de la mama que frecuentemente se asocia con carcinoma ductal subyacente, sólo 10-12% de las pacientes presentan enfermedad de Paget vulvar invasiva y 4-8% un adenocarcinoma concomitante de las glándulas apócrinas. Asimismo, pueden coexistir en algunos casos adenocarcinomas de colon (78%) y de otras localizaciones como mama, cérvix, uretra, glándula de Bartolino y piel (25%) El hallazgo histológico típico es una epidermis engrosada, a menudo acantósica, células grandes con citoplasma claro granular; frecuentemente una sola capa de células pavimentosas separa las células de Paget de la epidermis, pero las células neoplásicas pueden estar en contacto directamente con la dermis. La inmunohistoquímica es definitiva para asegurar el diagnóstico. La presencia de alteraciones epiteliales con células de Paget puede exceder el límite de la lesión macroscópica siendo responsable de un alto porcentaje de recidivas (43%)

Es importante recalcar la necesidad de solicitar estudios complementarios guiados al diagnóstico de dos entidades frecuentemente asociadas al Paget, tales como el cancer mamario y de colon. Por lo tanto, debería ser de rutina solicitar mamografía y videocolonoscopía en todas las pacientes con diagnóstico de enfermedad de Paget vulvar.

- ✓ **Tratamiento**

Sin la presencia de un adenocarcinoma subyacente es una verdadera neoplasia intraepitelial y el desafío es eliminar totalmente la lesión, que a veces no es totalmente visible, con un margen superior a los 2 cm y con la menor exéresis cutánea posible. En caso de enfermedad muy extendida habrá que efectuar una vulvectomía simple. Tratamientos alternativos usados en la actualidad son el imiquimod y la vaporización con laser.

Con la presencia de un adenocarcinoma subyacente debe ser tratada como una enfermedad maligna invasora y tratada como tal.

❖ MELANOMA

El melanoma de la vulva es raro, sólo representa el 5% de todos los tumores vulvares, pero es el más frecuente luego de los epidermoides. A diferencia del melanoma cutáneo que está en franco aumento, la incidencia del vulvar se muestra estable. Si bien puede aparecer a cualquier edad, su máxima incidencia se observa entre los 50 y 70 años y menos de un tercio de las enfermas son premenopáusicas. Es más común en mujeres de raza blanca y las localizaciones más frecuentes son el clítoris, labio mayor y labio menor.

Se reconocen tres tipos principales de melanomas: nodular, de extensión superficial y acrolentiginoso. En la localización vulvar la forma más frecuente es la extensiva superficial (45 a 75 %) aunque la nodular tiene peor pronóstico. Los melanomas nodulares suelen ser pigmentados, sobre elevados y ulcerados; cuando son histológicamente amelanocíticos se los puede diagnosticar equivocadamente como cánceres indiferenciados de células pavimentosas, y en estos casos la inmunopatología es de utilidad. El pronóstico está en relación con la ubicación (los centrales tendrían peor evolución que los laterales), el tamaño tumoral, la profundidad de invasión, presencia de ulceración e invasión ganglionar. Se utilizan la clasificación de Clark, que considera 5 niveles y mide el nivel de invasión de la dermis hasta el tejido subcutáneo, y el índice de Breslow que mide el mayor grosor de la porción invasora desde < 0,85 mm hasta > 4 mm. Como en la vulva la zona de transición cutáneo-mucosa no está bien definida, Chung propuso una combinación de ambas clasificaciones, otorgándole a cada nivel de Clark otros valores de profundidad de Breslow. Actualmente se utiliza el sistema de microestadificación de la American Joint Committee para el melanoma de piel, considerado por el GOG (Grupo Oncológico Ginecológico de EE.UU.) en un estudio prospectivo, como el mejor predictor de pronóstico y período libre de enfermedad (combina: Clark, Breslow, invasión vascular, ulceración).

✓ *Tratamiento*

Debe efectuarse una exéresis radical local siempre que el tamaño tumoral permita un buen margen de seguridad quirúrgico. Con tumores que no cumplan el requisito anterior se indicará una vulvectomía radical, con una linfadenectomía si hay ganglios clínicamente sospechosos. Si la palpación es negativa, la investigación ganglionar se hará con la técnica del ganglio centinela mediante coloración (Isosulfan Blue) y marcación con coloide radioactivo (Tc 99). Se prefiere una biopsia diferida con

inmunohistoquímica y si es positiva se completará la linfadenectomía inguinofemoral en un segundo tiempo.

❖ **Sarcoma**

El sarcoma de localización vulvar es sumamente raro, y aún en grandes centros oncológicos la experiencia es limitada. El grado histológico parece ser el factor pronóstico más importante. El rabdomiosarcoma indiferenciado tiene muy mala evolución dado su rápido crecimiento y su tendencia a metastatizar rápidamente. El leiomiomasarcoma bien diferenciado crece lentamente y las recidivas son tardías.

✓ **Tratamiento**

Los tumores pequeños y de bajo grado de malignidad pueden ser tratados con una exéresis radical local amplia, pero con estricto seguimiento dadas las posibilidades de recidivas. Los tumores más voluminosos y de grado de malignidad alto deben ser tratados con vulvectomía radical. La linfadenectomía no está indicada dado que no modifica la aparición de metástasis.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA. *Ver Cáncer de Vagina*