

CÁNCER DE VULVA

1. EPIDEMIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO. ETIOPATOGENIA

El cáncer invasor de la vulva es una patología muy poco frecuente, representa el 4% 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). Para 2021 se estiman 6120 nuevos casos y 1550 muertes en EEUU. Si bien representa una enfermedad rara predominante en mujeres post menopáusicas, su incidencia se encuentra en aumento en los últimos 10 años a expensas de casos en mujeres jóvenes con tumores HPV relacionados. El porcentaje de Carcinoma vulvar atribuible a HPV sería del 39,7%. 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 (HSIL):** en un alto porcentaje de casos los carcinomas infiltrantes de vulva presentan lesiones preinvasoras adyacentes.
- **d-VIN (neoplasias intraepiteliales vulvares diferenciadas)** originadas en **distrofas 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 las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y otro más frecuente

relacionado con procesos inflamatorios crónicos, distrofias vulvares como el liquen escleroso y las neoplasias intraepiteliales vulvares diferenciadas (d-VIN) originadas en el mismo. En cada uno de ellos se reconocen factores de riesgo epidemiológico propios y diferencias en las características histopatológicas y en el cuadro clínico. (cuadro 1)

Cuadro 1

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	Tipo basaloide o
Grado diferenciación	queratinizado	warty
Precursos	Bien diferenciado	Poco diferenciado
Cuadro clínico	Líquen escleroso	SIL alto grado (VIN
Localización	Prurito crónico	III)
Focalidad	Lateral (labios	Lesiones verrugosas
Pronóstico	mayores)	Central (Clítoris,
	Unifocal	vestíbulo)
	Peor	Multifocal
		Mejor

2.HISTOLOGÍA

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso, 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.

(Cuadro 2)

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 Glándula de Bartholino	(Adenocarcinoma)	1.2
	(Ca. pavimentoso)	0.4
	(Adenoma quístico)	0.6
Total		100

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 mas 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 mas

cefálico de este grupo)

- Ganglios iliacos externos inferiores y superiores
- Ganglios iliacos internos y obturador
- Ganglios iliacos 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 y 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 HSIL y d-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).
- TAC de tórax
- RNM de abdomen y pelvis
- PET CT según disponibilidad para descartar compromiso regional o 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 inguino-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 y la AJCC 8va edición.

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 (1/3 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 ínguino-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 de recurrencia**:

- **Edad avanzada:** la sobrevida a 5 años en mujeres >50 años es de 53.5% vs 87.5% en las < 50 años.
- **Número de ganglios positivos:** con especial relevancia al tamaño de la metástasis nodal y la extensión extracapsular.
- **Falta de tratamiento adyuvante.**
- **Tamaño tumoral:** los tumores voluminosos con extensión medial presentan una alta tasa de recidivas que ensombrece su evolución. En nuestra población (media tumoral de 4.5 cm) se aplica un punto de corte en los 4 cm, en función del cual pueden definirse alternativas terapéuticas no quirúrgicas.

Se consideran como factores que impactan en la sobrevida global:

- **Estadio FIGO:** la sobrevida a 5 años en los estadios I 93%, II 86% desciende a 53% en los estadios III-IVA y a 19% en los estadios IVB.
- **Profundidad de infiltración estromal:** se considera que los tumores con una infiltración estromal $< o = 1$ mm tienen muy baja probabilidad de extensión ganglionar, por lo cual no es necesaria la investigación ganglionar inguino femoral. Con infiltración de 1.1-3 mm es de 7-8%, y > 3 mm, de 26-34%.
- **Volumen de casos en la institución que lleve adelante el tratamiento.**

7. TRATAMIENTO

Lesiones precursoras del cáncer infiltrante

Es importante el seguimiento estricto a largo plazo de las pacientes con lesiones precursoras de cáncer de vulva para evitar que desarrollen el tumor infiltrante y en el caso de pacientes con cáncer de vulva para evitar la recurrencia y/o nuevas lesiones infiltrantes.

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

El diagnóstico debe realizarse con biopsias múltiples para descartar infiltración, bajo control de vulvoscopia. 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 ańosas con lesiones m¼ltiples, o que comprometen extensas zonas de la vulva, deber¼ efectuar una vulvectom¼ cut¼nea. **(Nivel de evidencia C).**

El tratamiento con inmunomoduladores (Imiquimod) indicado como opci3n inicial en pacientes j3venes con lesiones m¼ltiples HPV vinculadas, ofrece buenos resultados.

En estos casos, ante una persistencia o recaída se recurrirá a una variante ablativa o a la aplicaci3n de laser vaporizaci3n.

- **d-VIN (lesiones intraepiteliales vulvares diferenciadas)** El diagn3stico debe realizarse con biopsias m¼ltiples para descartar infiltraci3n, bajo control de vulvoscopia. El tratamiento es la exéresis simple de las lesiones dependiendo del área afectada la extensi3n de la misma.

- ***Carcinoma invasor***

El tratamiento del c¼ncer invasor de vulva ha evolucionado hacia un enfoque multidisciplinario individualizado, recomend¼ndose la derivaci3n de las pacientes a centros oncol3gicos especializados. **(Nivel de evidencia B).**

En la actualidad para la decisi3n terapéutica se priorizan dos conceptos importantes:

- Valoraci3n de sobrevida teniendo en cuenta su calidad.
- Aplicaci3n de tratamientos conservadores adecuados a la extensi3n de la enfermedad.

Este nuevo enfoque result3 en el reemplazo de la vulvectom¼ radical como tratamiento est¼ndar del c¼ncer 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 II/ III/ IVA: T2 de mayor tamaño ≥ 4 cm o T3 sin indicación quirúrgica por su diseminación o proximidad visceral.

- Cáncer de vulva metastásico (FIGO IVB) incluye además a los que presentan enfermedad mas 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 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 inguino-femoral uni o bilateral si hay ganglios palpables, sospechosos o positivos por citología, o si no los hay a través de la técnica del ganglio centinela.

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.

- **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 inguino-femoral bilateral.
- Las lesiones > 4 cm de diámetro c/s ganglios palpables requieren siempre de una linfadenectomía inguino-femoral para determinar el estado ganglionar.

Tratamiento quirúrgico del tumor vulvar

➤ **Vulvectomy 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 al 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 psicosexual, fundamental en pacientes jóvenes. La profundidad de resección y los márgenes requeridos son iguales a los mencionados en la vulvectomy radical, aunque su relación con el riesgo de recurrencia no está consensuada por todos los autores. **(Nivel de evidencia C)**

Las recurrencias locales ocurren con frecuencia en pacientes con carcinoma vulvar primario y se asocian con dVIN (con o sin LS) o con HSIL en el margen a cualquier distancia del margen libre de tumor.

Los resultados recientes deberían conducir a una mayor conciencia sobre el riesgo continuo de recurrencia local y la necesidad de largo seguimiento.

Debemos intensificar los protocolos de seguimiento y tratamiento para pacientes con dVIN, LS y HSIL en el margen y considerar futuras investigaciones

Investigación ganglionar locorregional

➤ Linfadenectomía ínguino-femoral

La linfadenectomía inguino-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 conservación 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 solo 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 resecaados 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 Isosulfan blue al 3% y de marcación radioisotópica con Tc 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 inguino-femoral completa, del 100%.

Criterios de inclusión para la técnica de ganglio centinela

- ❖ **Histología epidermoide**
- ❖ **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, debería 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.

o *Estadio IA.* Exéresis radical local sin investigación ganglionar inguinal.

o *Estadio IB.*

Lesiones unifocales laterales: exéresis radical local + VAC inguino-femoral unilateral o técnica de ganglio centinela unilateral.

Lesiones centrales unifocales: exéresis radical local + VAC inguinofemoral bilateral o técnica de ganglio centinela bilateral

Lesiones multifocales: vulvectomy radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral

o *Estadio II:* Vulvectomy radical con exéresis de meato o tercio inferior de uretra

o vagina y linfadenectomía inguino-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 fascio-cutáneos de deslizamiento, o músculocutáneos 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.