

## Cáncer de Vulva

Protocolo actualizado en 2005

### 1. EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos de la vulva constituyen el 3-5% de los cánceres genitales femeninos, excluida la mama, y el 1% de todas las neoplasias malignas de la mujer. Se diagnostica en general en edades avanzadas, alrededor de los 70 años de media, si bien en la última década se ha comunicado un aumento de la incidencia de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN en sus siglas en inglés) y carcinoma escamoso en mujeres jóvenes.<sup>(1)</sup>

Dentro de las neoplasias escamosas de la vulva coexisten dos entidades distintas, una propia de mujeres jóvenes asociada a VPH y otra de mujeres mayores asociada a trastornos epiteliales no neoplásicos (TENN), del tipo liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas.

Los cánceres de vulva en mujeres jóvenes están íntimamente relacionados con el virus del papiloma humano (VPH) y con la VIN de tipo común, que frecuentemente está presente en el epitelio adyacente. En este caso la VIN se considera su lesión precursora precediendo al cáncer, de promedio, unos diez años. El carcinoma de tipo diferenciado se presenta en mujeres de más edad (10 a 20 años mayores).<sup>(2, 3, 4)</sup>

### 2. PATOLOGÍA

Los tipos histológicos de tumores malignos de la vulva se indican en la tabla 1, que recoge la experiencia de los hospitales españoles en dos periodos. El tipo más frecuente es el carcinoma escamoso o epidermoide, con algo más de un 85% de casos<sup>(5, 6)</sup>.

Tabla 1. TUMORES MALIGNOS DE LA VULVA		
TIPO HISTOLÓGICO %	Períodos	
	1970-82	1984-89
Carcinoma escamoso	78,9	78,8
Carcinoma escamoso microinvasor	3,7	3,1
Carcinoma escamoso in situ	2,6	4,8
Carcinoma verrucoso	2,6	4,8
Carcinoma basocelular	2,2	2,7
Melanoma	1,4	2,4
Adenocarcinoma	1,0	1,5
Otras variedades o no consta	6,9	3,3
Hospitales Españoles Encuestas de la Sección de Ginecología Oncológica de la SEGO <sup>(3, 4)</sup>		

El cáncer escamoso estadio IA (microinvasivo) se define como una lesión única, menor de 2 cm de diámetro, con una profundidad de invasión, desde la unión epitelio-estroma de la papila dérmica adyacente más superficial hasta el punto más profundo de invasión, inferior a 1.0 mm.<sup>(7)</sup> Sin embargo, una medición exacta a menudo es difícil de establecer y se mantiene el término de invasión superficial del estroma, y hace aconsejable una comunicación directa entre el patólogo y el clínico antes de indicar la conducta terapéutica.

De los carcinomas escamosos, un 70-75% están bien diferenciados, con tendencia a la formación de "perlas córneas". Un 20% son moderadamente diferenciados y sólo un 10% están poco diferenciados.

### 3. CLÍNICA

Aunque rara vez las mujeres son asintomáticas, es habitual la demora diagnóstica. Este hecho tiene repercusión pronóstica porque este cáncer, que puede diagnosticarse con facilidad, es altamente curable a condición de que se trate antes de que se haya producido la invasión ganglionar.<sup>(8)</sup>

Los síntomas son, según su frecuencia: prurito: 45-71%, tumor: 45-72%, dolor: 16-36%, ulceración: 14-28%, sangrado: 14-28%, disuria 4-22%, flujo 8-26%.<sup>(9)</sup> El prurito vulvar de larga evolución, no diagnosticado o tratado incorrectamente, explica que a pesar de su localización superficial sea el cáncer genital que tiene mayor demora entre la aparición de los síntomas y la confirmación del diagnóstico.

La localización más frecuente suele ser la parte anterior de la vulva, afectándose los labios mayores con más frecuencia que los menores. El clítoris se afecta en un tercio de los casos, y la horquilla en menos del 10%. Una quinta parte de las pacientes tienen lesiones múltiples.

El diagnóstico de la extensión local del cáncer de vulva es en general fácil a la exploración clínica. En cada caso se debe medir, con un centímetro, los diámetros mayor y menor de la lesión y se ha de valorar el posible crecimiento del tumor por fuera de los límites anatómicos de vulva y periné, afectando vagina, uretra o ano. La estadificación del cáncer de vulva, según las recomendaciones del Comité de Oncología de la FIGO<sup>(10)</sup>, se presenta en el protocolo de "Métodos diagnósticos de la neoplasia intraepitelial y el cáncer de vulva".

El aspecto macroscópico del cáncer escamoso de la vulva varía a lo largo de sus diferentes estadios evolutivos.<sup>(11)</sup> (La estadificación del cáncer de vulva se ha presentado en el protocolo de "Métodos diagnósticos de la neoplasia intraepitelial y el cáncer de vulva").

#### **Cáncer escamoso, estadio IA (microinvasivo)**

En sus fases más iniciales, el cáncer se presenta como una zona indurada, algo sobreelevada y/o hiperqueratósica, con superficie fácilmente erosiva, de color blanco o rojo, que puede ser unifocal o multifocal. A menudo, estos signos están modificados por la presencia de patología asociada, como las lesiones de VIN, liquen escleroso, hiperplasia de células escamosas, atrofia genital, o la sobre-infección de las lesiones por rascado. En realidad, un número significativo de carcinomas microinvasivos se diagnostican en las biopsias de lesiones epiteliales no neoplásicas o en el estudio de neoplasias intraepiteliales tratadas con procedimientos escisionales.

## **Cáncer escamoso, estadios IB y II**

En los estadios IB y II el cáncer está localizado clínicamente en la vulva o periné. El estadio IB incluye tumores menores de 20 mm, con invasión del estroma mayor de 1 mm. Las lesiones con diámetro mayor de 20 mm se clasifican como estadio II. El aspecto más frecuente es el de un tumor exofítico sólido, redondeado, con frecuencia ulcerado en el centro, con un borde indurado. En otras ocasiones, sólo se observa una pequeña erosión o excoriación, de apariencia banal. En ambos estadios la exploración de las ingles debe descartar adenopatías patológicas. Sin embargo, existe muy mala correlación entre la impresión clínica y el resultado del examen histológico de los ganglios linfáticos.

## **Cáncer escamoso, estadios III-IV**

En el estadio III el tumor se extiende localmente por fuera de la vulva o periné, invadiendo alguna de las siguientes estructuras: uretra inferior, vagina, ano y/o metástasis unilateral de ganglios regionales. Incluye casos con tumores muy heterogéneos, desde pequeñas lesiones vulvares, pero con afectación ganglionar, hasta grandes masas tumorales.

En el estadio IV-A el tumor invade alguna de las siguientes estructuras: mucosa vesical, mucosa rectal, mucosa uretral superior; o esta fijo al hueso y/o hay metástasis bilateral de los ganglios regionales. En el estadio IV-B hay presencia de metástasis a distancia, o metástasis en los ganglios pélvicos. Las metástasis a distancia son poco frecuentes y se presentan sólo en fases muy tardías.

El cáncer avanzado, en general, se presenta como un tumor voluminoso exofítico sólido, extendido fuera de los límites anatómicos de la vulva, frecuentemente ulcerado con borde indurado, con infiltración en profundidad y mal limitado. Estas pacientes habitualmente presentan pérdidas hemáticas o flujo sero-hemático. El dolor se considera un síntoma tardío que se debe a la sobre-infección o extensión a tejidos vecinos.

En ocasiones el cáncer presenta una gran tumefacción por edema indurado, en piel de naranja, que puede llegar a ser muy voluminoso cuando asienta en los labios. Estos síntomas se deben a linfangitis carcinomatosa. Algunas pacientes con lesiones muy avanzadas presentan tumores voluminosos ulcerados, terebrantes que llegan a afectar al hueso y provocan hemorragias importantes.

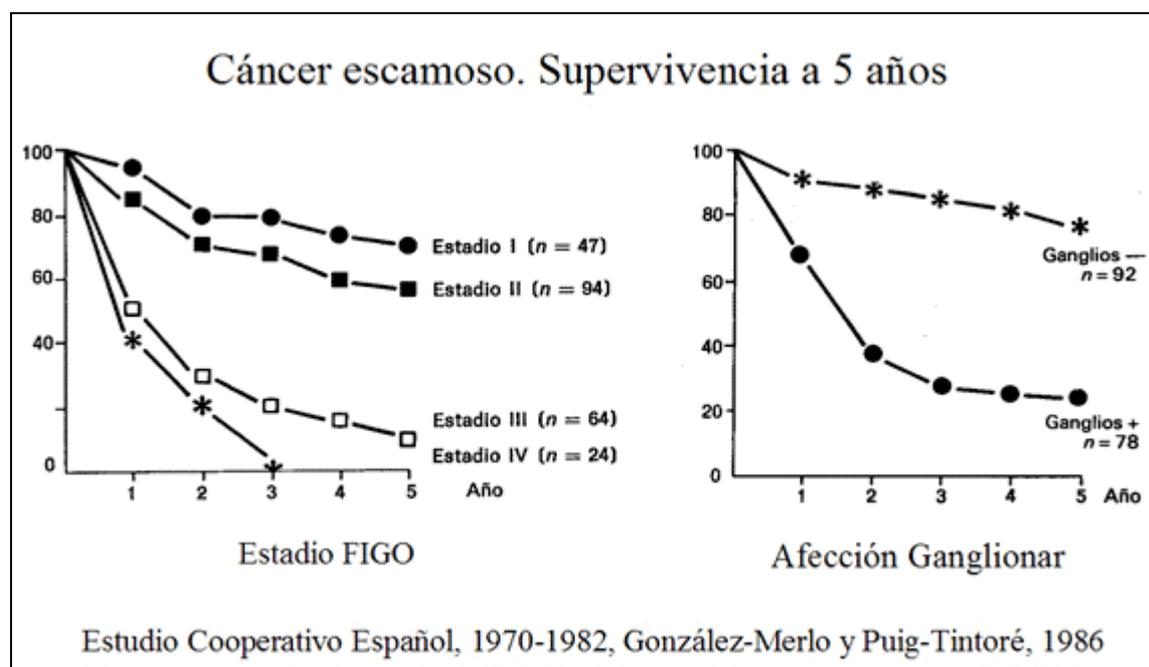
## **Metástasis**

Ya comentamos, al revisar el pronóstico, la frecuencia y precocidad de la metástasis en los ganglios inguinales y su importancia para establecer la supervivencia de las pacientes. La metástasis a distancia, sin embargo, es mucho más rara y se presenta tardíamente en la evolución de la enfermedad. Las localizaciones más frecuentes son el hueso, hígado, pulmón y cerebro.

## **4. PRONÓSTICO**

Es bien conocido que el estado de los ganglios regionales es el dato de más significación para establecer el pronóstico del cáncer de vulva<sup>(8)</sup>, como se confirmó en el estudio cooperativo español de 1986 (figura 1)<sup>(6)</sup>. La afectación de los ganglios linfáticos regionales en la ingle ocurre tempranamente en la evolución del cáncer. De 5 a 30% de las pacientes en estadio clínico I tienen metástasis ganglionar. Sin embargo, por exploración clínica es difícil valorar los ganglios, pues del 11 al 43% de las pacientes tienen clínica negativa con estudio histológico positivo en la linfadenectomía<sup>(9)</sup>. Esto justifica la técnica del ganglio centinela en el cáncer vulvar.

Figura 1. Cáncer escamoso. Supervivencia a 5 años



## 5. TRATAMIENTO

El tratamiento del carcinoma escamoso de la vulva es principalmente quirúrgico, habiéndose establecido la vulvectomía radical ampliada con linfadenectomía inguinal bilateral en bloc como la intervención estándar. Para reducir la morbilidad y las consecuencias psicológicas de una intervención tan radical, a menudo innecesarias, hace unas dos décadas se han introducido técnicas menos radicales, tanto por lo que se refiere al tratamiento de la lesión vulvar como al tratamiento de los ganglios. Entre las primeras está la vulvectomía radical modificada en sus diversas formas<sup>(10, 12, 13)</sup> y entre las segundas las incisiones inguinales separadas<sup>(14)</sup>, la linfadenectomía unilateral<sup>(15)</sup> y más recientemente la técnica del ganglio centinela.<sup>(15, 16, 17)</sup>

### Estadio IA

Puede tratarse con escisión local amplia, a condición de que el resto de la vulva sea absolutamente normal y el estudio histológico incluya toda la lesión con márgenes libres y no muestre invasión neural o vascular, en cuyo caso se debe considerar una extirpación más radical.<sup>(10, 18, 19)</sup> En general no es necesaria linfadenectomía para los casos correctamente estadificados como IA, pero en caso de duda es muy pertinente emplear la técnica del ganglio centinela.<sup>(15, 16, 17)</sup>

### Estadio IB

En las lesiones laterales, en las que se pueda obtener un margen de 2 cm alrededor de la lesión puede practicarse una exéresis local radical o hemi-vulvectomía radical con linfadenectomía homolateral, mediante incisiones separadas o en bloc dependiendo de la localización de la lesión. En las lesiones centrales, se practicará vulvectomía radical con linfadenectomía bilateral mediante triple incisión.<sup>(10, 19)</sup>

La tasa de recurrencia local es semejante tanto con exéresis radical local como con vulvectomía radical, (7,2% y 6,3% respectivamente)<sup>(20)</sup>, siendo menor la morbilidad y consiguiéndose la misma tasa de supervivencia.<sup>(12)</sup> En cualquier caso, para realizar una correcta cirugía radical modificada es preciso respetar el margen de resección de 2 cm. Los mejores resultados con esta cirugía se consiguen más por la obtención de buenos márgenes de resección alrededor de la lesión, que por la extirpación total de la vulva<sup>(10, 13, 19)</sup>.

En estadio I es muy pertinente emplear la técnica del ganglio centinela. Las indicaciones para aplicar el estudio del ganglio centinela se ha presentado en el protocolo de "Métodos diagnósticos de la neoplasia intraepitelial y el cáncer de vulva". Es una técnica cuya aplicación clínica esta en investigación. Los resultados de los estudios de factibilidad han demostrado que tiene un valor predictivo negativo cercano al 100%, lo que la hace muy válida para descartar metástasis en otros ganglios de la misma ingle si el ganglio centinela es negativo. También está en estudio el significado de las micrometástasis en el ganglio centinela.<sup>(15, 16, 17)</sup>

## Estadio II

En general se aconseja una vulvectomía radical con linfadenectomía radical bilateral en bloc, o mediante incisiones separadas para reducir la morbilidad. En lesiones menores de 3 cm se ensaya el tratamiento de los ganglios mediante la técnica del ganglio centinela.

En las pacientes en estadios I o II con lesiones asociadas del tipo de liquen escleroso, hiperplasia de células escamosas o neoplasia intraepitelial (VIN), el tratamiento radical modificado debe incluir la exéresis cutánea de las lesiones epiteliales asociadas.

## Radioterapia inguinal en estadios I y II

Dada la morbilidad relacionada con la linfadenectomía inguinal bilateral se propuso la vulvectomía radical seguida de irradiación sistemática de las ingles en las pacientes con cáncer limitado a la vulva. Sin embargo, la revisión rigurosa de los trabajos publicados ha mostrado que la incidencia de recurrencias inguinales es mayor y la supervivencia es menor después de la radioterapia primaria en comparación con la cirugía, que debe considerarse como el tratamiento de elección.<sup>(13, 21)</sup> Sólo en pacientes con NO clínico, consideradas médicamente no aptas para someterse a linfadenectomía bilateral, la irradiación inguinal puede ser una alternativa válida.<sup>(19, 21)</sup>

## Estadio III

El tratamiento quirúrgico estándar para el estadio III con afectación mínima de vagina, meato uretral o ano y en las pacientes con ganglios inguinales clínicamente evidentes consiste en vulvectomía radical, ampliada según extensión lesional, con linfadenectomía inguinal y femoral en una sola pieza. En su caso se completará con radioterapia de la vulva en las pacientes con lesiones primarias extensas y márgenes de resección estrechos. También se indica radioterapia inguinal adyuvante cuando haya invasión del espacio capilar-linfático y si existe metástasis ganglionar. Si hay dos o más ganglios inguinales afectados se deberá realizar, además, irradiación pélvica.<sup>(10, 19)</sup>

En el cáncer localmente extendido por fuera de la vulva o periné puede estar indicada una pauta de radioterapia neoadyuvante, para mejorar el estado de la paciente antes de la cirugía radical, e incluso reducir la extensión de la cirugía. Se está investigando la asociación de quimioterapia junto a la radioterapia como tratamiento neoadyuvante a la cirugía para el cáncer de vulva localmente avanzado.<sup>(19, 22)</sup>

Para pacientes incapaces de tolerar una vulvectomía radical o que no se consideran candidatas apropiadas para cirugía debido a la localización de la enfermedad, la administración de radioterapia radical puede dar lugar a una supervivencia larga.<sup>(19)</sup>

## Estadio IV

En pacientes con afectación extensa de uretra, vejiga, ano o recto se han planteado técnicas de cirugía exenterativa. Sin embargo, dada la elevada morbilidad y las condiciones locales y generales de estas pacientes, pocas veces está justificada esta cirugía. Las pacientes con lesiones de este tamaño, y ganglios afectados, raramente se pueden curar. En ellas se ha probado la radioterapia para tratamiento primario definitivo, agregando quimioterapia con FU-5 y/o cisplatino, habiéndose comunicado tasas brutas de supervivencia libre de enfermedad a los 37 meses de 47% a 84%.<sup>(19, 22)</sup>

Tabla 2. CÁNCER DE VULVA. RESUMEN DEL TRATAMIENTO		
ESTADIO	LESIÓN VULVAR	GANGLIOS INGUINALES
<b>0</b> (VIN-AG)	Exéresis cutánea y/o Láser	No
<b>IA</b>	Exéresis local amplia	No / GC*
<b>IB</b> Lateral	Exéresis radical Vulvectomía radical modificada	GC* - Homolateral, doble incisión
<b>IB</b> Central	Vulvectomía radical modificada	GC* - Bilateral, triple incisión
<b>II</b>	Vulvectomía radical modificada	Bilateral en bloc / triple incisión
<b>III-IV</b>	Radio-Quimioterapia, neo-adyuvante o adyuvante	
	Vulvectomía radical ampliada	Bilateral en bloc
*GC = Ganglio Centinela		

## 6. RECIDIVAS

Debe llevarse un seguimiento cuidadoso de las pacientes para detectar una eventual recidiva lo antes posible. Tanto el tratamiento como el resultado dependen del sitio y grado de la recidiva. En general las recidivas locales responden bien al tratamiento, mientras que en las recidivas regionales o a distancia el pronóstico suele ser infausto.

El 72,3% de las recidivas se presentan en los dos primeros años (52,6% en el primer año). La localización más frecuente es la local (55%), seguida de la inguinal (24%), pélvica (7%) y distante (14%). En el 24% las recidivas se producen en más de una de estas localizaciones. Las pacientes con metástasis inguinal presentan recidivas con mayor frecuencia que las que no tenían (64,1% frente a 28,8;  $p < 0.001$ )<sup>(6)</sup>

La recidiva local puede ser debida a una resección insuficiente de la lesión, con persistencia de células neoplásicas en los bordes o en la profundidad de la exéresis. En una serie todas las pacientes que recidivaron tenían un margen menor de 7 mm.<sup>(23)</sup> En la vulva es posible, además, la malignización posterior de un área vecina, lo que hay que tener muy en cuenta al plantear el tratamiento, en las pacientes con lesiones asociadas del tipo de liquen escleroso, hiperplasia de células escamosas o neoplasia intraepitelial (VIN).

El tratamiento de las recidivas debe individualizarse. En las locales se prefiere la exéresis, si es factible. La exéresis radical de la recidiva local proporciona una tasa aproximada de supervivencia a 5 años de 56% cuando los ganglios regionales no están complicados. Las recidivas pélvicas o en órganos distantes son tributarias de irradiación o quimioterapia.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000;45:613-5.
- (2) Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1996;87:59-64.
- (3) Puig-Tintoré LM. Neoplasia vulvar intraepitelial. En *Ginecología Oncológica*. Dir: Gonzalez Merlo J, Gonzalez Bosquet J y cols. Masson Ed. Barcelona. 2000, Pags.25-39. (ISBN: 84-458-0913-X).
- (4) Gonzalez Bosquet J, Casnova Doménech LI, Rovirosa Cansino A. Cáncer de vulva. En *Ginecología Oncológica*. Dir.: Gonzalez Merlo J, Gonzalez Bosquet J y cols. Masson Ed. Barcelona. 2000, Pags. 41-78. (ISBN: 84-458-0913-X).
- (5) Carmona M, Armas A, Asins E, et al. Cáncer de vulva. Encuesta de la Sección de Oncología de la SEGO 1994. En: *Avances en Oncología Ginecológica y Mamaria*. De: Herruzo AJ, Rodríguez-Escudero FJ y Comino R. Proyecto Sur de Ediciones, Granada 1995, pág. 145-65.
- (6) González-Merlo J, Puig-Tintoré LM. Cáncer de vulva. (Estudio cooperativo nacional: Resumen y conclusiones). En González-Merlo J, Iglesias Guiu J, Burzaco I, Puig Tintoré LM.: *Avances en Obstetricia y Ginecología*. (ISBN: 84-345-2567-4) Salvat Ed. 1986; 9:327-345.
- (7) Beller U, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S, Odicino F, Creasman WT. Carcinoma of the vulva. FIGO 25th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2003;83(suppl):7-26.
- (8) Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et.al. Assessment of current International Federation of Gynecologic and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a GOG study). *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 164: 997-1004.
- (9) Puig Tintoré LM, P Jou, L Casanova Domenech, JA Lejarcegui y B Guix Melcior. Neoplasia intraepitelial y cáncer de la vulva. En *Oncología Ginecológica*. Dir: Gonzalez Merlo, J. Salvat Edit. Barcelona. 1991, Pags.1-60 (ISBN: 84-345-2520-8).
- (10) FIGO Committe on Gynecologic Oncology. Benedet JL, Bender H, Jones III H, Ngan HYS, Pecorelli S, Editors. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet*, 2000;70: 209-62.
- (11) Puig-Tintoré LM, Ordi J, Torné A, Cararach M, Palou Aymerich J. Atlas Digital de Enfermedades de la Vulva. Correlación Clínico-Patológica y Terapéutica. CD-ROM Editado por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Barcelona 2005. (ISBN: 84-609-4695-9).
- (12) Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Webb MJ, Podratz KC, Cornella JL. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecol Oncol*. 1998 Oct;71(1):116-21.

- (13) Ansink A, van der Velden J. Intervenciones quirúrgicas para el carcinoma precoz de células escamosas de la vulva (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- (14) Fotiou SK, Tserkezoglou AJ, Fragakis G, Terzakis E, Stavrakakis E, Apostolikas N. "Butterfly" operation vs triple incision technique in vulvar cancer. a comparison of morbidity and clinical outcome. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17(1):67-73.
- (15) de Hullu JA, Oonk MH, van der Zee AG. Modern management of vulvar cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004 Feb;16(1):65-72.
- (16) Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne A, Pahisa J, Iglesias X. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003 Jan;88(1):29-34.
- (17) Torne A, Puig-Tintore LM. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004 Feb;16(1):57-64.
- (18) Gotlieb WH. The assessment and surgical management of early-stage vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Aug;17(4):557-69.
- (19) NCI Cáncer de la vulva (PDQ®): Tratamiento. Actualizado: 10-Septiembre-2004. <http://www.nci.nih.gov/espanol/pdq/tratamiento/vulva/healthprofessional>]. Acceso: 8-Febrero-2005.
- (20) Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer*. 1993 Feb 15;71(4 Suppl):1673-7.
- (21) van der Velden J, Ansink A. Irradiación inguinal primaria versus cirugía inguinal primaria para el cáncer vulvar en estadios iniciales (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- (22) Hoffman MS. Squamous-cell carcinoma of the vulva: locally advanced disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Aug;17(4):635-47.
- (23) Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1990 Sep;38(3):309-14.

*«Los Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios».*