

CAPÍTULO 4 • GINECOLOGÍA



PATOLOGÍA VULVAR: ENFERMEDAD PREINVASORA E INVASORA

Drs. Omar Nazzal N⁽¹⁾, Luciano Rojas F⁽²⁾, Ricardo San Martín T⁽³⁾.

1. Facultad de Medicina Universidad de Chile y Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Clínico San Borja Arriarán

2. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico San Borja Arriarán

3. Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Regional de Temuco y Clínica Alemana de Temuco
onazzal@hotmail.com

PATOLOGÍA VULVAR PREINVASORA

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias intraepiteliales escamosas de la vulva, vagina y cuello uterino representan un espectro de desórdenes preinvasores del epitelio escamoso que pueden regresar, persistir o progresar a cáncer invasor. Éstos se caracterizan por alteraciones de la maduración celular, anormalidades nucleares como pérdida de la polaridad, pleomorfismo, irregularidades de la membrana nuclear y figuras mitóticas a diferentes niveles del epitelio pero siempre sobre la membrana basal. El grado de anormalidad presente, medido desde la membrana basal hacia la superficie, sirve como medida histológica del grado de severidad de la lesión.

En 1987, el Comité de Nomenclatura de la Sociedad Internacional de Estudio de las Enfermedades de la Vulva (ISSVD) y el Comité de Clasificación Histológica de Distrofias y Tumores Vulvares de la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos recomendaron el uso genérico de Neoplasia Intraepitelial de la Vulva y Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN)⁽¹⁾. En consecuencia VIN sustituye a una gran variedad de términos usados con anterioridad para referirse a esta entidad, tales como leucoplasia, Enfermedad de Bowen, papulosis bowenoide, eritroplaquia de Queyrat, carcinoma simple, carcinoma de células escamosas *in situ* y distrofia hiperplásica con atipia severa. Por definición VIN se caracteriza por una serie de atipias celulares todas confinadas al epitelio.

Estas mismas instituciones recomendaron además la clasificación de las VIN en tres categorías o grados según la altura de las anormalidades celulares dentro del epitelio escamoso. Cuando sólo está afectado el tercio inferior, se gradúa como VIN I, si se afectan dos tercios del espesor del epitelio, como VIN II y la

VIN III cuando las alteraciones celulares afectan entre dos tercios a la totalidad del epitelio escamoso⁽²⁾.

Resulta obvio entender que esta clasificación se extrapoló de la que se usa para el estudio y manejo de la patología preinvasora del cuello uterino, sin embargo existen numerosas diferencias entre VIN y NIE. Las neoplasias intraepiteliales de la vulva son muy poco comunes, aunque existe evidencia del aumento de su incidencia particularmente en mujeres jóvenes^(3,4). La mayoría de las mujeres con VIN son sintomáticas, primando el prurito vulvar en el 79% de los casos⁽⁵⁾ sin embargo sólo una minoría de las mujeres que se practican una vulvoscofia por sospecha de VIN confirman el diagnóstico.

INCIDENCIA

La incidencia de VIN ha aumentado en las últimas décadas. La edad promedio de presentación es de 43 años pero parece ir en descenso. Durante las últimas dos décadas la incidencia de VIN se ha duplicado hasta alcanzar una cifra de 2,1 por 100.000 mujeres⁽⁶⁾. Los aumentos más significativos han ocurrido en mujeres en la tercera década de la vida^(3,4).

FACTORES DE RIESGO

Los datos epidemiológicos sugieren a la historia de otras enfermedades preinvasoras o invasoras del tracto genital inferior, al hábito de fumar, la inmunosupresión y la infección por virus papiloma humano (VPH) como agentes etiológicos importantes en la producción de la neoplasia intraepitelial de la vulva. Gran número de las lesiones intraepiteliales escamosas de la vulva se asocian con VPH, especialmente los tipos 16 y 18 pero también con los 31, 33, 35 y 51. Se ha encontrado ADN viral en el 80 a 90% de los casos de VIN especialmente en las mujeres más jóvenes^(7,8).

HISTORIA NATURAL

La verdadera historia natural del VIN es difícil de establecer, ya que la mayoría de los casos identificados son tratados. En una serie de 31 casos en la cual cinco fueron manejados sólo con biopsia todos ellos progresaron a cáncer invasor en un período de dos a diez años⁽⁹⁾. Por otra parte existen reportes de regresión espontánea de VIN especialmente en mujeres jóvenes con enfermedad multifocal⁽¹⁰⁾.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clínicamente, las pacientes pueden ser divididas en dos grupos. Uno formado por mujeres jóvenes con enfermedad multifocal y positiva a VPH y otro de mujeres posmenopáusicas negativas para VPH y con enfermedad focal. El síntoma más frecuente de esta enfermedad es el prurito vulvar crónico presente en el 50 a 80% de los casos. Un número importante de casos son asintomáticos, lo que reafirma la importancia de la inspección cuidadosa de la vulva durante toda exploración ginecológica de rutina.

Las lesiones de VIN se encuentran característicamente en las zonas sin vellos de la vulva, y pueden estar presentes en el periné y la región perianal. Habitualmente son visibles a la inspección y pueden ser de diferentes aspectos, pigmentadas, eritematosas, negras, café o blancas. Están generalmente bien demarcadas del tejido sano y se ponen intensamente blancas después de la aplicación de ácido acético al 5%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe comprender a la totalidad de la vulva, el periné y la región perianal en búsqueda de lesiones multifocales. El empleo de ácido acético al 3 ó 5% resulta muy útil para identificar las lesiones más sutiles, éstas requieren la aplicación del mismo por un plazo más prolongado (cinco minutos). Una vez diagnosticada la lesión debe practicarse la exploración colposcópica⁽¹¹⁾. El diagnóstico puede ser difícil; para evitar retrasos se debe utilizar un elevado índice de sospecha y no escatimar el uso de biopsias. Éstas se realizan mejor bajo anestesia local mediante una pinza de biopsia tipo Keyes o con un biótomo de Kevorkian, si existe la tracción adecuada de la piel.

Se pueden utilizar colorantes vitales como el azul de toluidina para identificar las lesiones vulvares; se aplica la misma y dos a tres minutos post secado se lava la zona con ácido acético al 1%, los focos con mayor actividad nuclear se teñirán de

azul. Lamentablemente las zonas hiperqueratósicas, aun de origen neoplásico, sólo se tiñen levemente, mientras que las erosiones generalmente por grataje y benignas lo harán intensamente, lo que genera la alta tasa de falsos negativos y positivos de esta técnica denominada Test de Collins.

TRATAMIENTO

La cirugía constituye la base del tratamiento; el hecho de tener una pieza para estudio histológico presupone una ventaja adicional, ya que permite diagnosticar lesiones invasoras iniciales. La mayoría de las lesiones focales pueden ser tratadas con una escisión amplia que incluya un margen de 5 mm, procediendo al cierre directo, cuando es posible, lo que ocurre con suma frecuencia dadas las características de elasticidad de la piel vulvar, lo que asegura un óptimo resultado estético^(12,13).

Cuando las lesiones son multicéntricas, aparecen más alternativas terapéuticas, entre las cuales podemos resaltar la vulvectomía cutánea con injerto⁽¹⁴⁾ técnica que elimina toda la piel vulvar y la reemplaza con injerto obtenido de la piel de la zona de las nalgas o cara interna del muslo; las mayores objeciones a esta técnica radican en la eventualidad de una recidiva de la lesión sobre la piel injertada, lo que aparentemente no tendría asidero ya que las recidivas se dan en la piel vulvar por fuera del injerto y no en la zona reemplazada. En este procedimiento el hecho de preservar el tejido subcutáneo de la región vulvar, proporciona óptimos resultados en lo funcional y también en lo estético. En la paciente de mayor edad es preferible la vulvectomía simple, la que constituye una técnica más simple, con menores complicaciones y que requiere menores cuidados en el postoperatorio⁽¹²⁾. También se pueden practicar plastias con colgajos para cubrir los defectos generados en la zona extirpada.

Otras alternativas terapéuticas están constituidas por la destrucción de la lesión mediante la vaporización con láser. Este procedimiento tiene las desventajas, de ser doloroso y por ello en caso de lesiones múltiples requerir anestesia general para su aplicación, asimismo la eventual aparición de una úlcera, la cual es de difícil manejo y además el hecho de subvalorar un carcinoma invasor no diagnosticado⁽¹³⁾.

En los últimos años se han reportado tratamientos médicos con Imiquimod, éste es un imidazoquinolina de bajo peso molecular que actúa como un modulador de la respuesta inmune, induciendo citokinas que promueven una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T-helper o una respuesta inmune de tipo

celular. En una serie reciente de trece pacientes ocho presentaron una respuesta completa, pero dos de cuatro pacientes que presentaron una inicial respuesta parcial desarrollaron posteriormente una lesión invasora⁽¹⁵⁾.

SEGUIMIENTO

La recurrencia de estas lesiones no es despreciable, especialmente en el subgrupo de pacientes que fuman. Por ello seguimientos prolongados en el tiempo son importantes; un esquema adecuado son los controles trimestrales el primer año, cuatrimestrales el segundo y semestrales entre el tercer y quinto año para después seguir con controles anuales.

En resumen, es importante recordar que estas lesiones ocurren en un grupo importante de mujeres jóvenes, muchas de ellas asintomáticas; que por ello se debe encarecer el auto examen vulvar por parte de la mujeres, como asimismo no descuidar la consulta rutinaria para una adecuada exploración por el profesional, con la finalidad de lograr un diagnóstico lo más precoz posible, sin escatimar el uso de las biopsias ante toda lesión sospechosa y enfocado en la búsqueda de otras posibles lesiones, dado el carácter multicéntrico de las mismas. El diagnóstico requiere una acuciosa investigación histológica para descartar una lesión invasora y que el tratamiento dependerá de la extensión de la enfermedad, de la localización de las lesiones asimismo como de los deseos personales de la paciente, intentando preservar la anatomía y la funcionalidad de la vulva, sin arriesgar la posibilidad de descartar una lesión invasora.

CÁNCER DE VULVA INVASOR

El cáncer de vulva es una neoplasia poco frecuente y da cuenta del 4-5% de los cánceres ginecológicos. No existe evidencia de que las razas, culturas ni paridad, estén asociadas a su patogenia, sí está relacionada con pobreza e higiene. La consulta es frecuentemente tardía por ocultamiento de una enfermedad lenta en pacientes ancianas y mal atendidas. Antes del desarrollo de las técnicas quirúrgicas actuales, el cáncer vulvar rara vez era curable y originaba una considerable morbilidad debido a su crecimiento local indolente y diseminación a los linfáticos regionales. Habitualmente se caracterizaba por una evolución prolongada con dolor, hemorragia, ulceración e infección. El uso de la vulvectomía radical en el pasado, y más recientemente la cirugía más conservadora, en conjunto con un diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario, han mejorado el pronóstico en forma importante en

estas pacientes. Tasas de sobrevida superiores al 80% son esperables en mujeres con enfermedad en etapas tempranas⁽¹⁶⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del cáncer vulvar tiene una distribución bimodal. La mayoría de los tumores se desarrollan como lesiones solitarias en mujeres posmenopáusicas teniendo la mayor frecuencia entre los 70-80 años. Frecuentemente en asociación con hiperplasia escamosa vulvar que desarrollarán atipias leves, moderadas o severas para transformarse en neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN). Publicaciones recientes han identificado a un subgrupo de tumores que se desarrollan en mujeres más jóvenes, generalmente en asociación con carcinoma in situ multifocal o manifestaciones de la infección por virus papiloma humano. La baja frecuencia del cáncer de vulva dificulta el estudio e investigación detallada de los factores de riesgo epidemiológicos, aunque los más estrechamente relacionados son el antecedente de neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior, infección por virus papiloma humano (VPH), tabaquismo, diabetes mellitus y enfermedades inflamatorias crónicas de la vulva como el Liquen Escleroso y la hiperplasia escamosa con atipia celular^(17,18).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Debido a que la vulva es un órgano cutáneo cubierto por piel, alrededor de un 85% de los tumores corresponden a carcinomas espinocelulares. El melanoma es el segundo tipo histológico más frecuente, con un 5-10% de casos. El resto de las neoplasias corresponden al carcinoma basocelular, adenocarcinomas que se originan en glándulas sudoríparas, glándula de Bartholino e incluso tejido mamario ectópico, enfermedad de Paget y sarcomas derivados del tejido conectivo.

Metástasis de los órganos adyacentes, como cuello uterino, vagina, recto y vejiga, también pueden presentarse a veces como una lesión vulvar^(19, 20).

VIAS DE DISEMINACIÓN

El cáncer vulvar se disemina por extensión local y microembolización a los linfáticos regionales. La diseminación hematogena a sitios distantes es poco frecuente, excepto para el melanoma.

El drenaje linfático de la vulva sigue un patrón ordenado y predecible. Los canales linfáticos cutáneos

siguen por los bordes de la vulva hacia los linfonodos inguinales superficiales ipsilaterales. No hay vasos linfáticos que se extiendan laterales a los pliegues labiocrurales. El drenaje linfático va desde los ganglios inguinales superficiales a los profundos, que se localizan bajo la fascia cribiforme de la ingle, y de aquí drenan a los linfonodos pelvianos. Estas consideraciones anatómicas han permitido el desarrollo de una técnica quirúrgica menos radical de linfadenectomía, como método de evaluación de compromiso ganglionar, con lo cual se disminuye la frecuencia de complicaciones postoperatorias y se mejora la calidad de los tratamientos complementarios^(21, 22).

La microinvasión del tejido subcutáneo debe ser identificada y cuantificada microscópicamente. La medición se realiza entre la base de la papila dérmica normal más cercana y la zona de infiltración más profunda. Los cánceres que invaden menos de 1 mm se han denominado microcarcinomas y en ellos el riesgo de diseminación linfática es cercano a cero. Los cánceres tempranos infiltran la piel vulvar y tejido laxo subcutáneo, en tanto las lesiones de mayor tamaño pueden extenderse a la vagina, uretra, vejiga, ano, recto o hueso púbico. La extensión superficial y el grosor del tumor están relacionados con la frecuencia de adenopatías metastásicas⁽²³⁾.

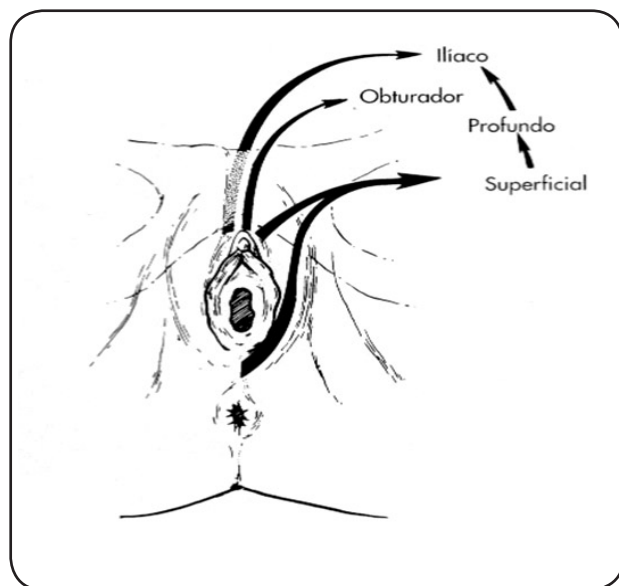


Figura 1. Vías de diseminación linfática.

Cuadro clínico

La mayoría de las pacientes presentan prurito vulvar crónico. Dolor y hemorragia también pueden estar presentes cuando ha ocurrido ulceración de

la piel. Frecuentemente hay demora de seis a doce meses en el diagnóstico, lo cual se atribuye a una combinación de factores, tales como a la consulta tardía por parte de la paciente y la demora por parte del clínico en establecer un diagnóstico definitivo, ya que con frecuencia se han intentado múltiples tratamientos tópicos. Toda lesión vulvar clínicamente sospechosa debe ser biopsiada. Este procedimiento puede ser realizado con rapidez con anestesia local y un biótomo adecuado. La vulvoscopía es de gran ayuda para seleccionar los sitios más sospechosos, y debe ser realizada en toda mujer que consulta por prurito vulvar crónico. Es particularmente útil para evaluar la extensión de la enfermedad preinvasora o invasora que con frecuencia resulta ser multifocal y puede complementarse con el Test de Collins aplicando Azul de Toluidina al 1% o Violeta de Cresilo que son colorantes nucleares para luego desteñirlo con ácido acético al 1%. Las zonas que se conservan con captación del colorante son las que presentarán mayor probabilidad de neoplasia. Las erosiones, especialmente por grataje, pueden dar falsos positivos⁽²⁴⁾.

Otras técnicas de estudio son la inmunofluorescencia inducida por tetraciclinas, de gran afinidad por las células neoplásicas al exponerse a la luz de Wood emitiéndose fluorescencia amarillo verdosa y la captación del fósforo radiactivo (P-32) que se concentra dos a tres veces o más en núcleos neoplásicos⁽²⁵⁾.

La evaluación clínica de todo el tracto genital inferior y la confirmación diagnóstica con biopsia son vitales para una adecuada evaluación de la paciente previo al tratamiento. Estudios adicionales son también de utilidad, particularmente en aquellos casos de tumores de gran volumen, con compromiso linfoganglionar evidente, cuando existe sospecha de compromiso de órganos vecinos y síntomas de metástasis a distancia. En estos casos son de utilidad la radiografía de tórax, tomografía computada de abdomen y pelvis para la evaluación del retroperitoneo y órganos abdominales, resonancia magnética y estudios endoscópicos como cistoscopia y rectoscopia, los cuales deben ser realizados con racionalidad de acuerdo con las características de cada paciente. También es importante considerar la frecuente coexistencia de otras patologías que pueden influir en las decisiones terapéuticas⁽²⁶⁾.

ETAPIFICACIÓN

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) emplea la etapificación quirúrgica y el esquema TNM, el cual fue modificado en 1995 y se detalla a continuación.

CLASIFICACIÓN TNM

(American Joint Committee on Cancer Staging, 1992)

T	Tumor primario
TIS	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado a la vulva menor o igual de 2 cm.
T2	Tumor confinado a la vulva mayor de 2 cm.
T3	Tumor de cualquier tamaño con compromiso de Uretra inferior y/o vagina y/o ano
T4	Tumor de cualquier tamaño que infiltra mucosa vesical y/o mucosa rectal y/o fijo a hueso
N	Ganglios linfáticos inguinales
N0	Sin metástasis ganglionar
N1	Metástasis ganglionar unilateral
N2	Metástasis ganglionar bilateral
M	Metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia incluyendo ganglios pélvicos.

ETAPIFICACIÓN DE LA FIGO DEL CÁNCER DE VULVA

Etapa 0	TIS Carcinoma <i>in situ</i>
Etapa I	T1 N0 M0 Tumor confinado a la vulva o periné ≤ 2 cm. en mayor dimensión, sin ganglios positivos Ia: invasión estromal ≤ 1 mm Ib: invasión estromal > 1 mm
Etapa II	T2 N0 M0 Tumor confinado a la vulva o periné > 2 cm. en mayor dimensión, sin ganglios positivos.
Etapa III	T3 N0 M0 Tumor de cualquier tamaño con: Compromiso de uretra y/o vagina T3 N1 M0 y/o ano y/o Metástasis inguinal unilateral T1 N1 M0 T2 N1 M0
Etapa IVA	T1 N2 M0 Tumor infiltra cualquiera de las siguientes estructuras: uretra superior, mucosa vesical, rectal, hueso pélvico y/o metástasis inguinal bilateral T2 N2 M0 T3 N2 M0 T4 Cualquier N M0
Etapa IVb	Cualquier T cualquier metástasis a distancia incluyendo los ganglios linfáticos Cualquier N pélvicos M1

Este sistema de etapificación incorpora los factores pronósticos más importantes conocidos, como son el tamaño del tumor primario, la existencia de compromiso ganglionar inguinal y diseminación a distancia. La evaluación del compromiso ganglionar se basa en el estudio de los linfonodos inguinales obtenidos en la cirugía. Esta modificación elimina la mayor debilidad del antiguo esquema de etapificación que utilizaba la evaluación clínica de los ganglios inguinales, con la cual se ha demostrado una tasa de error de un 20-30%. El sistema de etapificación de FIGO también incluye una etapa preinvasora (etapa 0) para el carcinoma *in situ* y una etapa microinvasora para lesiones que filtran menos de 1 mm (etapa IA). La profundidad de la invasión se debe medir desde la base de la papila normal más cercana.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en dos pilares fundamentales; el primero dirigido a erradicar el tumor primario en la vulva, y el segundo a la evaluación y tratamiento de las regiones ganglionares inguinales. Las lesiones preinvasoras pueden ser tratadas efectivamente con extirpación quirúrgica local y con tratamientos destructivos locales en el caso de lesiones leves y de pequeño tamaño. Muchas lesiones preinvasoras están asociadas a infección por VPH y tienen tendencia a la recurrencia. El seguimiento de las pacientes tratadas es importante para detectar las recurrencias. En estos casos es de utilidad la vulvoscopía realizada a intervalos cada cuatro a seis meses.

Los cánceres microinvasores están siempre localizados en la vulva y pueden ser adecuadamente resecados con un margen de tejido sano de 1 cm. Aquellos tumores de entre 2 a 5 cm. de diámetro con un evidente componente invasor pueden ser tratados con extirpación local amplia con un margen de tejido sano de al menos 2 cm.

La vulvectomía radical ha ido perdiendo adeptos por la gran morbilidad postoperatoria que conlleva, más aún si no logra un real impacto en la sobrevida. El concepto actual es realizar cirugía mucho menos radical, especialmente en mujeres con lesiones menores a 2 cm. Sin embargo, aquellos tumores de gran tamaño, (mayores de 5 cm) si son un problema clínico de importancia mayor. La resección frecuentemente requeriría un abordaje multidisciplinario, ya que debería extirpar parte de los órganos vecinos tales como vejiga o recto, con la consecuente dificultad para lograr un adecuado cierre primario, tiempos quirúrgicos prolongados en pacientes que con frecuencia padecen de patologías médicas que dificultan la recuperación, con una alta tasa de complicaciones y nulo efecto en la sobrevida.

Estudios publicados más recientemente han demostrado buenos resultados utilizando radioterapia externa o quimio-radioterapia, con una excelente tasa de respuesta tumoral, lo cual puede ir o no seguido de una resección quirúrgica más limitada del tumor residual. Esta forma de manejo ha significado una mejor calidad de vida de estas pacientes. Las estrategias para el tratamiento de mujeres con tumores de gran volumen están aún siendo evaluadas y pueden ir cambiando, conforme se logre reunir más información en estudios actualmente en curso^(27, 28).

Alternativas para el tratamiento del tumor primario en cáncer de vulva, según tamaño tumoral:

- T1A. Escisión local con margen de 1 cm.
- T1B-T2. Escisión local amplia con margen de 2 cm o vulvectomía.
- T3-T4. Quimio-radiación con resección de tumor residual.

La linfadenectomía inguinal puede ser considerada diagnóstica y/o terapéutica. La presencia de metástasis ganglionar es considerada el factor pronóstico más importante en cáncer vulvar. La detección de compromiso ganglionar al momento del diagnóstico inicial permite modificar el plan de tratamiento y disminuir el riesgo de recurrencias posteriores en la zona inguinal, las que generalmente son la manifestación de una enfermedad diseminada.

La extensión de la linfadenectomía inguinal es un tema de constante controversia. Algunos sugieren la resección unilateral limitada a los ganglios inguinales superficiales para tumores distantes de la línea media, conservando los ganglios profundos y los contralaterales. El objetivo de esto es minimizar la morbilidad, evitando trastornos en el drenaje linfático de las extremidades inferiores y así evitar el linfedema. Otros autores consideran importante realizar la disección ganglionar superficial y profunda, para disminuir la posibilidad de falla en la zona inguinal. Nosotros creemos que es importante balancear los beneficios y los riesgos, evitando morbilidad postoperatoria que puede deteriorar la calidad de vida de las pacientes, por lo cual realizamos la linfadenectomía inguinal superficial en lesiones vulvares que infiltran más de 1 mm, sólo ipsilateral en lesiones laterales, y bilaterales en lesiones cercanas a la línea media.

También en algunos centros se está comenzando a usar la técnica del linfonodo centinela para el mapeo linfático, la cual se puede realizar con tinción de isosulfan 1%, con o sin linfocintigrafía intraoperatoria, para determinar el o los ganglios que primero reciben el drenaje linfático. Esta técnica se ha demostrado útil para limitar la extensión de la disección inguinal y disminuir la morbilidad postoperatoria.

Las pacientes con metástasis en los linfonodos

inguinales probablemente se beneficien de tratamientos adyuvantes. La radioterapia postoperatoria en pelvis y ambas zonas inguinales es utilizada para el manejo de estos casos. Aunque algunos autores han preferido realizar una disección ganglionar más extensa en las pacientes con ganglios positivos, como por ejemplo la extirpación de ganglios contralaterales, la combinación de esta cirugía más radical y radioterapia aumenta las complicaciones en forma alarmante, particularmente linfedema. Por lo tanto, basados en estudios retrospectivos, creemos que la disección limitada al territorio inguinal superficial y la resección de ganglios clínicamente patológicos (especialmente los mayores o iguales a 2 cm. que no serán esterilizados con las dosis habituales y tolerables de radioterapia), seguidas de radioterapia es un manejo más racional y con menos morbilidad. Aunque debemos tener en cuenta que faltan estudios adecuadamente diseñados que nos permitan definir el manejo óptimo de las pacientes con compromiso inguinal, es un hecho que la radioterapia ha recobrado un rol de importancia en el tratamiento complementario en esta patología otrora desprestigiada por la morbilidad actínica de la zona expuesta a radiación.

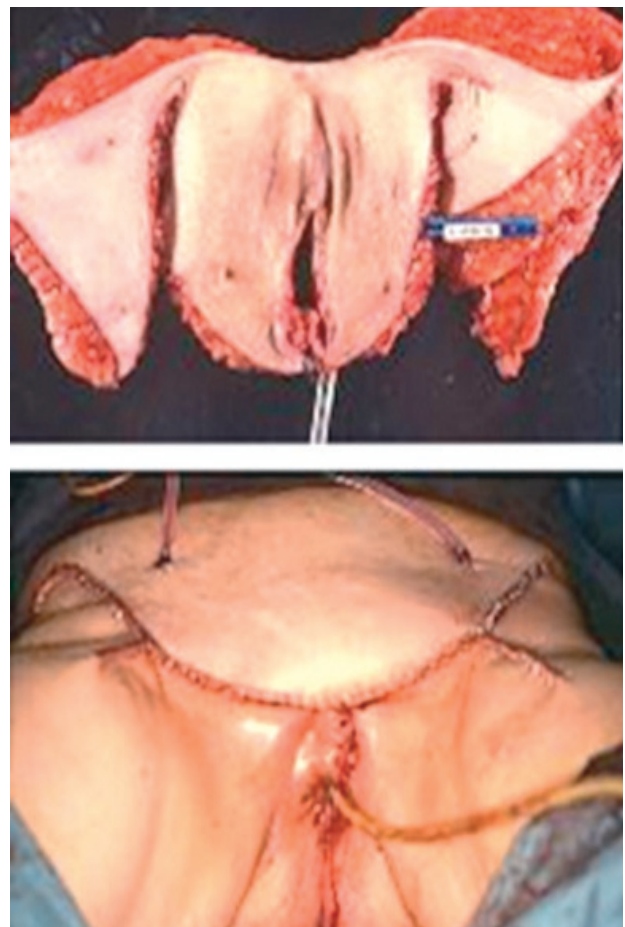
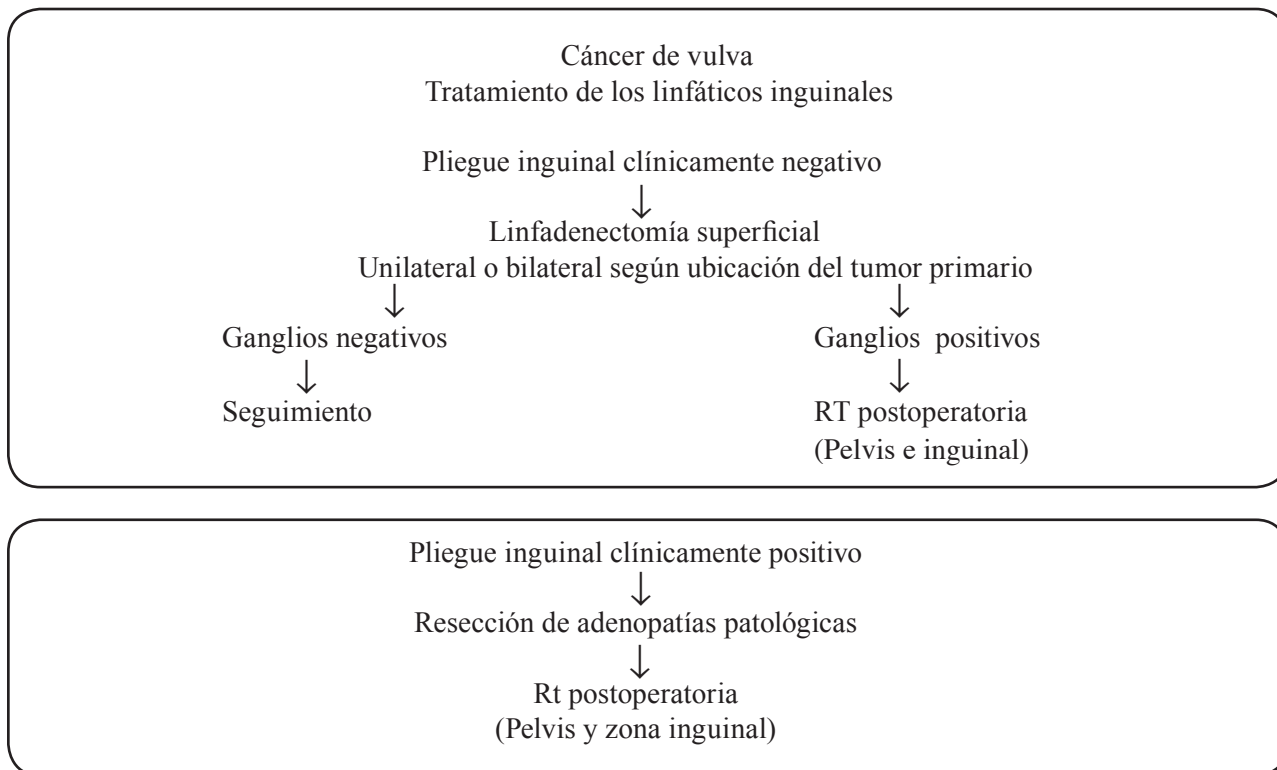


Figura 2.



SOBREVIDA Y COMPLICACIONES

La sobrevida se relaciona estrechamente con la etapa FIGO. Evaluada a cinco años, en etapa I es de 90%, en etapa II es de 80%, en etapa III es de 50% y en etapa IV es sólo de 15%.

Las complicaciones del tratamiento se pueden analizar según el lugar anatómico comprometido. La dehiscencia de la herida operatoria en la zona vulvar es la complicación quirúrgica más frecuente. Esto ocurre aproximadamente en el 50% de casos de vulvectomía radical, 15-20% de hemivulvectomía y 5-6% de resecciones locales amplias. Algún grado de radiodermatitis ocurre en prácticamente todas las pacientes sometidas a radioterapia, lo cual es más severo en aquellas que reciben quimioterapia concomitante.

Las complicaciones en la zona inguinal incluyen dehiscencia de la piel, linfoquistes, linfangitis y linfedema de extremidad inferior. La incidencia de complicaciones severas se ha estimado en un 20-25%, y se encuentra íntimamente relacionada con la extensión del tratamiento, siendo menos frecuente en pacientes con linfadenectomía superficial unilateral y mucho más frecuente en disecciones del espacio profundo y bilateral seguidas de radioterapia. Los casos severos de linfedema se transforman en problemas crónicos invalidantes^(29, 30).

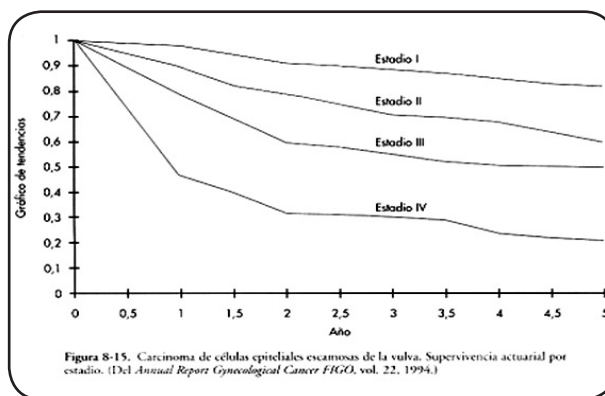


Figura 3.

SEGUIMIENTO

Después del tratamiento, las pacientes con cáncer vulvar deben ser evaluadas cada tres a cuatro meses por dos años, luego cada seis meses hasta el quinto año de sobrevida y luego anualmente. Aquéllas con enfermedad preinvasora o multifocal y aquéllas con ganglios positivos, son las de mayor riesgo de falla locorregional. La mayoría de las recurrencias pueden ser diagnosticadas con el examen físico, y la vulvoscopía es de utilidad para la detección de lesiones preinvasoras recurrentes.

ENFERMEDAD RECURRENTE

Las manifestaciones más frecuentes de las recurrencias son prurito, dolor, hemorragia, masa palpable en vulva o zonas inguinales. En aquellas pacientes con recurrencia local en la piel remanente de la vulva, la resección quirúrgica con márgenes libres es mandatoria y frecuentemente útil como tratamiento de rescate en hasta un 70% de estas pacientes. El 30% presentará enfermedad diseminada. Las recidivas en la zona inguinal son muy difíciles de controlar debido a su tamaño, a los tratamientos recibidos previamente y por su cercanía con los vasos femorales. La mayoría de estas pacientes morirán por enfermedad diseminada. Sin embargo, un 10-20% pueden ser tratadas con resección quirúrgica y radioterapia adyuvante, sino habían sido previamente irradiadas, ya que sino la morbilidad es alta. Pacientes con diseminación a distancia se deben manejar en forma paliativa; se han utilizado algunos esquemas de quimioterapia en forma empírica, ya que existen muy pocos estudios que demuestren su efectividad, y la mayoría de las pacientes son tratadas con regímenes de quimioterapia que han mostrado ser útiles en carcinomas escamosos de cuello uterino, con resultados muy poco alentadores.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudios clínicos metodológicamente adecuados son difíciles de realizar en pacientes con cáncer de vulva por lo infrecuente de esta neoplasia. Aunque se han realizado unos pocos estudios cooperativos, la mayoría de las investigaciones son retrospectivas, con un pequeño número de pacientes que involucran a pocas instituciones. Interés creciente ha existido, en los últimos años, en la técnica de linfonodo centinela lo que ha permitido disminuir la morbilidad atribuible a la cirugía. Finalmente es necesario encontrar estrategias de tratamiento útiles para las pacientes con enfermedad avanzada y recurrente.

ENFERMEDAD DE PAGET

Fue descrita por Paget en 1874 como alteraciones en la piel del pezón asociada a un cáncer mamario subyacente. Sin embargo, se han descrito numerosas localizaciones extra mamarias como son la región genital, perianal, axilar etc, todas ellas zonas ricas en glándulas apocrinas y situadas dentro de la conocida línea mamaria.

Siendo aún desconocida su etiopatogenia, se estima que el Paget mamario y extra mamario no poseerían el mismo origen ya que en la enfermedad extramamaria la

asociación con cáncer es de sólo un 20%. Se desarrolla aparentemente a partir de restos celulares germinativos de los cuales se origina epitelio escamoso o bien del epitelio germinal primitivo que da lugar a las células apocrinas de los anexos, generando células semejantes a la célula patognomónica de Paget. En su evolución presentan una lenta progresión, la que igual finalmente termina traspasando la membrana basal.

Cuadro clínico

La enfermedad de Paget en la zona genital y perianal es poco frecuente, afecta preferentemente a mujeres posmenopáusicas comprometiendo sólo la piel de la vulva, los labios mayores y el monte de Venus extendiéndose en forma centrífuga hacia perineo y regiones inguinales, respetando en general ninfas, clítoris, introito y vagina.

Se presenta microscópicamente como una piel inflamada eritematosa, edematosa e indurada con placas blancas y aspecto eccematoide como escarcha que provoca frecuentemente prurito con excoiaciones por grataje e hipersensibilidad de la zona.

Es necesario un examen minucioso para descartar la presencia de un carcinoma simultáneo oculto bajo la piel afectada, debiéndose obtener una biopsia lo suficientemente apropiada para confirmarla o descartarla ya que el tratamiento dependerá de la presencia o no de neoplasia subyacente. El estudio citológico obtenido por punción múltiple es recomendable.

Histológicamente corresponde a una epidermis engrosada, acantósica en cuya epidermis se observan las células de Paget, con un componente inflamatorio variable que compromete frecuentemente glándulas y folículos pilosos.

Tratamiento

El tratamiento y el pronóstico dependerán de la presencia o no de un carcinoma subyacente. En caso de corresponder a una asociación con neoplasia deberá practicarse una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal considerando un buen margen de piel sana. Si no es confirmada esta dualidad se recomienda una vulvectomía simple, ampliada tanto como sea necesario para obtener un buen margen de piel sana, lo cual no siempre es posible en el acto operatorio de modo de evitar la recurrencia local. Éstas podrán ser tratadas con resección de piel residual afectada con igual criterio o la utilización de 5-Fluoruracilo tópico. Existen casos de tratamientos con radioterapia externa con respuestas satisfactorias, especialmente en recidivas

asociadas algunas a quimioterapia, pero la escasez de casos no permite una evaluación apropiada.



Figura 4a y b.

puede haber tenido prurito, hemorragia o aumento de volumen de una zona pigmentada. De estos conceptos se deduce la recomendación de biopsiar en forma escisional las lesiones pigmentadas de la vulva, especialmente cuando cumplen uno o más de los siguientes criterios: historia familiar, tamaño (mayor a 0.7 cm. de diámetro), piel hipersensible a rayos ultravioleta, color azulado o negro, cambios recientes de color, tamaño o sensibilidad, aspecto heterogéneo o irregular.

El pronóstico se relaciona con el tamaño, si la lesión es circunscrita o difusa, y especialmente con la profundidad de invasión lo que aumenta la posibilidad de metástasis ganglionar empeorando el pronóstico. Las clasificaciones de Clark y Breslow son las más utilizadas en los melanomas independiente de su localización. Clark considera el nivel de invasión de la piel y Breslow la profundidad de la lesión invasora medida en mm. desde la superficie, lo que parece más simple de evaluar.

A pesar del mal pronóstico de este tipo de lesiones el tratamiento ha variado desde la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal y pélvica a tratamientos más conservadores en la actualidad. Como el pronóstico depende directamente de la profundidad de la invasión, el tratamiento puede diseñarse en función de ésta. Escisiones locales amplias con un margen de 2 cm. para las lesiones planas (hasta 7 mm) y 4 cm. en las de mayor grosor parecen ser medidas suficientes. La linfadenectomía es pronóstica más que terapéutica ya que cuando son negativos los ganglios la sobrevida es buena, y muy mala cuando han sido comprometidos.

MELANOMA VULVAR

Si bien corresponde a la segunda histología más frecuente de los cánceres de la vulva, sigue siendo una entidad rara. Surgirían de una lesión que contiene un nevo de transición o compuesto, por ello la indicación de algunos autores de escindir profilácticamente todos los nevos pigmentados. Las características clínicas son iguales a las de otras localizaciones, presentándose con mayor frecuencia en mujeres después de los 60 años

Clínicamente suelen estar pigmentados, elevados y en ocasiones ulcerados, aunque cuando si son amelanocíticos se diagnostican erradamente como cánceres escamosos mal diferenciados. Pueden afectar cualquier zona vulvar, siendo más frecuentes los labios menores y el clítoris. Habitualmente la paciente

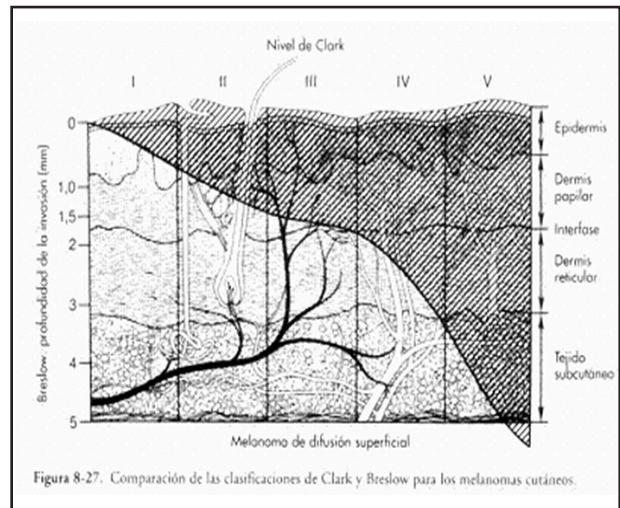


Figura 8-27. Comparación de las clasificaciones de Clark y Breslow para los melanomas cutáneos.

Figura 5.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Los basaliomas corresponden al 2-4% de las neoplasias vulvares, siendo su origen muy controvertido; ya sea que se originen de las células basales, de las células de la matriz del pelo, de un hamartoma o sean de origen multicéntrico.

Constituidos histológicamente por células de tipo basal conformando prolongaciones subepidérmicas del epitelio en forma de masas celulares según el origen antes mencionado, que se van entrecruzando con otras constituyendo lesiones nodulares. La maduración focal de las capas basales pueden formar "perlas corneas" que empeorarían el pronóstico y dificultarían su diagnóstico al confundirse con un carcinoma escamoso de tipo basal.

Aparecen a partir de los 40 años, localizándose de preferencia en los labios mayores. La mayoría de los casos corresponden a lesiones circunscritas únicas o multicéntricas, sobreelevadas, de bordes precisos a veces ulceradas o con signos de grataje.

Biológicamente son de crecimiento lento e indolente, y en raras ocasiones, afectan a los ganglios linfáticos, presentando generalmente sólo invasión local como regla. Clínicamente la paciente se queja de prurito ligero en una lesión que a veces sangra y que rápidamente parece cicatrizar, así el proceso se va repitiendo mientras la lesión va creciendo.

El tratamiento en general es la exéresis local de la lesión, con margen de piel sana, siendo la curación de alrededor de un 95%.



Figura 6.

CARCINOMA VERRUGOSO

Término utilizado por Ackerman en 1945 para denominar el condiloma gigante conocido antes

como tumor de Buschke-Loewenstein, considerado por algunos autores como un carcinoma de células escamosas.

Sin embargo la diferenciación clínica entre condiloma acuminado y carcinoma verrugoso es muy difícil de establecer incluso desde un punto de vista histopatológico, siendo la evolución clínica y en especial la falta o nula respuesta al podofilino y la recidiva al tratamiento con exéresis y otros tratamientos locales lo que orienta el diagnóstico de carcinoma verrugoso.

Anatomopatológicamente se caracteriza por papilomatosis, acantosis y paraqueratosis con maduración regular pero con figuras mitóticas y a veces anaplásticas, pero que en general conserva la capa basal lo que explicaría su extensión local.

El tumor crece localmente en forma rápida tomando el aspecto similar a un condiloma afectando la vulva, periné y ano el que puede ulcerarse e infectarse.

Es considerado entonces, como una variedad de cáncer escamoso de baja malignidad con gran potencial de expansión local superficial y facilidad de recidivar, excepcionalmente compromete ganglios linfáticos y menos aún disemina a distancia.

El tratamiento debe ser la exéresis amplia de la lesión, vulvectomy simple o ampliada y muy rara vez vulvectomy radical. Otros tratamientos como radioterapia, fulguraciones con electrocoagulador o aplicación de 5-Fluoruracilo carecen de valor curativo.



Figura 7. Carcinoma baso celular teñido con azul de toluidina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the Committee on Terminology of the International Society for the Study of Vulvar Disease: New nomenclature for vulvar disease. *J Reprod Med* 1990; 35: 483.
2. Jones RW. Vulvar intraepithelial neoplasia: Current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 393.
3. Basta A, Adamek K, Pitynski K: Intraepithelial neoplasia

- and early stage vulvar cancer: Epidemiological, clinical and virological observations *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20:111.
4. Campion MJ, Hacker NF. Vulvar intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 205.
 5. Sykes P, Smith N, *et al.* High grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3): A retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 69.
 6. Coljan TJ. Vulvar intraepithelial neoplasia: A synopsis of recent developments. *J Lower Genital Tract Dis* 1998; 2: 31.
 7. Costa S, Syrjanen S *et al.*: Human papillomavirus infections in vulvar precancerous lesions and cancer, *J Reprod Med* 1995; 40: 291.
 8. Crump CP *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia: Correlation of nuclear DNA content in the presence of human papillomavirus (HPV) structural antigen. *Cancer* 1982; 49: 468.
 9. Jones RW, McLean MR: Carcinoma in situ of the vulva: a review of 31 treated and five untreated cases. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 499.
 10. Caschetto S, Caragliano L *et al.*: Screening strategies for vulvar preneoplastic and neoplastic lesions. *Minerva Ginecol* 2000; 52: 491.
 11. Coppleson M: Colposcopic features of papillomavirus infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Dermatol Clin* 1991; 9: 251.
 12. Shafi MI, Luesly DM *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia. Management and outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1.339.
 13. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma *Obstet Gynaecol* 1994; 84: 741.
 14. Rutledge F, Sinclair M. Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft. *Am J obstet Gynaecol* 1968; 102: 806.
 15. Jayne CL, Kaufman RH. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2/3 with imiquimod. *J Reprod Med* 2002; 47: 395.
 16. Burke TW, Levenback C, Coleman RC *et al.*, Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: Further experience with radical Wide excisión and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 215.
 17. Chung AF, Woodruff JM, Lewis JL Jr, Malignant melanoma of the vulva: a report of 44 cases. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 638.
 18. Brinton LA, Nasca PC, mallin K *et al.*, Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 859.
 19. Hacker NF, Berek R, Lagasse L. *et al.*, Management of regional lymph nodes and their prognostic influence on vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 408.
 20. Stehman FB Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman T, Early stage I carcinoma of vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemyulvectomy a prospectomy study of the Gynecologic Oncology Group *Obstet Gynecol* 1992; 79: 490.
 21. Berman ML, Soper JT, Creasman WT *et al.*, conservative surgical management of superficially Invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecol* 1989; 35: 352.
 22. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW, The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1.001.
 23. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM, An alternative approach to early cancer of the vulva. *Am. J Obstet Gynecol* 1979; 133: 825.
 24. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell Mf *et al.*, Prognostic indicator for invasive Carcinoma of the vulva *Gynecol Oncol* 1991; 42: 239.
 25. Homesley HD, Bundy Sedlis A, Adock L, Radiation therapy versus pelvic node resection for Carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 733.
 26. Stemann F, Bundy B, Thomas G *et al.*, Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: Gynecologic Oncology Group study *Int Radical Oncol Biol Phys* 1992; 24: 389.
 27. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ *et al.*, Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 309.
 28. Hording U, Junge J, Daugaard *et al*, Vulvar squamous cell carcinoma and papilomaviruses: indications for two different etiologies. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 241.
 29. Morley GW. Infiltrative carcinoma of the vulva: results of surgical treatment *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 874 .
 30. Parry-Jones E, Lymphatics of the vulva. *J Obstet Gynecol br Empire* 1962; 70: 751.

