



Carcinoma epidermoide de vulva en mujer joven con VPH negativo

Gómez-Alarcón A, Gómez-García MT, García-de la-Torre JP, Del Valle-Morón M, Arones-Collantes MA, González-de Merlo G

Resumen

ANTECEDENTES: el cáncer de vulva es la cuarta neoplasia más frecuente del aparato genital, después del cáncer de endometrio, cérvix y ovario. Casi siempre se ha vinculado con mujeres entre 70 y 80 años de edad; pocas veces se han documentado casos en mujeres jóvenes; sin embargo, su incidencia se ha incrementado en los últimos años y a edades cada vez más tempranas. Por este cambio en la incidencia y aparición a edades más tempranas se ha buscado su posible etiología, planteándose diferentes hipótesis que van desde las relacionadas con el virus del papiloma humano (VPH) hasta las que contemplan un proceso crónico inflamatorio, como base de la carcinogénesis.

CASO: paciente de 34 años de edad, con tamizaje de VPH negativo que inició con un carcinoma epidermoide de vulva moderadamente diferenciado y, a propósito del caso, se revisa la bibliografía existente.

CONCLUSIONES: el cáncer de vulva en mujeres jóvenes se diagnostica igual que en ancianas, pero con diferentes evolución, factores de riesgo e historia natural. El caso aquí reportado escapa a las teorías estudiadas hasta ahora por lo que hacen falta nuevas líneas de investigación para esclarecer esta forma de presentación en la mujer joven, sin infección previa por VPH.

PALABRAS CLAVE: cáncer de vulva, edad, VPH, pronóstico.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Mar;84(3): 172-179.

Vulvar squamous cell carcinoma in young women with HPV negative.

Gómez-Alarcón A, Gómez-García MT, García-de la-Torre JP, Del Valle-Morón M, Arones-Collantes MA, González-de Merlo G

Abstract

BACKGROUND: The vulvar cancer is the fourth more frequent neoplasia after the endometrial, cervix and ovarian cancer. Normally, it has been related to old women of ages from 70 to 80 years old. Rarely, it has been detected cases in adult or young women. However, its incidence has been increased in the last years and in more early years.

It is for this change in the incidence and its appearance in early years why a possible etiology has been looked for, opening different hypothesis that go from that related to the HPV to those that study an inflammatory chronic process as the basis for the carcinogenesis.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Albacete, España. Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla la Mancha, España.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: febrero 2016

Correspondencia

Dra. Ana Gómez Alarcón
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital General Universitario de Albacete
Hermanos Falcó 37
02006 Albacete, España
ana.gomez.quint@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Alarcón A, Gómez-García MT, García de la Torre JP, Del Valle-Morón M, Arones-Collantes MA, González de Merlo G. Carcinoma epidermoide de vulva en mujer joven con VPH negativo. Ginecol Obstet Mex. 2016 mar;84(3): 172-179.



CLINICAL CASE: In this article, it has been presented the case of a woman who is 34 years old with negative VPH that made her debut with epidermoid carcinoma of the vulva moderately different and on purpose of the case, we do a revision of the literature existent.

CONCLUSIONS: Vulvar cancer diagnosed in young women as in older, but with different trends, risk factors and natural history. The case reported here escapes the theories studied so far so needed new lines of inquiry to investigate this form of presentation young woman, without HPV infection.

KEY WORDS: Vulvar cancer; Age; HPV; Prognosis.

ANTECEDENTES

El cáncer de vulva es una neoplasia poco común, supone 4% de todos los tumores ginecológicos¹ y su incidencia se ha incrementado en los últimos años² y a edades cada vez más tempranas³⁻⁵ pese a que siempre se ha relacionado este tipo de tumor con edades entre 70-80 años.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso de vulva, que constituye 90% de los casos de cáncer de vulva¹ y la localización más habitual, incluso en 80% de las ocasiones, son los labios (mayores en 60%), el clítoris (5-15%) y en 10% de las ocasiones son multifocales.

La etiología sigue sin conocerse; sin embargo, en los últimos años se abrió un debate acerca de dos vías de carcinogénesis completamente diferentes, una de ellas relacionada con el VPH y la otra con un proceso crónico inflamatorio, por lo que podrían encontrarse dos perfiles distintos de pacientes, con diferentes factores de riesgo e historia natural, pero con un mismo diagnóstico.⁶⁻⁸

Un problema con este tipo de tumor es que con frecuencia el diagnóstico se establece en etapas avanzadas debido a falta de consulta con el médico o porque se clasifican erróneamente como lesiones no oncológicas.⁹

En este artículo se reporta el caso de una mujer de 34 años de edad, nuligesta, sin vida sexual activa, sin infección por VPH, con diagnóstico de cáncer escamoso invasor de vulva; a propósito del caso se revisa la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años de edad, que consulta por primera vez en Urgencias de Ginecología por un cuadro compatible con bartolinitis aguda que drenaba espontáneamente. Durante la anamnesis la paciente no refirió antecedentes médicos de interés.

Antecedentes ginecológicos: nuligesta, sin vida sexual activa y menstruaciones regulares.

Antecedentes quirúrgicos: anexectomía izquierda por teratoma y miomectomía abdominal en 2014.

Al mes de la primera consulta la paciente inició con un cuadro de dolor genital que le impedía la deambulaci3n, con epigastralgia de inicio súbito, náuseas y manchado.

Durante la exploraci3n ginecol3gica se advirti3 una lesi3n de aspecto exofítico, indurada, ulcerada, en la cara interna del labio menor izquierdo, de aproximadamente 2x3 cm, de bordes irregulares, con afectaci3n del labio mayor izquierdo,

llegando al tercio distal de la uretra y labio menor derecho, con sangrado escaso al roce. La región suprauretral, el clítoris y el vestíbulo vaginal se encontraron infiltrados. Se palparon ganglios inguinales bilaterales. (Figuras 1 y 2)

Ante estos hallazgos se procedió a la exploración, con anestesia, y se comprobaron los



Figura 1. Lesión de aspecto exofítico, ulcerada, de bordes irregulares, con sangrado escaso al roce.



Figura 2. Distinta visión de la misma lesión, se observa infiltración de la región suprauretral, clítoris y vestíbulo vaginal.

mismos hallazgos. Los cultivos de la superficie de la úlcera resultaron negativos. La serología de VIH, sífilis, virus herpes y Epstein Barr se reportó negativa, al igual que la citología para VPH. La biopsia de la lesión se reportó como: mucosa infiltrada masivamente por carcinoma epidermoide.

Como parte del estudio de extensión se realizó la determinación de marcadores tumorales, con resultado negativo para todos, excepto para el antígeno carcinoma de células escamosas que resultó positivo (2 ng/mL). En la tomografía abdomino-pélvica con contraste se objetivó un tumor heterogéneo con captación de contraste en la región vulvar y en el introito vaginal, así como adenopatías de aspecto tumoral inguinales bilaterales.

Con base en los resultados del estudio inicial se procedió a la vulvectomy más linfadenectomía inguinal bilateral, junto con la resección del tercio distal de la uretra; la pieza se envió para estudio anatomopatológico. (Figuras 3 y 4)

El estudio histopatológico mostró un carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado con proximidad inmediata (menos de 0.1cm) al borde quirúrgico profundo, junto con bordes cutáneos libres, y una marcada invasión linfática. En 8 ganglios linfáticos, de 21 aislados, se encontró metástasis de carcinoma escamoso y marcada afectación de la grasa periganglionar. El tumor se clasificó en estadio IIIC (FIGO, 2009).

En el estudio histopatológico también se observó que el tumor tenía áreas bien diferenciadas con importante queratinización y algunos globos córneos (Figura 5). No se encontró crecimiento verrucoso en la superficie ni signos de infección por VPH. Algunas áreas mostraron diferenciación moderada, con incremento de la atipia nuclear y mayor tasa mitótica. En las áreas bien diferen-



Figura 3. Vulvectomía más linfadenectomía inguinal bilateral, junto con resección del tercio distal de la uretra.

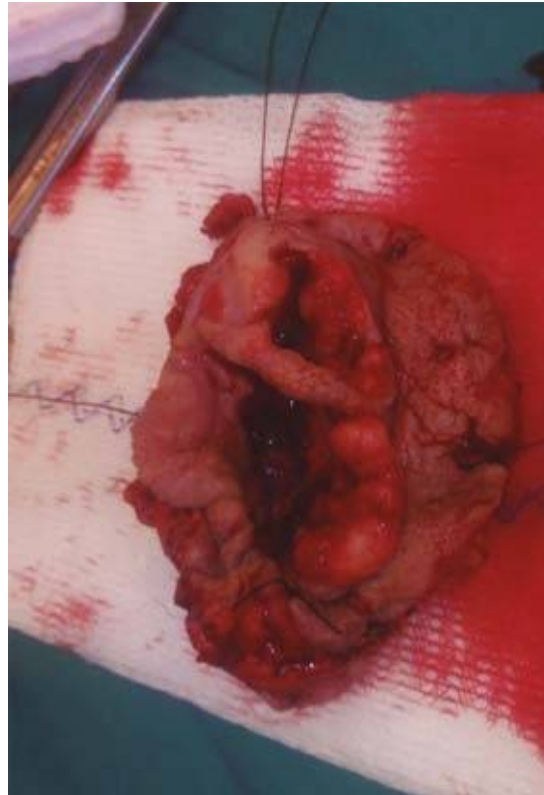


Figura 4. Muestra remitida para estudio anatómico-patológico.

ciadas la tinción con Ki-67 (MIB-1) es intensa, pero solo en las capas basales, y negativa en las capas superiores (Figura 6).

El posoperatorio transcurrió con normalidad y a los siete días posteriores fue dada de alta del hospital. A los 30 días de posoperatorio se observaron varios tumores en el monte de Venus, el mayor de 3 cm, otro de 2 cm hacia la derecha, que evolucionó hacia la exteriorización por la piel. En torno de las cicatrices inguinales se palparon tumores de 1 cm, fijos e indurados. Ante estos nuevos hallazgos el estadio de clasificación del tumor se estableció en IV, según la FIGO. Se programó la intervención para ampliación de los

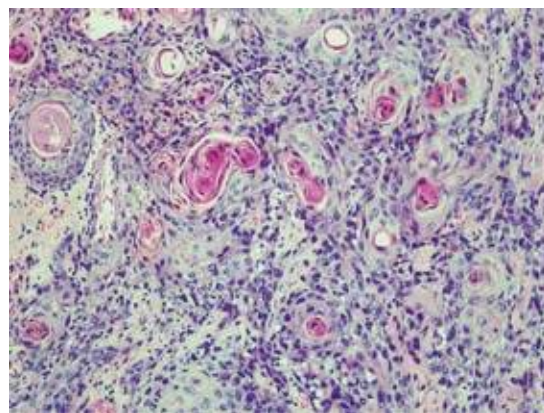


Figura 5. Carcinoma epidermoide bien diferenciado con globos córneos. HE x100.

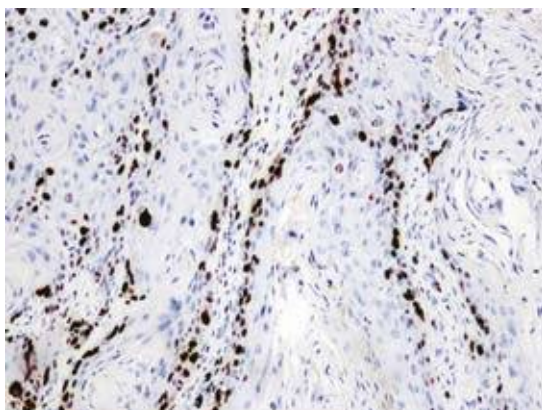


Figura 6. Tinción con Ki-67 en capas basales del carcinoma epidermoide infiltrante.

bordes de vulvectomy radical, antes del inicio de la radio y quimioterapia. (Figura 7)

Puesto que con la radioterapia adyuvante no se consiguió la remisión del tumor, se indicó tratamiento con taxol, luego del fracaso con cisplatino. Pese a todos los esfuerzos terapéuticos continuó la progresión locorregional de la enfermedad resistente a los tratamientos coadyuvantes y el pronóstico es muy desalentador.



Figura 7. Aspecto a los 30 días de la intervención en donde se observan tumores en el monte de Venus que evolucionan hacia la exteriorización por la piel.

DISCUSIÓN

El carcinoma escamoso invasor de la vulva, moderadamente diferenciado y en una paciente sin infección por VPH, hace pensar de inmediato en una mujer entre 70 y 80 años, pero no en una de 34 años sin antecedentes de inmunosupresión, circunstancia que escapa a los patrones preestablecidos, al perfil típico de cáncer de vulva en mujer joven y a las diferentes hipótesis de patogénesis de cáncer de vulva en mujeres jóvenes.

La incidencia del cáncer de vulva es de 2.2 por cada 100,000 mujeres-año. Pese a su baja frecuencia el Instituto Nacional de Cáncer lo considera entre los doce cánceres que más han aumentado en las últimas décadas, con un incremento de la incidencia de 2.4% por año.^{2,10} Este hecho ha servido para generar nuevas hipótesis de trabajo en las que se analiza cuál ha sido el patrón seguido en este incremento de la incidencia.

Durante años el cáncer de vulva se ha considerado un tumor de mujeres ancianas, con un pico de incidencia en torno a los 80 años; sin embargo, varios autores han cambiado la perspectiva de esta visión.¹¹ Algunos de los precursores fueron Messin y Gallup³ quienes en un estudio retrospectivo efectuado entre 1979 y 1993 reportaron que el promedio de edad de aparición de este tumor descendió de 69 a 55 años, aunque a expensas del aumento de cáncer in situ, manteniéndose el cáncer invasor en el rango de edad de mujeres entre 70 y 80 años. Al-Ghamdi y su grupo⁴ llegaron a la misma conclusión señalando que el porcentaje de cáncer de vulva en mujeres menores de 40 años de edad sufrió un incremento de 1 a 7.7% entre 1975 y 1998. Un aumento más notorio lo reportaron Jones y sus coautores,⁵ quienes hicieron notar el incremento de casos de cáncer de vulva en mujeres menores de 50 años de 2 a 21% entre 1965 y 1994.



Por tanto, existe unanimidad en pensar que ha habido un cambio en la incidencia del cáncer de vulva, pero ese cambio ha sido a expensas del incremento del cáncer *in situ*, que ha sufrido un incremento de 411%, sobre todo en el grupo de edad inferior a 65 años, con un pico de incidencia de carcinoma en torno a los 40-49 años.¹ Sin embargo, la incidencia de cáncer invasor se habría estancado sin mostrar esta tendencia. Esta forma diferente de presentación de la enfermedad en edades distintas y estadios diferentes orienta a la existencia de una patogenia diferente entre mujeres mayores y jóvenes.

Esta hipótesis de una patogénesis distinta también se apoya en diferentes observaciones clínico-patológicas y epidemiológicas con las que el cáncer de vulva de estirpe escamosa puede dividirse en dos grupos. Por un lado el grupo de edad de 55 a 85 años con tumores escamosos queratinizados y asociados con lesiones precancerosas (liquen escleroso, hiperplasia escamosa), sin relación con la infección por el virus del papiloma humano. Por otro lado está el grupo de mujeres más jóvenes con cáncer escamoso de vulva con histología basaloide o verrucosa. Al diagnóstico son tumores menos invasivos y se asocian con infección por VPH (en 80% VPH tipo 16, a pesar de que no se observan diferencias patológicas cuando los tumores son VPH 16, o VPH 18).^{4,12,13}

Esta división se hace evidente durante el estudio anatomopatológico porque la histología basaloide muestra un incremento por la tinción Ki-67 (MIB-1) en todo el espesor del epitelio, mientras que los tumores escamosos queratinizados solo muestran afinidad por esta tinción en las capas basales, y negativa en las capas más superficiales.⁴ En el caso aquí comunicado el tumor mostró las características histológicas de los tumores escamosos queratinizados, con incremento de la tinción solo en las capas basales.

Estas diferencias clínico-patológicas encuentran respaldo en diferentes estudios, como el de Jones y sus coautores,⁶ en el que examinaron las diferencias histológicas entre cáncer escamoso de vulva en mujeres menores de 35 años y mayores de esta edad; encontraron que mientras la dermatosis fue más común en el grupo de mayor edad (26 vs 18%) la estirpe escamosa fue más común en el grupo de mujeres jóvenes (39 vs 88%). Toki y su grupo,⁷ en un artículo publicado en 1991, dividieron al cáncer escamoso de vulva en dos grupos claramente diferenciados: el primero de tumores bien diferenciados que afectan, principalmente, a mujeres ancianas sin VPH; el segundo grupo, por el contrario, agrupa los casos de tumores pobremente diferenciados diagnosticados en mujeres jóvenes y con VPH positivo. En este estudio el grupo de tumores más frecuentes en gente joven fueron los basaloides y en 74% se aisló VPH. El tipo histológico más frecuente en la población anciana fue el tumor de estirpe escamosa, en la que se aisló VPH en 21% del total de esos tumores. Esta asociación se ha llegado a relacionar de una manera evidente con VPH en 84% de los tumores basaloides y verrucosos (sobre todo VPH 16 o 33) mientras que solo se encontraría tal asociación en 4% de los casos de tumores queratinizantes diferenciados, propios de mujeres ancianas.⁸

Es en estos casos de tumores asociados con VPH donde se ha propuesto que la administración profiláctica de la vacuna cuadrivalente de VPH podría ser efectiva para prevenir carcinomas de vulva asociados con VPH-16 o VPH-18 en mujeres sin exposición previa a estos serotipos antes de la vacunación.¹⁴

Se han efectuado varios ensayos en la búsqueda de una explicación de la aparición de la enfermedad en mujeres jóvenes a través de un estado de inmunosupresión. Entre estas investigaciones tiene relevancia la de Carter y su grupo¹⁵ quienes enumeraron una serie de condiciones

de inmunosupresión encontradas en un grupo de 27 mujeres menores de 40 años con cáncer de vulva. Otro ensayo dirigido por Jones y sus coautores⁶ a lo largo de casi 30 años comparó a mujeres con cáncer escamoso de vulva de 35 años o menos con mujeres mayores de 90 años con el mismo diagnóstico; encontraron que 23% tenía algún estado de inmunosupresión, mientras que en las mujeres mayores de 90 años no se encontraron estos estados de inmunosupresión.

Aun así, este aspecto sigue suscitando controversia y no se ha llegado a la unanimidad en otros estudios realizados, porque el efectuado por Al-Ghamdi y su grupo⁴ de 21 casos de cáncer de vulva analizados en población menor de 40 años solo 2 pacientes tuvieron una situación de inmunodepresión: infección por VIH y enfermedad de Crohn.

En relación con esta estadificación y tratamiento existe unanimidad en la bibliografía revisada que señala que los factores pronóstico más importantes son la afectación del borde quirúrgico,¹⁶ la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos regionales o a distancia y la cirugía como el pilar de tratamiento en el cáncer de vulva.

Al hilo de lo anterior hay que resaltar que el estadiaje de la enfermedad ha cambiado notablemente a lo largo de los años. En 1988 la FIGO modificó el estadiaje para el cáncer de vulva basándose en aspectos quirúrgicos y reconociendo la inexactitud de predicción clínica de los ganglios linfáticos.¹⁷ En 2009 se actualizó el estadiaje y se apreciaron cambios notorios con el propósito de realizar un pronóstico temprano, identificando grupos de mayor riesgo susceptibles de un tratamiento más agresivo.^{18,19} Así, en 2009, la FIGO, entre los cambios que efectúa, hizo una división en el estadio III, con base en el número de ganglios afectados, el tamaño de los ganglios metastásicos y la diseminación extracapsular.

Luego de la modificación señalada, Tabbaa y su grupo²⁰ efectuaron un estudio retrospectivo con la intención de analizar la nueva clasificación, comparándola con la propuesta en 1988 y llegaron a la conclusión de que la afectación bilateral a los ganglios no repercute significativamente en el pronóstico; en cambio, la afectación extracapsular de los ganglios metastásicos se asocia con un peor pronóstico.

En nuestro caso la paciente se clasificó, inicialmente, en estadio IIIC debido a que en el estudio histopatológico se evidenció la afectación extracapsular de ganglios linfáticos, lo que ensombrece el pronóstico; por esto se aboga por un tratamiento coadyuvante más agresivo que se complementa en un segundo tiempo con una cirugía consistente en ampliación de bordes de vulvotomía radical, previa al inicio de la radio y quimioterapia luego de observarse una progresión locorregional de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El cáncer de vulva en mujeres jóvenes tiene en común el diagnóstico de cáncer de vulva en ancianas pero con diferentes: evolución, factores de riesgo e historia natural. El caso clínico aquí reportado escapa a las teorías hasta ahora estudiadas; por eso son necesarias nuevas líneas de investigación para esclarecer esta forma de presentación en la mujer joven, sin infección previa por VPH.

REFERENCIAS

1. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018-22.
2. American Cancer Society. Cancer referent information. Available at: <http://www.cancer.org>. Accessed Sept. 1, 2008.
3. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young woman. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 51-4.
4. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, Gilks CB. Vulvar Squamous Cell Carcinoma in Young Wo-



- men: A Clinicopathologic Study of 21 Cases. *Gynecologic Oncology* 2002;84: 94-101.
5. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:448-52.
 6. Jones IS, Crandon A, Sanday K. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Comparison Between Women 35 Years or Younger and 90 Years or Older. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013;17: 262-272.
 7. Toki T, Kurman RJ, Park JS, Kessis T, Daniel RW, Shak KV. Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: a clinicopathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10:107-125.
 8. Hording U, Daugaard S, Junge J, Lundvall F. Human papilloma viruses and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:230-4.
 9. Togo-Peraza JM, Togo-Osuna LR, Montoya-Romero JJ. Carcinoma vulvar in situ en mujer de 19 años, reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:558-562.
 10. Lanneau GS, Argenta PA, Lanneau MS, et al. Vulvar cancer in young women: demographic features and outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:645.e1-645.e5.
 11. Chase DM1, Lin CC, Craig CD, Fedewa SA, Virgo KS, Farley JH, Halpern M, Monk BJ. Disparities in Vulvar Cancer Reported by the National Cancer Database: Influence of Sociodemographic Factors. *Obstet Gynecol*. 2015;126:792-802.
 12. Echevarri C, Stoler MH, Valente PT. Vulvar Keratinizing Squamous Cell Carcinoma in a 26-year-old woman. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 267-70.
 13. van Hooften KH, Kovatich AJ. Immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen, Bcl-2, and Ki-67 in vulvar tissues. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:10-6.
 14. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
 15. Carter J, Carlson J, Fowler J, Hartenbach E, Adcock L, Carson L, Twigg LB. Invasive vulvar tumors in young women—a disease of the immunosuppressed? *Gynecol Oncol* 1993;51:307-10.
 16. van den Einden LC, Massuger LF, Jonkman JK, Bult P, de Hullu JA, Bulten J. An alternative way to measure the depth of invasion of vulvar squamous cell carcinoma in relation to prognosis. *Mod Pathol*. 2015;28(2):295-302.
 17. Hopkins MP, Reid GC, Johnston CM, Morley GW. A comparison of staging systems for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;47:34-7.
 18. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-4.
 19. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:105-6.
 20. Tabbaa ZM, Gonzalez J, Sznurkowski JJ, Weaver AL, Mariani A, Cliby WA. Impact of the new FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer on prognosis and stage distribution. *Gynecol Oncol* 2012;127:147-52.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.