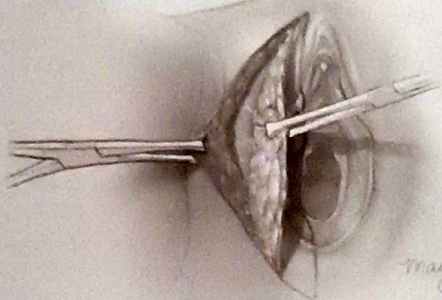




## CAPITOLUL 31

### Cancerul vulvar invaziv

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| FRECVENȚĂ                                   | 793 |
| ANATOMIE                                    | 793 |
| SUBTIPURI HISTOLOGICE ALE CANCERULUI VULVAR | 795 |
| EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC            | 795 |
| SIMPTOMATOLOGIE                             | 796 |
| DIAGNOSTIC                                  | 796 |
| PROGNOSTIC ȘI FACTORI DE PROGNOSTIC         | 797 |
| TRATAMENT                                   | 799 |
| URMĂRIRE                                    | 802 |
| BOALA RECIDIVATĂ                            | 802 |
| CONDUITA ÎN TIMPUL SARCINII                 | 802 |
| ALTE AFECȚIUNI MALIGNE VULVARE              | 803 |
| REFERINȚE BIBLIOGRAFICE                     | 806 |

Cancerul vulvar este în primul rând o boală a femeii vârstnice, dar apare de asemenea la femei în premenopauză. În Statele Unite frecvența tumorilor invazive vulvare a avut tendința de a crește în ultimele trei decade. Această creștere persistă la toate grupele de vârstă și în toate regiunile geografice (Bodelon, 2009). Frecvența specifică a cancerului vulvar in situ (CIS) a crescut cu 3,5 procente pe an, în timp ce frecvența cancerelor invazive a crescut cu 1 procent pe an. Ca rezultat, în ultima decadă frecvența carcinomului in situ vulvar a fost de 5 la 100.000 de femei și a cancerului invaziv de 2,5 la 100.000 de femei. În 2011, s-au estimat 4340 cazuri noi de cancer vulvar și 900 de decese datorate cancerului vulvar (Siegel, 2011).

Cancerul vulvar este în primul rând o boală a femeii vârstnice, dar apare de asemenea la femei în premenopauză. În Statele Unite frecvența tumorilor invazive vulvare a avut tendința de a crește în ultimele trei decade. Această creștere persistă la toate grupele de vârstă și în toate regiunile geografice (Bodelon, 2009). Frecvența specifică a cancerului vulvar in situ (CIS) a crescut cu 3,5 procente pe an, în timp ce frecvența cancerelor invazive a crescut cu 1 procent pe an. Ca rezultat, în ultima decadă frecvența carcinomului in situ vulvar a fost de 5 la 100.000 de femei și a cancerului invaziv de 2,5 la 100.000 de femei. În 2011, s-au estimat 4340 cazuri noi de cancer vulvar și 900 de decese datorate cancerului vulvar (Siegel, 2011).

cu acest tip histologic. Pot fi întâlnite rar, subtipuri histologice ca melanoame, carcinoame bazocelulare, adenocarcinoame de glandă Bartholin, sarcoame, și leziuni metastatice (tab. 31-1).

În Statele Unite, cancerul vulvar are un prognostic relativ bun cu rată de supraviețuire la 5 ani de 78% (Stroup, 2008). Terapia tradițională constă în excizia radicală a vulvei și limfadenectomia inghinală.

În stadiile avansate se poate utiliza pre și postoperator radiochimioterapie neoadjuvantă, pentru a ajuta la micșorarea tumorii. Tratamentul cancerului vulvar determină frecvent deformități anatomice marcate, care pot avea efecte negative semnificative asupra sexualității pacientei. Totuși, în ultima decadă, conduita în cancerul vulvar a avut tendința către o chirurgie mai conservatoare cu ameliorarea urmărilor psihosexuale.

#### FRECVENȚĂ

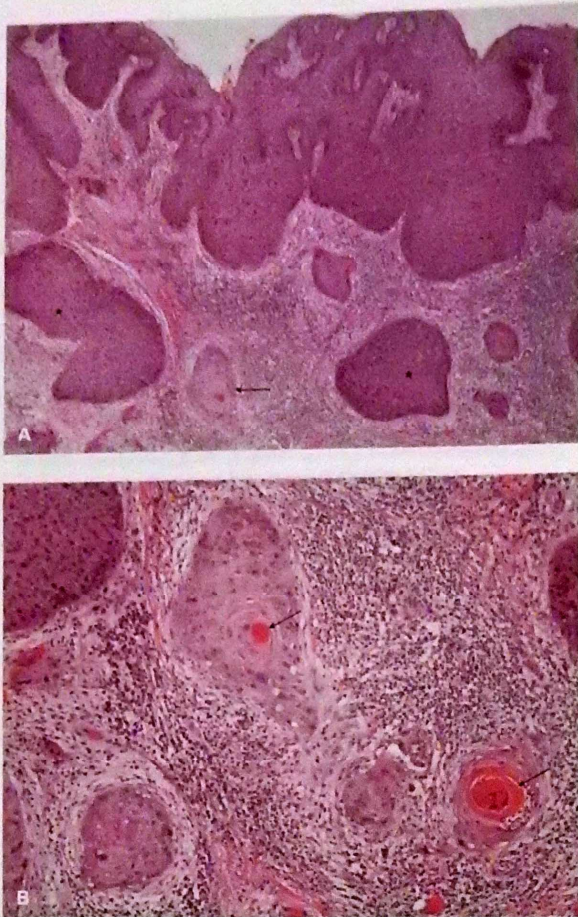
Cancerul vulvar este în primul rând o boală a femeii vârstnice, dar apare de asemenea la femei în premenopauză. În Statele Unite frecvența tumorilor invazive vulvare a avut tendința de a crește în ultimele trei decade. Această creștere persistă la toate grupele de vârstă și în toate regiunile geografice (Bodelon, 2009). Frecvența specifică a cancerului vulvar in situ (CIS) a crescut cu 3,5 procente pe an, în timp ce frecvența cancerelor invazive a crescut cu 1 procent pe an. Ca rezultat, în ultima decadă frecvența carcinomului in situ vulvar a fost de 5 la 100.000 de femei și a cancerului invaziv de 2,5 la 100.000 de femei. În 2011, s-au estimat 4340 cazuri noi de cancer vulvar și 900 de decese datorate cancerului vulvar (Siegel, 2011).

#### ANATOMIE

##### Vulva

Porțiunea externă a vulvei cuprinde muntele pubian (muntele Venerei), labiile mari și mici, clitorisul, vestibulul, bulbii





**FIGURA 31-1** Carcinomul scuamos vulvar. **A.** Imagine cu obiectiv microscopic cu putere mică. Suprafața epiteliului prezintă o displazie scuamoasă de grad înalt. sunt prezente cuiburi de celule de carcinom scuamos invaziv –săgeata. Este prezent un infiltrat inflamator marcat, așa cum este frecvent în cazul carcinomului scuamos invaziv. Porțiuni ale suprafeței epiteliului se extind profund și secționate transversal -asterisc- dau falsa impresie a unei tumori invazive în aceste situsuri. **B.** Tumora prezintă caracteristicile clasice de diagnostic ale carcinomului cu celule scuamoase, care include aspectul scuamos, punți intercelulare și perle cheratinice eozinofile, strălucitoare- săgeata. Cuiburile tumorii invazive sunt înconjurată de inflamație cronică. (Fotografii datorate Dr. Kelley Carrick)

vestibulari, glandele vestibulare mari (Bartholin), glandele vestibulare mici (glandele Skene sau parauretrale), orificiile uretral și vaginal. Marginile laterale ale vulvei sunt reprezentate de faldurile labio-crurale (fig. 38-25, pag. 941). Cancerul vulvar poate interesa toate aceste structuri.

*Porțiunea internă a vulvei* poate fi împărțită în două compartimente triunghiulare, compartimentul uro-genital superficial și profund. Spațiul superficial al triunghiului uro-genital este un compartiment închis cuprins între fascia Colles (fascia perineală superficială) și fascia perineală profundă.

În acest spațiu se află mușchii ischiocavernoși lateral, mușchii bulbocavernoși medial și mușchiul transvers perineal inferior. Profund, sub fiecare mușchi bulbocavernos se găsește

**TABELUL 31-1.** Subtipuri histologie ale cancerului vulvar

#### **Carcinoame vulvare**

- Carcinomul cu celule scuamoase
- Adenocarcinomul
- Carcinomul glandei Bartholin
- Adenocarcinom
- Carcinom scuamos
- Carcinom cu celule de tranziție
- Boala Paget vulvară
- Tumori cu celule Merkel
- Carcinom verucos
- Carcinom bazocelular

#### **Melanomul malign vulvar**

#### **Sarcoamel vulvare**

- Leiomiomiosarcom
- Histiocitom fibros malign
- Sarcomul epitelial
- Tumora rabdoidă malignă (rabdomiosarcom)

#### **Cancere metastatice ale vulvei**

#### **Schwanomul malign**

#### **Tumora de veziculă ombilicală (yolk sac tumour)**

bulbul vestibular și sub mușchii ischiocavernoși se află rădăcina clitorisului așa cum este ilustrat în fig. 38-26 (pag. 942). În timpul vulvectomie radicale, disecția este realizată profund, până la membrana perineală. Ca rezultat, conținutul triunghiului uro-genital superficial, care este sub tumoră, este extras în timpul rezecției tumorale.

#### **Limfaticile vulvare**

În mod obișnuit, limfaticile vulvei și a treimii distale a vaginului, drenează către grupul ganglionar inghinal superficial (fig. 38-29, pag. 945). De aici, pe calea ganglionilor inghinali profunzi (femurali) și a ganglionului Cloquet se îndreaptă către grupul ganglionar pelvin. Ganglionul lui Cloquet este ganglionul femural profund situat cel mai superior. Este important faptul că, se poate produce drenajul direct în ganglionii femurali de la clitoris și partea superioară a labiei (Way, 1948). Limfaticile vulvare se încrucișează la nivelul mons pubis/muntelui pubian și în comisura posterioară, dar s-a demonstrat că limfaticile vulvei nu depășesc cutele labio-crurale (Morley, 1976). Ca rezultat, metastazele în ganglionii contralaterali sunt rare în absența metastazelor inghinale ipsilaterale. De asemenea, apar rar tumori limfatice în limfaticile dermale înainte de a ajunge la ganglionii inghinali superficiali, așa numitele metastaze în tranzit.

Ganglionii inghinali superficiali sunt localizați în triunghiul femural (Scarpa) format din ligamentul inghinal, marginea medială a mușchiului sartorius și marginea laterală a mușchiului lung adductor (fig. 38-29, pag. 945). Ganglionii femurali profunzi se găsesc pe flancul medial al venei femurale, dedesubtul marginilor fosei ovale. O limfadenectomie inghino-femurală tipică se referă la extirparea ambelor grupe ganglionare, inghinală superficială și femurală profundă (Levenback, 1996).



## Irigația sanghină vulvară

Irigația sanghină vulvară provine din artera rușinoasă internă, care este ram al arterei iliace interne și însoțește nervul rușinos (fig. 38-28, pag. 944). Vena rușinoasă internă primește tributare, care corespund ramurilor arterei rușinoase interne. Cunoașterea anatomiei vasculare permite o intervenție cu sângere redusă și crește vizibilitatea în plagă.

Artera rușinoasă externă profundă și artera rușinoasă externă superficială sunt ramuri din artera femurală și drează în vena safenă mare. Ambele artere irigă labia mare și structurile sale profunde și au conexiuni anastomotice cu ramurile vaselor rușinoase interne în arii unde tributarele lor contribuie în comun la irigația sanghină. Venele corespunzătoare acestor artere se află în apropiere în timpul limfadenectomiei inghino-femorale. Ganglionii superficiali care sunt extirpați sunt situați în țesutul adipos de-a lungul venelor safenă, rușinoasă externă superficială, circumflexă iliacă superficială și epigastrică superficială (fig. 38-29, pag. 945).

## SUBTIPURI HISTOLOGICE ALE CANCERULUI VULVAR

Cea mai mare aprte a tumorilor maligne vulvare provin din epiteliul scuamos, care acoperă majoritatea vulvei. Deși vulva nu are o zonă de transformare identificabilă, neoplaziile scuamoase apar cel mai frecvent la nivelul vestibulului la limita între epiteliul vulvar scuamos keratinizat, care este situat lateral și mucoasa scuamoasă nekeratinizată, care este situată medial. Această demarcație este denumită linia Hart.

Tabelul 31-1 descrie și alte subtipuri histologice de cancer vulvar. Melanomul malign al vulvei este al doilea cel mai frecvent cancer vulvar și de obicei provine din stratul epidermic al porțiunii externe a vulvei.

## EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

Factorii de risc pentru cancerul vulvar pot fi împărțiți în două grupe distincte, care sunt dependente de vârsta femeii. Cancerul vulvar care apare la femeia mai tânără (< 55 ani) tinde să aibă același profil de risc cu alte cancere anogenitale. Prin urmare, femeile cu nivel socio-economic scăzut, cu obiceiuri sexuale cu risc înalt, infectate cu virusul papilloma uman (HPV), fumătoare sunt mai frecvent afectate (Madeleine, 1997). Aceste cancere sunt, de obicei, din punct de vedere histologic de tip bazal sau condiloame asociate cu HPV în 50% din cazuri.

Spre deosebire de acestea, femeile vârstnice (55 până la 85 ani) cu debut tardiv al cancerului vulvar nu au istoric de infecții cu transmitere sexuală anterioare și în general nu sunt fumătoare. Aceste cancere sunt frecvent keratinizate și ADN HPV este prezent numai în 15% din cazuri (Canavan, 2002; Madeleine 1997).

## Infecții

### Infecția cu papillomavirus uman (HPV)

Papilloma virusul uman cu risc înalt a fost asociat cu cancerul vulvar. Predomină serotipul 16, dar și serotipurile HPV 18, 31, 33 și 45 au fost de asemenea găsite (Hildesheim, 1997). Deși implicată în unele cazuri de cancer vulvar, infecția HPV

are o strânsă corelație cu leziunile vulvare preinvasive, decât cu cancerele franc invazive (Hildesheim, 1997). ADH HPV este identificat numai în 20 până la 50% în leziunile invazive, dar este prezent în 70 până la 80% dintre leziunile de neoplazie intraepitelială vulvară (VIN). Aspecte în plus despre HPV și VIN sunt prezentate în capitolul 29 (pag. 756).

Prezența infecției HPV devine un factor de risc major, atunci când se asociază cu alți factori de risc ca fumatul și infecția cu virusul herpes simplex (HSV) (Madeleine, 1997). Femeile fumătoare și care au un istoric anterior de condiloame genitale au un risc de 35 de ori mai mare de a dezvolta un cancer vulvar, decât femeile fără acești factori de risc (Brinton, 1990; Kirschner, 1995).

### Infecția cu virusul herpes simplex (HSV)

Virusul herpes simplex a fost găsit, conform mai multor studii, ca având o asociere strânsă cu cancerul vulvar. Totuși, asocierea este mai pregnantă atunci când este combinată cu alți cofactori, ca de exemplu fumatul (Madeleine, 1997). Astfel, prezența infecției HSV singură, ca factor cauzator al cancerului vulvar, nu poate fi considerată certă.

## Imunosupresia

Imunosupresia cronică a fost asociată indirect cu cancerul vulvar. În special, frecvența cancerelor vulvare s-a demonstrat că este crescută la femeile infectate cu virusul imuno-deficienței umane (HIV) (Elit, 2005; Frisch, 2000). O posibilă explicație este asocierea infecției HIV cu infecția cu subtipuri de risc înalt a HPV. Totuși, cancerul vulvar nu poate fi considerat ca o afecțiune malignă determinată de sindromul imunodeficienței umane câștigate (AIDS).

## Lichenul scleros

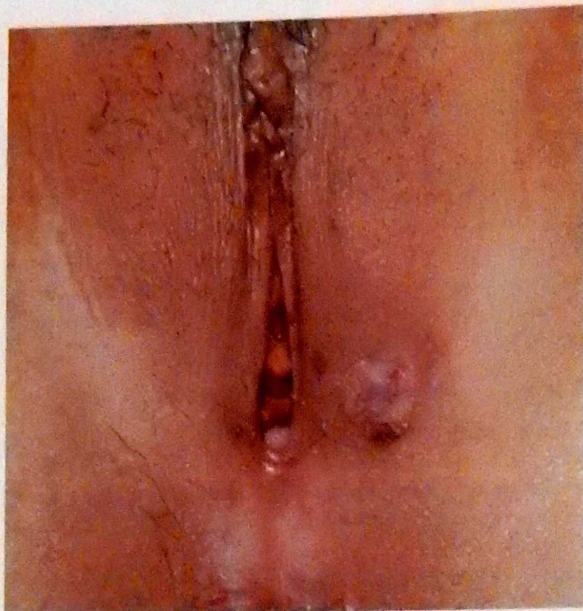
Boala inflamatorie cronică vulvară este în mod special legată de dezvoltarea unui cancer vulvar. Deși nu a fost validată ca o leziune cauzală precursoră, actual sunt dovezi care sugerează o corelație între cele două. Keratinocitele afectate de lichenul scleros prezintă un fenotip de tip proliferativ și pot prezenta markeri de progresie neoplazică. Acestea sugerează că lichenul scleros poate fi în unele cazuri o leziune precursoră a cancerului vulvar scuamos invaziv (Rolfe, 2001). Cancerele vulvare care sunt asociate lichenului scleros s-a demonstrat că se dezvoltă la femeile vârstnice, sunt localizate predominant lângă clitoris și nu sunt asociate cu VIN 3.

### Neoplazia intraepitelială vulvară (VIN)

Evoluția naturală a VIN 3 nu este clară. Pe de o parte, progresia VIN 3 către cancerul vulvar a fost ferm sugerată, pe de altă parte multe dintre leziunile VIN 3 nu progresează, mai multe studii demonstrând că la un procent mic de femei mai vârstnice de 30 ani, leziunile netratate pot să progreseze la cancer invaziv, într-un timp mediu de 4 ani (Jones, 2005; van Seters, 2005).

Totuși, unele cazuri de progresiune pot fi ignorate din cauza erorii de diagnostic. De exemplu, o metaanaliză a 3322 femei tratate pentru VIN 3, a arătat că în produsul histopatologic final au fost diagnosticate cancere oculte în 3,2% dintre paciente și un procent de 3,3% de carcinoame au fost diagnosticate





**FIGURA 31-2** Stadiu precoce de cancer vulvar cu celule scuamoase.

în perioada de supraveghere postoperatorie (van Sters, 2005). Deși, progresiunea VIN 3 către cancerul vulvar invaziv nu este clar validată de studiile efectuate, se recomandă ca pacientele cu displazie vulvară moderată sau severă să fie tratate definitiv precoce (cap. 27, pag. 759).

### SIMPTOMATOLOGIE

Femeile cu VIN și cancer vulvar au ca simptome comune prurit și leziunea vizibilă (fig. 31-2). Totuși, pot fi de asemenea simptome inițiale durerea, sângerarea și ulcerările. Multe dintre paciente au simptome cu săptămâni sau luni înainte de se stabili diagnosticul. Multe pot fi jenate sau să nu recunoască semnificația simptomelor lor. Astfel, simptome minore pot fi inițial ignorate de femeie, contribuind la întârzierea diagnosticului. În plus, clinicienii pot de asemenea să contribuie la întârzierea diagnosticului, recomandând tratamente medicale pentru mai mult de 12 luni, înainte de obținerea unei biopsii sau de luarea în considerație a trimerii către un specialist (Canavan, 2002).

O tumoră bine definită nu este întotdeauna prezentă, în special la femeile tinere cu boală multifocală. Mai mult, selectarea zonei de recoltare a probei tisulare (biopsiei) poate fi dificilă în unele cazuri și poate fi necesară recoltarea de biopsii multiple. Examinarea colposcopică a vulvei, numită *vulvoscopie*, poate permite selectarea directă a zonelor de biopsiat. Și alte entități clinice pot prezenta o simptomatologie similară, ca de exemplu neoplazia preinvazivă, infecțiile, boala inflamatorie cronică și granulomatoza. De aceea, scopul evaluării trebuie să fie obținerea unui diagnostic anatomo-patologic precis și definitiv.

### DIAGNOSTIC

#### Evaluarea leziunii

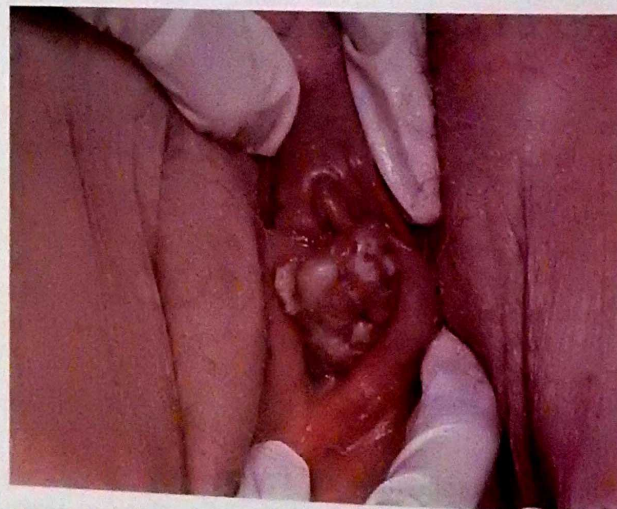
La începutul vulvoscopiei, vulva se tamponează cu soluție de acid acetic 3% pe o perioadă de 5 minute, pentru a permite o

bună pătrundere a acestuia în stratul keratinizat. Aceasta permite identificarea zonelor aceto-negative și a aspectelor de vascularizație anormală, care sunt caracteristice neoplaziei vulvare (cap. 29, pag. 758). Trebuie examinată sistematic întreaga vulvă și pielea perianală. Leziunile pot fi proeminente, ulcerate, pigmentate sau cu condiloame și trebuie obținute biopsii din zonele cel mai suspecte, așa cum este descris în capitolul 4 (pag. 112). Recoltarea specimenelor cu biotomul Keyes trebuie să includă leziunea epitelială superficială și stroma subiacentă, pentru a evalua prezența și adâncimea invaziei lezionale. Se recomandă examinarea colposcopică a colului uterin și vaginului și examinarea atentă a regiunii perianale pentru diagnosticarea unor leziuni sincrone sau neoplasme asociate ale tractului genital inferior.

#### Evaluarea pacientei cu cancer

După ce se obține diagnosticul histologic, pacienta cu cancer vulvar este evaluată pentru extinderea bolii și pentru afecțiuni medicale coexistente. Astfel, examinarea medicală detaliată include măsurarea tumorii primare și evaluarea extensiei în alte zone ale sistemului genito-urinar, canalului anal, oaselor pelvine și ganglionilor limfatici inghinali. În instituția noastră, dacă o examinare minuțioasă nu este posibilă din cauza disconfortului pacientei sau extinderii maladiei, se practică o examinare sub anestezie generală împreună cu cistoureteroscopie sau proctosigmoidoscopie sau ambele dacă există suspiciunea invaziei tumorale în uretră, vezica urinară sau canalul anal (fig. 31-3).

Femeile cu tumori mici și adenopatie absentă, necesită puține alte explorări clinice și paraclinice, față de cele necesare pregătirii chirurgicale (cap. 39, pag. 958). Se recomandă în plus examinări radiologice ca tomografie computerizată (CT), rezonanță magnetică (RMN) sau tomografie cu emisie de pozitroni (PET) femeilor cu tumori mari pentru a evalua invazia locală, invazia ganglionară și metastazele la distanță. Pentru unele paciente cu tumori avansate, se indică biopsia prin aspirație cu ac fin în zonele suspecte de metastaze ganglionare și / sau biopsia directă a tumorii vulvare, care pot asigura un diagnostic anatomo-patologic pentru ghidarea unui tratament adecvat.



**FIGURA 31-3** Fotografia unui cancer vulvar invaziv. Leziunea cuprinde labia mică bilateral, orificiul uretral și porțiunea anterioară joasă a vaginului și ajunge la clitoris. (Fotografie datorată de David Miller)



**TABELUL 31-2.** Stadializarea FIGO a cancerului vulvei.

| Stadiu     | Caracteristici                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>   | <b>Tumora limitată la vulvă</b>                                                                                                                                                                                                             |
| IA         | Leziuni ≤ 2 cm în mărime, limitate la vulvă sau perineu, cu invazie stromală* ≤ 1 mm, fără metastaze ganglionare                                                                                                                            |
| IB         | Leziuni > 2 cm în mărime, limitate la vulvă sau perineu, cu invazie stromală* > 1 mm, fără metastaze ganglionare                                                                                                                            |
| <b>II</b>  | <b>Tumora de orice mărime cu extensie la structurile perineale subiacente (1/3 inferioară uretra, 1/3 vaginul inferior, anus), fără metastaze ganglionare</b>                                                                               |
| <b>III</b> | <b>Tumora de orice mărime cu sau fără extensie la structurile perineale subiacente (1/3 uretra inferioară, 1/3 vaginul inferior, anus), cu ganglioni inghino-femurali pozitivi</b>                                                          |
| IIIA       | (i) Cu o metastază ganglionară (≥ 5 mm) sau<br>(ii) Cu 1-2 metastaze ganglionare (< 5 mm)                                                                                                                                                   |
| IIIB       | (i) Cu 2 sau mai multe metastaze ganglionare (≥ 5 mm) sau<br>(ii) Cu 3 sau mai multe metastaze ganglionare (< 5 mm)                                                                                                                         |
| IIIC       | Cu ganglioni pozitivi cu invazie extracapsulară                                                                                                                                                                                             |
| <b>IV</b>  | <b>Tumora invadează alte structuri regionale (2/3 uretra superioară, 2/3 vaginul superior), sau structuri la distanță</b>                                                                                                                   |
| IVA        | Tumora invadează oricare dintre următoarele structuri:<br>(i) Uretra superioară și / sau mucoasa vaginală, mucoasa vezicală, mucoasa rectală, sau este fixată la oasele pelviene sau<br>(ii) Ganglioni inghino-femurali fixați sau ulcerati |
| IVB        | Orice metastaze la distanță incluzând ganglionii pelvini                                                                                                                                                                                    |

\*Profundimea invaziei stromale este definită ca dimensiunea tumorii de la joncțiunea epitelii – stromă la cea mai superficială papilă dermică adiacentă până la cel mai profund punct de invazie.

FIGO = Federația Internațională de Obstetrică Ginecologică.

### Stadializare

Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie (FIGO) pledează pentru stadializarea chirurgicală a pacientei cu cancer vulvar și în 1988, a adoptat un sistem stadial bazat pe clasificarea tumoră, ganglion, metastază (TNM). Astfel, stadializarea cuprinde: (1) rezecția primară a tumorii pentru a se obține dimensiunile tumorii și (2) disecția ganglionilor inghinali superficiali și profunzi pentru a evalua difuziunea tumorii. La paciențele cu tumori mari sau cu boală metastatică evidentă cuprinzând ganglionii limfatici inghinali, se indică preoperator radiografie toracică combinată cu CT, PET sau RMN a abdomenului și pelvisului, pentru a se determina prezența sau absența bolii metastatice. Important de subliniat, că în ciuda utilizării frecvente a explorărilor imagistice pentru a ghida planul terapeutic, acestea nu sunt parte formală a stadializării cancerului vulvar.

Stadializarea FIGO a cancerului vulvar a fost revizuită în 2009 (Pecorelli, 2009). Sistemul actual, bazat pe numărul și morfologia ganglionilor inghinali pozitivi, indică mai bine prognosticul și interpretează diferențele de supraviețuire observate (van der Steen, 2010). Tabelul 31-2 și figura 31-4 descriu criteriile de stadializare FIGO 2009.

### PROGNOSTIC ȘI FACTORI DE PROGNOSTIC

Rata globală de supraviețuire a femeilor cu carcinom scuamos vulvar este relativ bună. Rate de supraviețuire la 5 ani de 75-95% sunt raportate în mod obișnuit pentru stadiul I și II al bolii. Așa cum se anticipează, rate de supraviețuire pentru

stadiile mai înalte sunt mai slabe și au fost raportate rate de 50% pentru stadiul III și 15% pentru stadiul IV. Numeroase studii au indicat importanța factorilor de prognostic pentru femeile cu cancer vulvar, incluzând stadiul FIGO al tumorii, mărimea leziunii, profundimea invaziei, morfologia și invazia ganglionilor limfatici, invazia spațiului vascular limfatic (ISVL) și marginile rezecției (tab. 31-3 și 31-4).

### Metastazele ganglionare limfatice

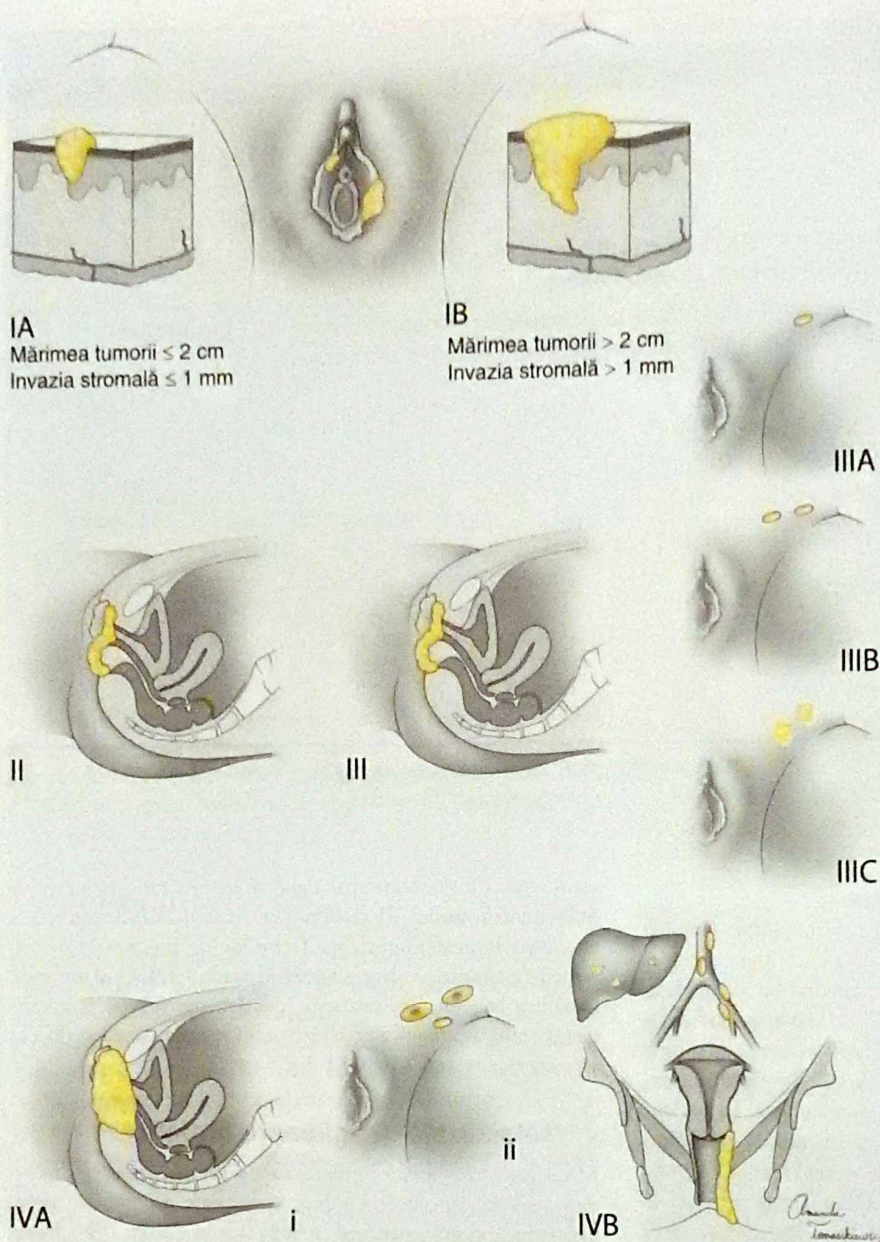
Metastazele ganglionare limfatice sunt și cel mai important factor de prognostic în cancerul vulvar, metastazele ganglionare inghinale reducând supraviețuirea cu 50% (Farias-Eisner, 1994; Figge,

**TABELUL 31-3.** Profundimea invaziei tumorale ca factor prognostic

| Profundimea invaziei (mm) | Ganglioni pozitivi (%) |
|---------------------------|------------------------|
| 1                         | 3                      |
| 2                         | 9                      |
| 3                         | 19                     |
| 4                         | 31                     |
| 5                         | 33                     |
| > 5                       | 48                     |

Prescurtat după Homesley, 1993, cu permisiune.





**FIGURA 31-4** Stadializarea FIGO (Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie) a cancerului vulvar invaziv.

**TABELUL 31-4.** Mărimea tumorii ca factor prognostic

| Diametrul tumorii (cm) | Supraviețuire la 5 ani (%) |
|------------------------|----------------------------|
| 0-1                    | 90                         |
| 1-2                    | 89                         |
| 2-3                    | 83                         |
| 3-4                    | 63                         |
| >4                     | 44                         |

Prescurtat după Stehman, 2006, cu permisiune.

1985). Statusul ganglionilor se determină prin rezecție chirurgicală și examinare anatomo-patologică. Factori predictivi independenți, care cresc riscul metastazelor ganglionare includ tumora mai mare, prezența invaziei spațiului vascular limfatic, vârsta mai avansată a pacientei și o mai mare profunzime a invaziei tumorale (Homesley, 1993; Stehman, 2006). Profunzimea invaziei tumorale se măsoară de la membrana bazală până la cel mai adânc punct de invazie, așa cum a fost definită de Societatea Internațională a Anatomopatologilor Ginecologi, Organizația Mondială a Sănătății și FIGO (fig. 31-5) (Creasman, 1995; Kalnicki, 1978; Scully, 1994).

Tumoriile cu o adâncime a invaziei mai mică de 1 mm au un risc mic sau nu au risc pentru metastaze ganglionare limfatice și o frecvență crescută a metastazelor ganglionare este asociată cu o adâncime mare a invaziei tumorale.

Printre pacientele care au metastaze ganglionare limfatice, există factori care determină în plus un prognostic mai rău. Aceștia cuprind un număr mare de ganglioni invadați, mărimea mare a metastazelor, invazie extracapsulară și ganglioni ulcerati sau fixați (Homesley, 1991; Orioni, 1992).

### Marginile exciziei chirurgicale

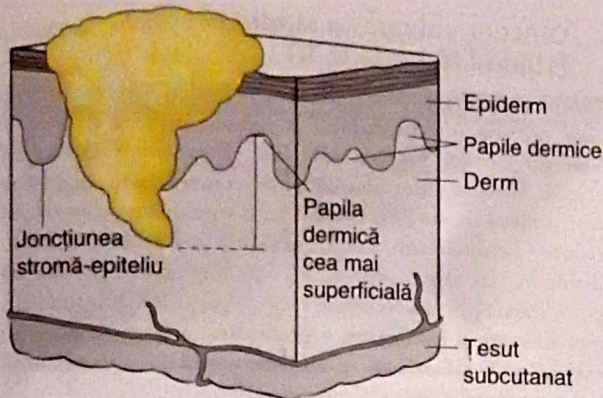
Riscul recurenței locale este în relație cu margini ale exciziei chirurgicale libere. Tradițional sunt

de dorit 1 până la 2 cm de margine a exciziei chirurgicale libere de tumoră. Două studii retrospective mari au demonstrat că o margine a exciziei chirurgicale libere ≥ 8 mm are ca rezultat un bun control local. În contrast, margini < 8 mm sunt asociate cu recurență locală în 23-48% din cazuri (Chan, 2007; Heaps, 1990). În consecință, atunci când leziunile sunt în apropiere de clitoris, anus, uretră sau vagin, o rezecție chirurgicală cu o margine de 1 cm liber de tumoră, poate fi utilizată pentru păstrarea anatomiei, aceasta fiind o rezecție optimă.

### Invazia spațiului vascular limfatic

Identificarea histologică a celulelor tumorale în vasele limfatice, numită invazie a spațiului vascular limfatic, este de asemenea





**FIGURA 31-5** Măsurarea histologică a cancerului vulvar invaziv. Adâncimea invaziei este măsurată de la jonctiunea dintre epitelu și stromă a celei mai superficiale papile dermice, până la cea mai mare adâncime a invaziei tumorale.

un factor de predicție a unei recurențe precoce a bolii (Preti, 2005). Invazia spațiului vascular limfatic este asociată cu o frecvență mai mare a metastazelor ganglionare limfatice și scade supraviețuirea globală la 5 ani (Hoskins, 2000).

## TRATAMENT

### Intervenții chirurgicale

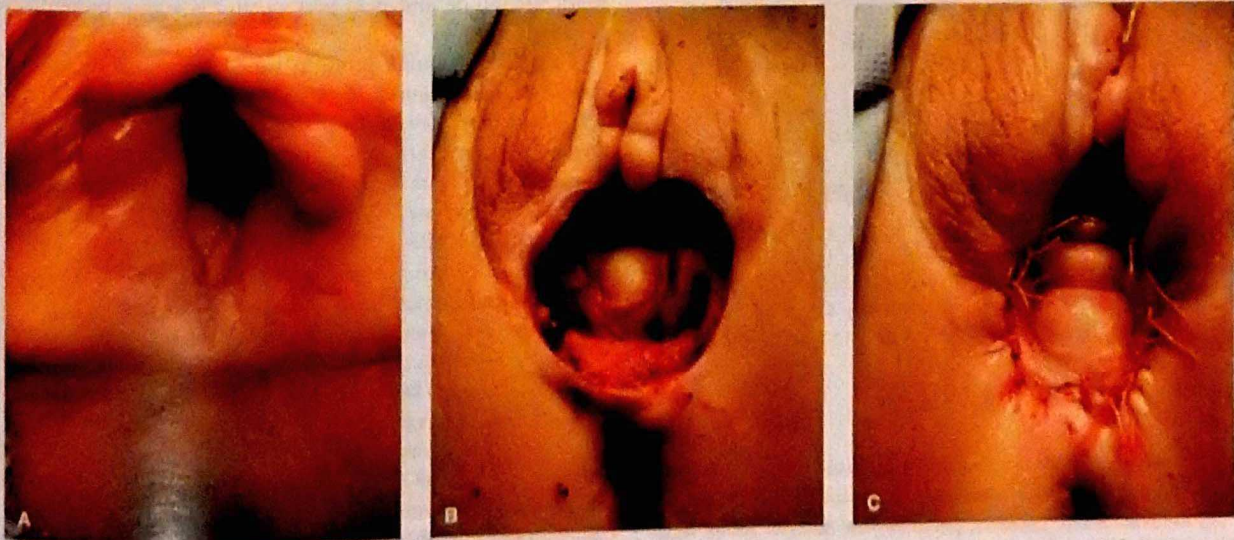
Intervențiile chirurgicale pentru neoplazia vulvară sunt excizia locală largă, vulvectomia parțială radicală și vulvectomia totală radicală. Excizia locală largă se poate utiliza pentru tumorile microinvazive ale vulvei. În cadrul *exciziei locale largi*, altfel denumită *vulvectomie parțială simplă*, se obțin margini ale exciziei chirurgicale de 1 până la 2 cm împrejurul tumorii. Se preferă margini cu profunzimea de 1 cm. Această margine profundă, corespunde fasciei perineale superficiale, fascia Colles (fig. 38-25, pag 941).

Excizia locală largă extinsă, numită *vulvectomie dermică* (secțiunea 44-26, pag. 1335) se referă numai la excizia pielii și țesutului subcutanat superficial. Această intervenție mutilantă se folosește rar, exceptând circumstanța unică a unei VIN 3 confluențe. Totuși, dacă se constată la examinarea anatomo-patologică finală focare de boală microinvazivă, această intervenție poate fi considerată ca tratament definitiv. În cazul *vulvectomiei parțiale radicale* (secțiunea 44-28, pag. 1340) se extirpă complet porțiunile vulvei care conțin tumora, în zona unde aceasta este localizată. Marginile cutanate sunt de 1-2 cm și excizia se extinde profund până la fascia perineală (fig. 31-6). În fine, în *vulvectomia totală radicală*, se obțin margini de 1-2cm împrejurul tumorii vulvare mari și disecția este completată în jos până la fascia perineală. Ocazional, este necesară reconstrucția defectului chirurgical cu lambou cutanat. Grefe de piele, lambouri prin alunecare sau lambouri rotaționale sunt opțiunile pentru închiderea defectelor vulvare, așa cum sunt descrise în secțiunea 44-30 (pag. 1346). Procedura triplă arătată în figura 31-7, incizia în bloc, denumită colocvial incizia în fluture, a fost practic abandonată. Ea are rate de supraviețuire echivalente cu vulvectomia totală radicală dar are o morbiditate semnificativ mai mare.

Limfadenectomia însoțește intervențiile ca vulvectomie radicală parțială sau totală. Deși, drenajul limfatic evită rareori ganglionii inghinali superficiali, disecția include de obicei excizia atât a ganglionilor superficiali inghinali, cât și a ganglionilor femurali profunzi, pentru a maximiza detectarea bolii metastatice (Gordinier, 2003).

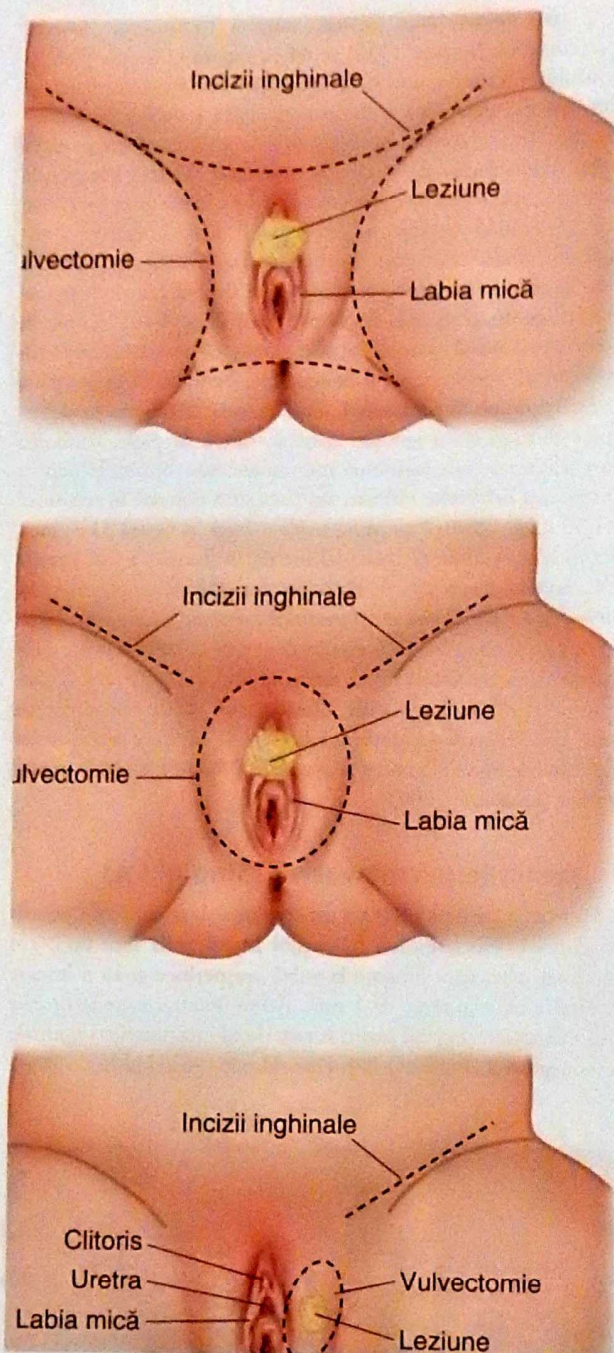
### Tumorile microinvazive (Stadiul I A)

Clasificarea stadială FIGO a cancerului vulvar cuprinde pentru stadiul I o subclasificare. În stadiul IA leziunile sunt de 2 cm sau mai mici, sunt limitate la vulvă sau perineu și au o invazie stromală nu mai mare de 1 mm. Aceste leziuni, numite *cancere microinvazive*, cuprind cazuri la care riscul metastazelor inghinale este neglijabil (Binder, 1990; Donaldson, 1981; Hacker, 1984).



**FIGURA 31-6** A. Cancer vulvar după radioterapie și pregătire pentru excizia chirurgicală. B. Vulvectomie radicală parțială. C. Închiderea chirurgicală finală. Fotografii datorate Dr. David Miller)





**FIGURA 31-7** Tipuri de vulvectomie utilizate în tratamentul cancerului vulvar. **A.** Vulvectomie radicală în bloc cu limfadenectomie inghino-femurală bilaterală. **B.** Vulvectomie radicală completă cu limfadenectomie inghino-femurală bilaterală. **C.** Vulvectomie radicală parțială cu limfadenectomie inghino-femurală ipsilaterală.

Femeile cu tumori microinvazive, stadiul IA sunt în general mai tinere și au o boală multifocală asociată cu HPV. Ca rezecție curativă, aceste paciente pot fi supuse exciziei locale largi. Limfadenectomia nu este indicată acestor paciente cu risc foarte scăzut de metastaze ganglionare limfatice.

## Cancere vulvare în stadiu precoce (stadiul IB până la II)

Cele mai multe paciente cu cancer vulvar în stadiu precoce necesită rezecție radicală a tumorii primare și evaluare limfoganglionară inghino-femurală. Tratamentul chirurgical este în favoarea unor abordări mai conservatoare, care oferă rate similare de curabilitate, dar cu o morbiditate chirurgicală redusă (Tantipalakorn, 2009). Leziunile măsurând  $\leq 2$  cm în diametru, dar care invadează  $> 1$  mm sunt stadiul IB. Acestea pot fi tratate prin vulvectomie radicală parțială. Obținând margini adecvate și menținând o profunzime adecvată a disecției, excizia locală radicală are ca rezultat o rată de recurență similară vulvectomiei radicale complexe.

Tradițional se practică o limfadenectomie inghino-femurală, care poate fi ipsilaterală sau bilaterală depinzând de localizarea leziunii vulvare. Cele mai multe leziuni vulvare ipsilaterale, definite ca leziuni localizate la 1 până 2 cm lateral de linia mediană, pot fi tratate cu o limfadenectomie inghino-femurală ipsilaterală (Gonzalez Bosquet, 2007). Leziunile mediane (la mai puțin de 1-2 cm lateral de linia mediană) impun o limfadenectomie inghino-femurală bilaterală.

Leziunile  $> 2$  cm (stadiul IB) sau cu extensie la structurile perineale inferioare (stadiul II) sunt tratate cel mai frecvent cu o excizie parțială radicală largă, care este o hemivulvectomie anterioară cu uretrectomie distală și limfadenectomie inghino-femurală bilaterală. Ocazional, este necesară o vulvectomie radicală completă, în funcție de localizarea tumorii. Experiența chirurgiei conservatoare sugerează o rată de recurență locală identică atâta timp cât s-au obținut margini chirurgicale de rezecție de 1-2 cm (Burke, 1995; Farias-Eisner, 1994; Tantipalakorn, 2009).

## Limfadenectomia inghino-femurală

Ganglionii inghinali superficiali sunt accesibili prin disecție sub ligamentul inghinal, de-a lungul fasciei lata, pentru a ajunge la fossa ovalis (secțiunea 44-29, pag. 1343). În timpul disecției, vena safenă poate fi cruțată în unele cazuri în scopul minimizării riscului de limfedem postoperator și a altor morbidități (Dardarian, 2006).

Ganglionii femurali profunzi sunt excizați din locația lor, medial de vena femurală. Pentru a ajunge la acești ganglioni, o modificare a tehnicii limfadenectomiei inghino femurale, păstrează fascia lata extrăgând ganglionii femurali profunzi prin fossa ovalis. Această tehnică modificată este asociată cu rate de recurență comparabile cu cele obținute prin limfadenectomie femurală clasică (Bell, 2000; Hacker, 1983). Ca un avantaj, complicațiile descrise în tabelul 31-5, ca dehiscența de perete, infecția și limfedemul sunt scăzute semnificativ.

Ocazional, o disecție clasică a ganglionilor inghino-femurali este necesară pentru a ajunge la ganglionii femurali profunzi. În aceste cazuri, fascia lata (fascia cribriformă) este excizată, ganglionii limfatici sunt extirpați și mușchiul sartorius poate fi transpoziționat peste vasele femurale. Această transpoziție poate, în cazul dehiscenței inciziei cutanate situate deasupra, reduce riscul eroziunii postoperatorii a vaselor femurale scheletizate, dar nu reduce morbiditatea generală postoperatorie a peretelui (Judson, 2004; Rouzier, 2003).



**TABELUL 31-5.** Complicațiile postoperatorii ale limfadenectomiei inghinofemorale

| Complicația          | Nr. cazuri | Procent reg. inghinale |
|----------------------|------------|------------------------|
| Limfedem             | 13         | 14,0                   |
| Limfocel             | 11         | 11,8                   |
| Infecție inghinală   | 7          | 7,5                    |
| Necroză inghinală    | 2          | 2,2                    |
| Dehiscentă inghinală | 7          | 7,5                    |

După Bell, 2000, cu permisiune.

### Biopsia ganglionului santinelă

Una dintre cele mai importante inovații în tratamentul cancerului vulvar a apărut când a fost recunoscut că disecția selectivă a unui ganglion solitar sau a unor ganglioni, numită *biopsia de ganglion santinelă*, poate reduce dramatic morbiditatea postoperatorie și poate aprecia cu acuratețe invazia ganglionară. Principiul de bază al acestei proceduri este acela că, primul ganglion limfatic care drenează locul tumorii, numit *ganglionul santinelă*, ar trebui să fie primul sediu al diseminării limfatice maligne. De aceea, un ganglion santinelă neafectat de boală, implică absența metastazelor ganglionare limfatice din întreg bazinul de drenaj limfatic. Curent, când se face biopsia ganglionului santinelă în cancerul vulvar sunt recomandate ambele tehnici, limfoscintigrafia și colorația cu isosulfan blue (Levenback, 2008).

Harta limfatică intraoperatorie se realizează prin injectarea intradermică de radionucleotid, la marginea tumorii primare, care este cea mai aproape de regiunea inghinală. Pentru tumorile pe linia mediană se injectează ambele margini ale tumorii. Cu un detector gama se identifică ganglionul santinelă subcutanat și se marchează locul pe piele. Apoi, este injectat colorantul isosulfan blue în aceeași localizare a tumorii primare (fig. 31-8), urmată de incizia cutanată inghinală după aproximativ 5 minute. Trasorul și colorantul sunt captate de ganglionul specific, care drenează locul tumorii. Ganglionul santinelă poate fi localizat cu conturul gama și/sau poate fi identificat

vizual datorită culorii sale albastre și poate fi astfel separat de alți ganglioni aparținând grupului regional.

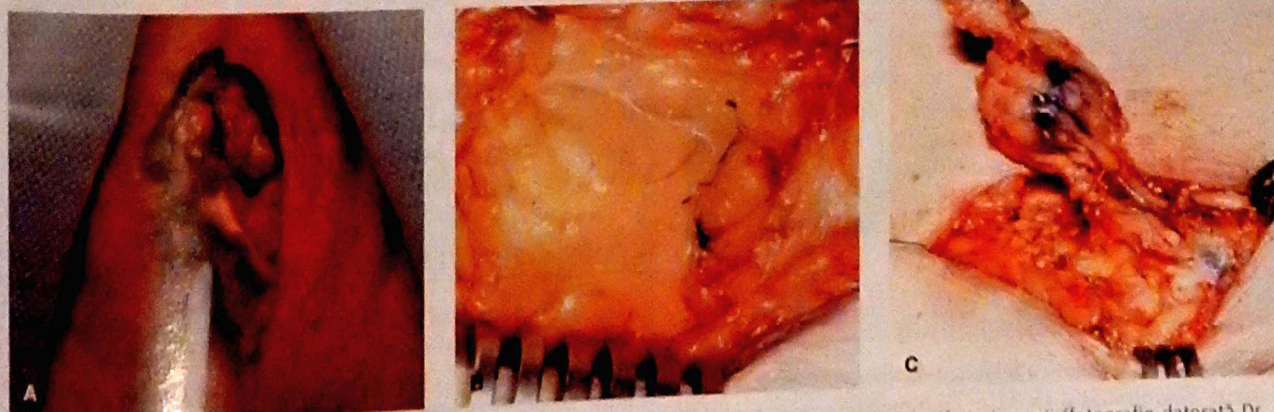
Mai multe studii au confirmat acuratețea biopsiei de ganglion santinelă în predicția metastazelor cancerului vulvar în ganglionii inghinali. În Studiul Internațional asupra ganglionilor santinelă în Cancerul vulvar GRONingen (GROINSS-V), studiu multicentric observațional asupra detectării ganglionului santinelă s-au utilizat trasorul radioactiv și colorantul albastru la pacientele cu cancer scuamos al vulvei, măsurând < 4 cm.

La 259 paciente cu boală vulvară unifocală și cu biopsie de ganglion santinelă negativă, s-au diagnosticat șase recurențe inghinale (2,3 %) și rata de supraviețuire la 3 ani a fost de 97%. În plus, cu privire la valoarea predictivă a biopsiei ganglionului santinelă, acest studiu a concluzionat că riscul de metastaze în alți ganglioni inghinali crește cu mărimea metastazei ganglionului santinelă. Prognosticul pacientelor cu metastază a ganglionului santinelă, măsurând > 2 mm a fost semnificativ mai sumbru decât al celor cu metastaze < 2 mm (Oonk 2010; Van der zee, 2008).

Grupul de Ginecologie Oncologică (GOG) a condus de asemenea un studiu multicentric pentru evaluarea beneficiului biopsiei ganglionului santinelă în cancerul vulvar (protocol # 173). Datele preliminare a 459 paciente evaluate cu leziuni de cel puțin 2 cm ca mărime și > 1mm profunzime a invaziei, au arătat o sensibilitate de > 90%, o valoare predictivă negativă de > 95% și rată de rezultate fals negative de 4,3%. Mai mult, combinația limfoscintigrafiei cu colorantul a fost superioară colorației singure (Levenback, 2009a). Din cauza rezultatelor promițătoare ale studiilor citate anterior, biopsia de ganglion santinelă pentru cancerul de vulvă este o alternativă rațională a limfadenectomiei inghinofemorale, atunci când este realizată de o echipă multidisciplinară pe paciente bine selecționate (Levenback, 2009b).

### Cancerul vulvar stadiul III

Prin definiție stadiul III al cancerului vulvar cuprinde tumorile cu ganglioni pozitivi. Pacientele cu tumoră vulvară rezecabilă care este metastazată în ganglionii inghinali beneficiază de iradiere pelviană și inghinală postoperatorie. Obișnuit, iradierea se începe la 3-4 săptămâni după operație, pentru a permite o cicatrizare adecvată a plăgii. Într-un trial prospectiv randomizat al Grupului de Ginecologie Oncologică (GOG) cuprinzând



**FIGURA 31-8** Evaluarea ganglionului santinelă. **A.** Colorant albastru și trasor au fost injectate la periferia tumorii (fotografie datorată Dr. John Schorge). **B.** Colorantul albastru a fost captat de ganglionul specific care drenează locul tumorii. **C.** Acest ganglion santinelă poate fi identificat vizual, separat de ceilalți ganglioni din grupul regional și extirpat pentru evaluare histopatologică



114 paciente, această strategie terapeutică s-a dovedit superioară limfadenectomiei pelvice extensive, în special în cazurile cu suspiciune clinică de ganglioni inghinali ulcerati sau fixati sau în cazurile cu doi sau mai mulți ganglioni inghinoferurali pozitivi (Homesley, 1986; Kunos, 2009).

Adăugarea unei chimioterapii bazate pe derivați de platină concomitent cu radioterapia a fost serios influențată de rezultatele încurajatoare obținute în tratamentul cancerului cervical și al carcinomului cu celule scuamoase ale canalului anal. Mai mult, extrapolarea eficienței aparente în faza a II-a a studiilor clinice a cancerelor vulvare mai avansate local, sugerează un rol terapeutic la pacientele cu metastaze ganglionare limfatice, aflate în perioada postoperatorie. Totuși, raritatea cancerului vulvar presupune realizarea unui studiu mai complex în acest sens.

### Cancerul vulvar stadiul IVA

Aceste cancere vulvare avansate local cuprind uretra superioară, vezica urinară, mucoasa rectală sau oasele pelviene, și pot fi sau nu asociate cu ganglioni limfatici inghinali pozitivi sau cu ganglioni limfatici ulcerati sau fixati. Ocazional, pacientele cu cancere vulvare stadiul IVA, pot fi tratate utilizând inițial operația radicală. Mult mai frecvent, mărimea și localizarea tumorii indică necesitatea unor forme de proceduri chirurgicale de exenterație, pentru a extirpa leziunea în totalitate și cu margini adecvate. De asemenea, cancerele vulvare avansate local, inoperabile pot fi tratate efectiv prin chimioradioterapie, pentru a reduce drastic rezecția chirurgicală necesară. Două studii de fază II conduse de Grupul de Ginecologie Oncologică (GOG) au demonstrat fezabilitatea acestei abordări.

În primul studiu (protocol #101), 73 paciente cu cancer scuamos vulvar stadiul III-IV clinic inoperabil au fost tratate folosind cure discontinue de cisplatin/5-fluorouracil și au primit o doză planificată de radiații de 4760 cGy (More, 1998). Al doilea studiu (protocol #205) a evaluat 58 de paciente comparabile cu primul lot tratate cu cisplatin administrat săptămânal și o doză totală de radiații de 5760 cGy (More, 2011). Acest ultim studiu a demonstrat o rată de răspuns mai mare (64 versus 48%) comparat cu studiul inițial. Este totuși neclar, care dintre regimurile chimioterapice sau doze de radiații crescute au fost mai benefice pentru rezultatul obținut.

În practica curentă, se administrează chimioradioterapie bazată pe cisplatin pacientelor care prezintă: (1) leziuni primare extensive care ar necesita exenterație pelvină sau (2) tumorilor inoperabile inițial. În cazurile în care pacienta nu are ganglioni inghinali fixati, limfadenectomia inghinoferurală inițială poate ajuta la determinarea necesității iradierii inghinale. Dacă rămâne boală reziduală după chimioradioterapie, atunci se indică rezecția chirurgicală locală. Pentru pacientele care au un răspuns aparent complet la chimioradioterapie indicația chirurgicală este neclară.

### Cancerul vulvar stadiul IVB

Tratamentul pacientelor cu metastaze la distanță trebuie individualizat. Se utilizează o abordare multimodală pentru a obține un rezultat paleativ.

## URMĂRIRE

După tratamentul primar complet, toate pacientele vor fi supuse unei minuțioase examinări medicale, care trebuie să cuprindă unei minuițioase examinări inghinale și examinare pelviană la fiecare 3 palparea ganglionilor inghinali și examinarea pelviană la fiecare 3 luni în primii 2-3 ani. Examinările de urmărire sunt apoi programate la fiecare 6 luni până la 5 ani. După aceea pacientele fără recidivă pot fi examinate anual. Se practică vulvoscopia și biopsii dacă există suprafețe suspecte determinate anamnestice sau la examinarea medicală. Se practică examinări radiologice și biopsii pentru diagnosticarea recidivei tumorale dacă există indicație.

## BOALA RECIDIVATĂ

Dacă o pacientă se prezintă cu o recidivă suspectată, trebuie efectuată o evaluare atentă pentru a stabili extensia bolii.

### Recidivele vulvare

Pentru cele mai multe recidive vulvare locale cea mai bună opțiune terapeutică este de obicei reexcizia chirurgicală. Pentru leziunile mici este indicată vulvectomia radicală parțială. Pentru recidivele mari, centrale invadând uretra, vaginul sau rectul, situate în aria zonei iradiate anterior, se indică exenterația pelvină totală cu lambou miocutanat. Pentru menținerea funcției sexuale, se poate completa cu reconstrucția vaginului așa cum este descrisă în secțiunea 44-10 (pag. 1292), efectuată în timpul intervenției sau după un scurt interval postoperator.

Pentru paciente care nu sunt candidate pentru intervenția chirurgicală se poate utiliza radioterapia externă asociată cu brahiterapie interstițială. Totuși, în cazurile cu radioterapie anterioară, această indicație terapeutică nu este întotdeauna posibilă și o terapie suportivă poate fi mai indicată.

### Recidive la distanță

Recidivele ganglionare limfatice inghinale au un prognostic infaust și sunt virtual întotdeauna asociate cu boală fatală. Puține din aceste paciente mai sunt în viață la sfârșitul primului an după acest diagnostic.

Chimioterapia paleativă poate fi indicată pacientelor cu metastaze pelvice sau la distanță. Totuși, există puține date care să indice că, chimioterapia reprezintă o terapie paleativă eficientă. Numai doxorubicina și bleomicina par să aibă eficacitate ca singuri agenți terapeutici. Chimioterapia combinată bazată pe derivați de platină a demonstrat de asemenea că are o acțiune foarte modestă în cancerele recidivate vulvare (Cunningham, 1007; Moore, 1998).

## CONDUITA ÎN TIMPUL SARCINII

Cancerul scuamos al vulvei diagnosticat și tratat chirurgical în timpul sarcinii este rar și a fost raportată o incidență de 1 la 20.000 de nașteri (DiSaia, 1997). Cu toate acestea, toate leziunile suspecte trebuie examinate și biopsiate, chiar în timpul sarcinii, pentru a preveni un diagnostic tardiv.

Vulvectomia radicală completă sau parțială și limfadenectomie inghinoferurală pot fi efectuate după primul trimestru, dacă



sunt indicate. În timpul trimestrului III, creșterea marcată a vascularizației poate crește morbiditatea post chirurgicală. În general, când diagnosticul este pus în ultima perioadă a trimestrului III, leziunile pot fi extirpate prin excizie locală largă, iar intervenția chirurgicală definitivă amânată până după naștere. Intervenția chirurgicală definitivă trebuie începută cât de curând consideră medicul curant, interval de timp, care în cele mai multe cazuri este de 2-3 săptămâni.

Modul de naștere după operație este la discreția obstetricianului și este influențat major de starea postoperatorie a vulvei. În cazurile de stenoză vaginală, de fibroză semnificativă sau de invazie tumorală se recomandă nașterea prin operație cezariană.

## MELANOMUL

Melanomul vulvar este cea de a doua cea mai frecventă afecțiune malignă localizată vulvar și reprezintă 8-10% dintre toate afecțiunile maligne ale vulvei. Melanomul vulvar este o boală a vârstnicei și are incidența cea mai mare în decadele 5-8 de viață (Piura, 1992; Podratz, 1983). Apare mai frecvent printre femeile de rasă albă decât printre femeile asiatice, de rasă neagră sau alte rase cu pigmentație accentuată (Evans, 1994; Franklin, 1991; Piura, 1992;).

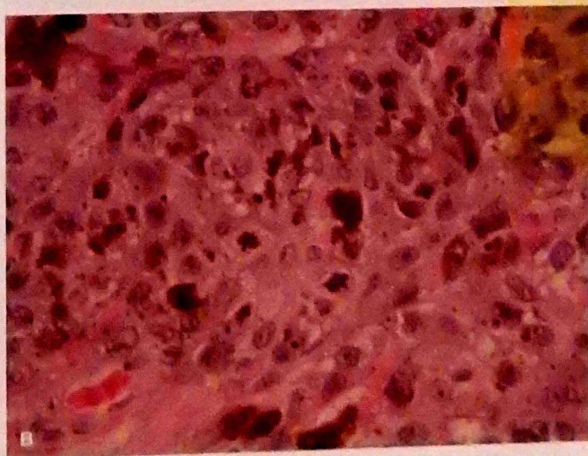
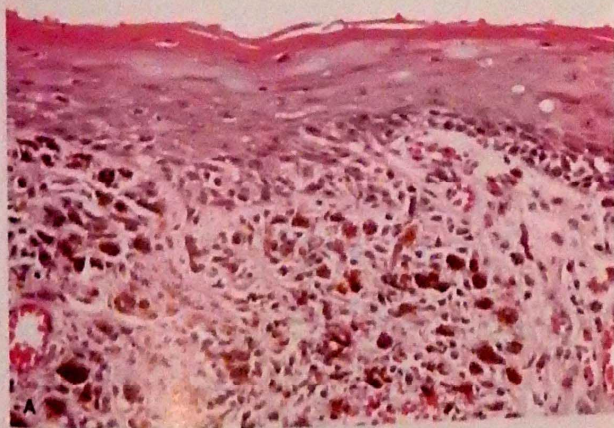
Melanomul vulvar malign apare cel mai frecvent la nivelul labiei mici, labiei mari sau clitorisului (fig. 31-9 și 31-10) (Moore, 1998; Piura, 1992; Woolcott, 1988). Similar, variate leziuni pigmentare benigne ca lentigo simplex, melanoza vulvară, acanthosis nigricans, keratoza seboreică și nevi displazici intradermali, joncționali sau compuși se găsesc de asemenea în aceste arii. (capitolul 4, pagina 120). În plus, neoplazia vulvară pigmentară poate include VIN, carcinomul scuamos vulvar sau boala Pager. De aceea, biopsia este obligatorie și studiul imunohistochimic sau microscopia electronică pot ajuta la clarificarea diagnosticului. Sunt descrise trei subtipuri histologice ale melanomului vulvar: melanomul superficial (SS), melanomul nodular (NM) și melanomul lenticular (AL).



**FIGURA 31-9** Fotografia unui melanom vulvar (Fotografie datorată Dr. Deba Richardson).

Melanomul a fost stadializat în mai multe sisteme de microstadializare, cuprinzând sistemele Chung, Clark și Breslow (tab. 31-6). Sistemul Clark de stadializare a melanoamelor cutanate se bazează pe profunzimea invaziei. Fiind de acord că profunzimea invaziei este importantă, Breslow a publicat o listă alternativă de factori prognostici, dar a adăugat ca cele mai semnificative măsuri ale tumorii sunt mărimea tumorii și grosimea ei. Toate aceste trei sisteme s-au dovedit că au o bună corelație prognostică la paciențele cu melanoame cutanate.

Nu există date prospective din studii clinice randomizate care să evalueze extensia marginilor negative la paciențele cu melanom vulvar și tehnicile chirurgicale nu par să modifice prognosticul (Verschraegen, 2001). Se recomandă acestor paciențe o vulvectomie radicală parțială cu margini de 1-2 cm (Irvin, 2001).



**FIGURA 31-10** Microfotografii ale melanomului vulvar. **A.** Mărire optică medie. Celule hiper cromatice, atipice de melanom sunt identificate în porțiunea bazală a suprafeței epitelului. Celulele melanice conținând pigment melanic intracitoplasmatic invadează stroma subepitelială pe o porțiune largă. **B.** Mărire optică mare. Celulele maligne melanice în acest caz au ocazional nucleoli mari, pigment melanic abundent intracitoplasmatic și mitoze frecvente incluzând și mitoze anormale. (Fotografie datorată Dr. Kelley Carrick)



**TABELUL 31-6.** Microstadializarea melanomului vulvar

|     | Nivelurile Clark        | Chung și al                  | Breslow      |
|-----|-------------------------|------------------------------|--------------|
| I   | intraepitelial          | intraepitelial               | < 0,76 mm    |
| II  | în papilele dermice     | ≤ 1 mm de stratul granular   | 0,76-1,50 mm |
| III | umple papilele dermice  | 1,1-2 mm de stratul granular | 1,51-2,25 mm |
| IV  | în dermul reticular     | > 2 mm de stratul granular   | 2,26-3,0 mm  |
| V   | în grăsimea subcutanată | în grăsimea subcutanată      | > 3 mm       |

După Hacker, 2005, cu permisiune.

Prezența și numărul metastazelor ganglionare sunt factorul predictiv major al prognosticului. Incidența metastazelor oculte ale ganglionilor inghinali este de sub 5% pentru melanoamele subțiri măsurând < 1 mm și mai mare de 70% pentru leziunile > 4 mm (Hoskins, 2000). Decizia de a efectua limfadenectomie inghino-femurală sau biopsie de ganglion sentinela trebuie pusă în balanță cu morbiditatea potențială a procedurii față de rezultatele limitate ale terapiei adjuvante în boala metastatică. Practica noastră curentă este de a efectua, bazați pe grosimea leziunii, o limfadenectomie inghino-femurală adecvată în timpul unei vulvectomii radicale parțiale.

La unele paciente cu melanom cutanat interesând alte suprafețe ale corpului, studiile au sugerat că terapia adjuvantă are beneficii în prevenirea recurențelor. În mod special, doze mari de alfa interferon s-a arătat că pot crește atât progresia liberă de leziune, cât și rata generală de supraviețuire (Lens, 2002). Totuși, având în vedere numărul mic de paciente cu melanom vulvar, studiile nu au evaluat încă beneficiul acestei terapii adjuvante la aceste femei. Mai mult, tolerabilitatea terapiei cu interferon a fost o barieră pentru acceptarea ei de către pacientă.

În general, melanoamele vulvare au un prognostic înfaust și prezintă tendința de a recidiva local și de a dezvolta metastaze la distanță prin diseminare hematogenă. Morțile prin melanom vulvar sunt cel mai frecvent rezultatul efectelor bolii metastatice, cel mai frecvent interesând plămânii, ficatul și creierul. În Supravegherea Epidemiologică și a Rezultatelor Finale (SEER), bază de date a studiului a 644 de paciente, rata de supraviețuire specifică bolii la 5 ani, pentru boala localizată, regională și metastatică la distanță a fost de 75, 39 și respectiv 22% (Sugiyama, 2007).

### CARCINOMUL BAZOCELULAR

Carcinomul bazocelular (CBC) al vulvei reprezintă sub 2% dintre cancerele vulvare și este mai frecvent întâlnit la femeia vârstnică (DiSaia, 1997). Leziunile apar tipic pe labia mare. Pe vulvă carcinomul bazocelular este caracterizat de pigmentație slabă, prurit și o aparență clinică mimând deseori alte patologii dermatologice ca eczema, psoriazis sau intertrigo. Ca rezultat, diagnosticul corect este frecvent tardiv și în pacientele urmează tratamente pentru alte boli inflamatorii sau infecțioase prezumtive.

Cu toate că radiția ultravioletă se consideră ca fiind factorul de risc primar pentru carcinomul bazocelular pe ariile cutanate expuse la soare, dezvoltarea lui în arii protejate de lumina solară ridică posibilitatea altor agenți etiologici, încă nedefiniți. Literatura sugerează că trauma locală și vârsta avansată pot contribui la dezvoltarea carcinomului bazocelular în aceste zone (LeSueur 2003; Wetmuth, 197).

Carcinomul bazocelular al vulvei trebuie extirpat prin excizie largă locală utilizând margini chirurgicale de minimum 1 cm. Trebuie obținută o profunzime a marginilor de 1 cm. Invazia ganglionară sau diseminarea la distanță sunt rare. Totuși, pot apare recidive locale, în special în cazurile în care tumora a fost extirpată cu margini de rezecție suboptimale.

### SARCOMUL VULVAR

Sarcomul vulvar este rar, leiomiiosarcomul, histiocitomul fibros malign, sarcomul epitelioid și tumora rabdoidă malignă fiind cele mai frecvent întâlnite tipuri histopatologice. Tumorile se dezvoltă tipic ca formațiuni izolate pe labia mare, clitoris sau



**FIGURA 31-11** Sarcom epitelioid vulvar.



glanda Bartholin (fig. 31-11). Spre deosebire de carcinomul scuamos vulvar, vârstele la care pot fi afectate femeile sunt semnificativ mai largi și variază între tipurile histologice. Nu există serii mari care să se refere la tratamentul sarcomului vulvar. Tratamentul recomandat pentru cele mai frecvente tipuri este intervenția chirurgicală primară, urmată de radioterapie adjuvantă sau chimioterapie, sau ambele asociate.

### CARCINOMUL DE GLANDĂ BARTHOLIN

Tumori maligne primare care apar la nivelul glandei Bartholin pot fi adenocarcinoame, carcinoame cu celule scuamoase sau carcinoame cu celule de tranziție. Incidența carcinoamelor glandei Bartholin atinge un maxim la femeile la mijlocul decădei a șasea. Aceste glande sunt în mod normal înconjurate de țesuturi moi, distensibile, și tumorile pot atinge dimensiuni considerabile înainte să se manifeste simptomatologia. Prima manifestare este de obicei dispareunia. Mărirea de volum a glandei Bartholin la femeia mai în vârstă de 40 ani și chistele și abcesele recidivante necesită biopsie sau extirpare (secțiunea 41-20, pag. 1066). Similar, toate formațiunile solide necesită aspirație cu ac fin sau biopsie, pentru stabilirea unui diagnostic definitiv.

Carcinoamelor glandei Bartholin tind să disemineze spre fosa ischio-rectală și au predilecție pentru diseminarea către ganglionii limfatici inghinali și pelvieni. Terapia cuprinde vulvectomie parțială radicală cu limfadenectomie inghinofemurală. Decizia efectuării disecției inghinale ipsilaterale sau bilaterale urmează aceleași criterii ca la cancerul vulvar cu celule scuamoase. Chimioradioterapia postoperatorie s-a demonstrat că reduce probabilitatea recurenței locale în oricare stadiu tumoral. Dacă leziunea inițială vine în contact cu rectul sau sfincterul anal, se poate utiliza chimioradioterapia preoperatorie pentru a se evita intervenția chirurgicală extensivă.

### BOALA PAGET VULVARĂ

Boala Paget extramamară reprezintă un grup heterogen de neoplazii intraepiteliale și atunci când este prezentă la nivelul vulvei apare ca o zonă eczematoidă, roșie, umedă (fig. 31-12). Aceasta este deseori localizată pe labia mare, corpul perineal sau aria clitoridiană. Această boală se dezvoltă tipic la femeia vârstnică albă și reprezintă aproximativ 2% dintre tumorile vulvare. Boala Paget vulvară este însoțită de un adenocarcinom invaziv în 10-20% dintre cazuri (Hoskins, 2000). În plus, 20-30% dintre paciente vor avea sau vor dezvolta mai târziu un adenocarcinom în altă locație non vulvară.

O clasificare histologică propusă de Williamson și Brown cuprinde: (1) boala Paget primitivă vulvară cutanată (2) boala Paget ca extensie a carcinomului cu celule de tranziție vezical sau al uretrei și (3) boala Paget ca extensie a unui cancer primar de vecinătate, ca de exemplu cancer vulvar, anale sau rectale. Diferențierea histologică a bolii Paget este importantă pentru că diagnosticul specific influențează semnificativ alegerea tratamentului.

Boala Paget cutanată primară are o evoluție lentă. Zonele afectate de boală trebuie rezecate prin excizie locală largă. Margini pozitive ale rezecției apar frecvent și recidiva bolii este obișnuit indiferentă statusului chirurgical al marginilor rezecției (Black, 2007). Dacă este suspectată boala invazivă este justificată vulvectomie radicală parțială prin extinderea profunzimii marginilor până la membrana perineală. Recidiva bolii Paget este obișnuită și este prudentă o supraveghere de durată, în timp deseori este necesară o excizie chirurgicală repetată. Mai mult, screeningul și supravegherea tumorilor cu localizare non ginecologică trebuie luate în considerare, incluzând evaluarea sânilor, a tractului gastro-intestinal și genito-urinar. O prezentare detaliată a bolii Paget a sânilor este prezentată în capitolul 12 (pag. 345).



**FIGURA 31-12** Boala Paget vulvară. **A.** Boala Paget vulvară afectând labile bilaterale, perineul, perianal și o formațiune solidă perianal dreapta. (Fotografie datorată Dr. Claudia Werner). **B.** Microfotografie a bolii Paget cutanate primare. Aceasta este caracterizată microscopic de prezența de celule atipice relativ mari, cu nucleoli proeminenți și citoplasmă fină abundentă (săgeată). Aceste celule sunt dispuse singure sau în grupuri la nivele diferite în epiteliu. Celulele neoplazice sunt cel mai frecvent limitate la epiteliu și vor fi clasificate în aceste situații ca adenocarcinom in situ. (Fotografie datorată Dr. Kelley Carrick)





**FIGURA 31-13** Tumoră solidă vulvară, biopsia a relevat un cancer endometrial metastatic al clitorisului. (Fotografie datorată Dr. William Griffith)

### CANCERUL METASTATIC AL VULVEI

Tumorile metastatice reprezintă aproximativ 8% dintre toate tumorile vulvare. Tumorile pot fi extinse de la cancere primare de vezică urinară, uretră, vagin sau rect. Cancerele la distanță le pot include pe cele de sân, rinichi, plămân, stomac și coriocarcinomul post gestațional (fig. 31-13) (Wilkinson, 2011).

### REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Bell JG, Lea JS, Reid GC: Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 77:314, 2000
- Binder SW, Huang I, Fu YS, et al: Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 37:9, 1990
- Black D, Tornos C, Soslow RA, et al: The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 104:547, 2007
- Bodelon C, Madeleine MM, Voigt LF, et al: Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? *Cancer Causes Control* 20:1779, 2009
- Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al: Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 75:859, 1990
- Burke TW, Levenback C, Coleman RL, et al: Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 57:215, 1995
- Canavan TP, Cohen D: Vulvar cancer. *Am Fam Physician* 66(7):1269, 2002
- Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al: Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 104:636, 2007
- Creasman WT: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 58:157, 1995
- Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, et al: Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 66:258, 1997
- Dardarian TS, Gray JT, Morgan MA, et al: Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 101(1):140, 2006
- DiSaia PJ, Creasman WT (eds): Invasive cancer of the vulva. In *Clinical Gynecologic Oncology*, 5th ed. St. Louis, MO, Mosby-Year Book, 1997, pp 202, 229
- Donaldson ES, Powell DE, Hanson MB, et al: Prognostic parameters in invasive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 11:184, 1981
- Elir L, Voruganti S, Simunovic M: Invasive vulvar cancer in a woman with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 98:151, 2005
- Evans RA: Review and current perspectives of cutaneous malignant melanoma. *J Am Coll Surg* 179:764, 1994
- Farias-Eisner R, Carisano FD, Grouse D, et al: Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>) disease. *Gynecol Oncol* 53:55, 1994
- Figge DC, Tamimi HK, Greer BE: Lymphatic spread in carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 152:387, 1985
- Franklin EW III, Weiser EB: Surgery for vulvar cancer. *Surg Clin North Am* 71:911, 1991
- Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ: Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 92:1500, 2000
- Gonzalez Bosquet J, Magrina JE, Magtibay PM, et al: Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 105:742, 2007
- Gordinier ME, Malpica A, Burke TW, et al: Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 90:625, 2003
- Hacker NF: Vulvar cancer. In Berek JS, Hacker NF (eds): *Practical Gynecologic Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p 471
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al: Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 63:155, 1984
- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al: Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 61:408, 1983
- Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al: Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 38(3):309, 1990
- Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, et al: Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet Gynecol* 90:748, 1997
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al: Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 164(4):997, 1991
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al: Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 49:279, 1993
- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al: Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 68:733, 1986
- Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): Vulva. In *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p 665
- Irvin WP Jr, Legallo RL, Stoler MH, et al: Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol* 83:457, 2001
- Jones RW, Rowan DM, Stewart AW: Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 106:1319, 2005
- Judson PL, Jonson AL, Paley PJ, et al: A prospective, randomized study analyzing Sartorius transposition following inguinal-femoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 95:226, 2004
- Kalnicky S, Zide A, Maleki N, et al: Transmission block to simplify combined pelvic and inguinal radiation therapy. *Radiology* 164:578, 1987
- Kirschner CV, Yordan EL, De Geest K, et al: Smoking, obesity, and survival in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 56:79, 1995
- Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al: Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114:537, 2009
- Lens MB, Dawes M: Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 20(7):1818, 2002
- LeSueur BW, DiCaudo DJ, Connolly SM: Axillary basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 29:1105, 2003
- Levenback C: Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 111(2 Suppl):S42, 2008
- Levenback C, Morris M, Burke TW, et al: Groin dissection practices among gynecologic oncologists treating early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 62(1):73, 1996
- Levenback CF, Tian C, Coleman RL, et al: Sentinel node (SN) biopsy in patients with vulvar cancer: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Abstract No. 5505. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 2009a
- Levenback CF, van der Zee AGJ, Lukas R, et al: Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers. Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol* 114:151, 2009b
- Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, et al: Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1516, 1997