

## ORIGINALES

# Radioquimioterapia en el tratamiento del carcinoma localmente avanzado o recurrente de vulva

J. Díez, F. Casquero\*, J. Moreno, E. Urquijo, A. Rementería, S. Luján y F. Rodríguez-Escudero

Servicio de Oncología Ginecológica. Departamento de Obstetricia y Ginecología. \* Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de Cruces. Bilbao. España.

## SUMMARY

We treated 3 patients with locally advanced vulvar carcinoma and 6 more with vulvar or inguinal recurrences with chemoradiation. Mitomycin-C and 5-Fluorouracil were used for chemotherapy, and radiotherapy achieved 60Gy or more. All the patients with advanced carcinoma made a complete clinical recovery, and were still alive and disease free at the last follow-up. Of the patients with recurrent disease, 2 (33.3%) made a complete clinical recovery, 2 (33.3%) made a partial recovery and underwent salvage surgery, and 2 (33.3%) did not improve. Of this group 66.6% were alive and disease free. Chemoradiation is an excellent method of treatment for locally advanced vulvar carcinoma, avoiding radical surgery. It is also effective in the management of tumour recurrence.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer vulvar es un tumor raro, que representa solamente el 3-5% de las neoplasias ginecológicas. Aunque clásicamente se creía asociado a infecciones como la sífilis, el granuloma inguinal o el linfogranuloma venéreo, el agente causal es el virus del papiloma humano (VPH)<sup>1</sup>. El tratamiento estándar es quirúrgico, y se basa en la vulvectomy radical (modificada o no), con excelentes cifras de supervivencia y control local de la enfermedad en estadios I y II. Sin embargo, este tipo de cirugía está asociado con morbilidad quirúrgica y a secuelas físicas y psicológicas, como linfedema de extremidades inferiores, linfocelos, incontinencia de orina de esfuerzo, cistocele, rectocele, pérdida de la satisfacción sexual y alteración de la imagen corporal<sup>2</sup>.

—  
Aceptado para su publicación el 14 de marzo de 2002.

Recientemente, el tratamiento del cáncer vulvar se ha hecho más individualizado. Para lesiones tempranas (estadio I), puede plantearse una resección amplia del tumor o una hemivulvectomy asociada a linfadenectomy inguinal uni o bilateral, con resultados superponibles a los de la cirugía radical<sup>3</sup>.

Cuando la enfermedad afecta al ano, el recto, la vejiga o la uretra, la vulvectomy radical es insuficiente. La única cirugía curativa sería asociar a dicha vulvectomy una exenteración anterior, posterior o total<sup>4</sup>. Las cifras de supervivencia varían desde un 12 a un 70%, y están en función de la selección de las pacientes<sup>5,6</sup>.

Los buenos resultados publicados por Nigro et al en 1983 en el tratamiento del carcinoma escamoso del ano<sup>7</sup> mediante radioquimioterapia animaron a muchos investigadores a utilizarlo en el carcinoma localmente avanzado o recurrente de vulva. Nigro et al utilizaron mitomicina C y 5-fluorouracilo (5-FU) como radiosensibilizadores asociados a radioterapia externa. El 55% de las pacientes alcanzó una respuesta clínica completa. De éstos, el 58% obtuvo respuesta completa patológica. Además, se preservaba el órgano y su función.

Presentamos en este trabajo nuestros resultados en la radioquimioterapia del cáncer de vulva, haciendo hincapié en los posibles efectos secundarios del tratamiento y en su capacidad para controlar localmente la enfermedad y aumentar la supervivencia de las pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1998 y enero de 2002 se trata a 9 pacientes con carcinomas de vulva localmente avanzados o recurrentes mediante radioquimioterapia. La edad de las pacientes oscila entre 63 y 77 años, y la edad media es de 67,3 años. Todas ellas tenían una biopsia vulvar compatible con carcinoma epidermo-

TABLA I. Características de las pacientes y resultados

PACIENTE	EDAD (AÑOS)	ESTADIFICACIÓN TNM	GRADO TUMOR	ESTADIO AVANZADO	RECURRENCIA	DOSIS RTP (Gy)	RESPUESTA	SEGUIMIENTO (MESES)	ESTADO
1	73	T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	G2	Sí		65	RC	4	NEE
2	73	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	G1	Sí		67	RC	3	NEE
3	77	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	G1	Sí		67,5	RC	9	NEE
4	65	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	G1		Inguinal	66	RC	1	NEE
5	63	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	G2		Vulvar	60	RC	1	NEE
6	73	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	G1		Vulvar	60	NR	5	Fallecida
7	54	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	G1		Vulvar e inguinal	60	NR	10	Fallecida
8	65	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	G1		Inguinal	60	RP*	40	NEE
9	63	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	G1		Inguinal	70	RP*	3	NEE

RTP: radioterapia; NEE: no evidencia de enfermedad; VCE: viva con enfermedad; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; NR: no respuesta.

\*Consiguieron remisión completa tras cirugía de rescate.

de. En 3 pacientes la indicación del tratamiento fue el estadio avanzado (estadio III), mientras que en el resto lo fue la recurrencia vulvar o inguinal. En estas pacientes con recurrencia, el tratamiento primario fue la vulvectomía radical modificada en todas ellas, menos en una paciente (número 4) (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) a la que se practicó extirpación amplia del tumor con linfadenectomía inguinal bilateral. Las características clínicas de las pacientes, el tratamiento realizado y el seguimiento posterior se reflejan en la tabla I.

### Quimioterapia

Ésta consistió en 2-3 ciclos de mitomicina C administrada el día 1 (15 mg/m<sup>2</sup>) concurrente con 5-FU en infusión continua intravenosa de 24 h los días 1 al 4 (1.000 mg/m<sup>2</sup>/día) repetida cada 28 días. Todas las pacientes permanecieron ingresadas los 4 días del tratamiento.

### Radioterapia

El tratamiento radioterápico comenzó el primer día de la quimioterapia. Se realizó tras planificación mediante tomografía computarizada (TC) helicoidal, con adquisición de imágenes cada centímetro y dosimetría en tres dimensiones. En una primera fase se usaron campos anteroposterior y posteroanterior conformados, con fotones de 6 y 18 Mv, incluyendo vulva, vagina y cadenas ganglionares inguinales e ilíacas, administrándose una dosis de 45 Gy, con fracciones diarias de 1,8 Gy calculadas al isocentro. El tratamiento se completó en una segunda fase para sobreimprimir el tumor primario y las adenopatías inguinales con campos reducidos con fotones de 6 Mv y/o electrones de energía apropiada para incluir el vo-

lumen tumoral residual en la isodosis del 85%, administrándose una dosis de 20 Gy en 2 semanas, con fracciones diarias de 2 Gy.

### Evaluación de la respuesta y seguimiento

La respuesta clínica al tratamiento se evaluó a los 15-30 días tras la finalización. Todas las pacientes fueron revisadas por alguno de los dos autores principales de este trabajo e igualmente se encargaron del seguimiento.

### RESULTADOS

La radioquimioterapia resultó ser un tratamiento bien tolerado por las pacientes. Debido a la quimioterapia, prácticamente todas las pacientes manifestaron tener náuseas, y solamente una presentó vómitos. La radioterapia produjo diarrea moderada en todas las mujeres además de eritema seco y húmedo en las regiones vulvar e inguinal, que requirió interrumpir el tratamiento durante 10-15 días en la mayoría de las pacientes entre la primera y la segunda fase, hasta lograr la resolución del eritema húmedo por reepitelización. No hubo complicaciones más graves salvo un caso de trombosis venosa profunda en la vena femoral que se resolvió con el tratamiento heparinizante. A escala hematológica, 5 pacientes (55,5%) precisaron eritropoyetina (10.000 U/subcutáneas, 3 días a la semana) al presentar hemoglobinas inferiores a 12 g/dl en relación con el tratamiento radioquimioterápico, mostrando una buena respuesta sintomática con desaparición de la astenia y elevación de las cifras de hemoglobina.

Las 3 pacientes en las que se indicó radioquimioterapia por estadio III consiguieron una remisión completa,

TABLA II. Radioquimioterapia en el tratamiento del carcinoma de vulva

AUTORES (REFERENCIA)	AÑO	NÚMERO PACIENTES	QUIMIOTERAPIA	DOSIS RTP (Gy)	PORCENTAJE VIVAS SIN ENFERMEDAD	SEGUIMIENTO (MESES)
Eifel et al <sup>12</sup>	1995	12	5-FU y cisplatino	40-50	50	17-30
Wahlen et al <sup>13</sup>	1995	19	5-FU y mitomicina	40-50	78,9	3-72
Lupi et al <sup>14</sup>	1995	31	5-FU y mitomicina	24	55	22-73
Landoni et al <sup>15</sup>	1996	58	5-FU y mitomicina	54	49	4-48
Cunningham et al <sup>16</sup>	1997	14	5-FU y cisplatino	50-65	29	7-81
Moore et al <sup>17</sup>	1998	71	5-FU y cisplatino	48	67	45
Han et al <sup>4</sup>	2000	10	5-FU y mitomicina o 5-FU y cisplatino	40-62	54	7-120
Akl et al <sup>2</sup>	2000	12	5-FU y mitomicina	30-36	43	8-125

y están actualmente vivas y sin enfermedad (seguimiento de 3, 4, y 9 meses) (tabla I). Por otra parte, de las 6 pacientes con recidiva, 2 obtuvieron una respuesta completa al tratamiento (33,3%), otras dos consiguieron una respuesta parcial y están en remisión completa mediante cirugía de rescate, y dos no obtuvieron respuesta y fallecieron a causa de la enfermedad. El período de seguimiento osciló entre uno y 40 meses.

## DISCUSIÓN

Fueron los primeros trabajos de Nigro et al en 1983<sup>7</sup> con el tratamiento del carcinoma de canal anal mediante radioquimioterapia, con tasas de respuestas completas del 57%, los que llamaron la atención sobre la eficacia de esta modalidad de tratamiento en los carcinomas escamosos, avanzados o no. Sus excelentes resultados fueron confirmados por otros autores<sup>8-10</sup>, por lo que en 1986 Levin et al<sup>11</sup> aplicaron el concepto a los carcinomas avanzados de vulva. Ellos trataron a 5 pacientes con 5-FU y mitomicina C añadido a radioterapia concurrente. La radiación consistió en 18-20 Gy a la pelvis, con dosis de 2 o 2,5 Gy/día. Salvo una paciente que murió un mes después del tratamiento por causas desconocidas, a todas las demás se les practicó una vulvectomy simple o radical. Todas ellas estaban en remisión completa en el momento de cerrar el estudio, aunque el período de seguimiento no fue largo (1,4,14 y 25 meses).

La experiencia en radioquimioterapia de otros autores se resume en la tabla II<sup>2,4,12-17</sup>. Todos ellos usan como fármaco radiosensibilizador el 5-FU, asociado a mitomicina C o cisplatino. No está claro qué combinación es mejor de las dos. La tasa de respuestas es alta en todas las series y está alrededor del 90%<sup>2,12,16</sup>; la tasa de respuestas completas clínicas es del 48-64%<sup>13,16,17</sup>.

En nuestra serie, la tasa de respuestas completas cuando se usa la radioquimioterapia como tratamiento

primario en estadios avanzados es del 100% (tres de tres), aunque el número de casos y el tiempo de seguimiento son escasos. Estos excelentes resultados nos animaron a aplicar esta modalidad de tratamiento en el caso de los tumores recurrentes. Como se aprecia en la tabla I, los resultados fueron también buenos, con un 33,3% de respuestas completas y un 33,3% de respuestas parciales, que fueron objeto de rescate quirúrgico. Globalmente, el 66,6% de las pacientes con recidiva están vivas y sin evidencia de enfermedad en el momento del último control. No obstante, estas cifras hay que valorarlas con prudencia, ya que solamente la mitad de las pacientes (3 casos) tienen seguimientos adecuados (o largos en el tiempo o hasta que ocurra el fallecimiento).

Como se ha comentado previamente, la radioquimioterapia es un tratamiento bien tolerado en general. Las pacientes presentaron efectos secundarios leves o moderados, como náuseas, vómitos, diarrea y astenia. El efecto secundario más importante y más frecuente fue la vulvitis radioterápica, que obligó a suspender 10-15 días el tratamiento. Solamente hubo un caso de trombosis de la vena femoral, y no hubo complicaciones graves descritas por otros autores<sup>16</sup>, como necrosis aséptica de la cabeza femoral.

Cuando se usa este procedimiento como tratamiento primario en los carcinomas de vulva localmente avanzados, y ocurre una respuesta completa clínica, no hay acuerdo entre los autores sobre si se debe practicar algún tipo de cirugía en el lecho tumoral. Se tiende a no hacer nada<sup>2,4,16</sup> y nosotros aplicamos ese criterio. No obstante, hay grupos como el de Landoni et al<sup>15</sup> que siempre practican una extirpación amplia del lecho tumoral aunque la respuesta clínica sea completa. No está claro qué es mejor, pero para evitar con total seguridad la cirugía deben alcanzarse los 50 Gy<sup>17</sup>, al igual que en nuestra serie. En pacientes con respuesta completa clínica, el porcentaje de recidivas a largo plazo alcanza solamente el 11%<sup>16</sup>, mien-

tras que las respuestas completas patológicas tienen cifras de recidiva muy similares (10%), otro dato que va en contra de practicar rescate quirúrgico.

Por otra parte, si el tratamiento radioquimioterápico primario solamente consigue una respuesta parcial del tumor (el 36-42% de los casos)<sup>13,16,17</sup>, casi todas las pacientes fallecen de enfermedad progresiva<sup>4</sup>.

Finalmente, y como conclusión, diremos que la radioquimioterapia es un excelente método de tratamiento en el carcinoma localmente avanzado de vulva, con buena tolerancia por parte del paciente, y que evita cirugía mutilante. Sus resultados son también buenos en la enfermedad recurrente, pero nuestra serie es pequeña y el seguimiento muy corto para extraer datos definitivos.

## RESUMEN

Se trata a 3 pacientes con carcinomas localmente avanzados de vulva, y otras seis con carcinoma recurrente vulvar o inguinal mediante radioquimioterapia. Como agentes quimioterápicos se utilizan mitomicina C y 5-fluorouracilo. El tratamiento radioterápico alcanzó, por lo menos, 60 Gy. Todas las pacientes con carcinoma avanzado obtuvieron una respuesta clínica completa, y en el momento de la última revisión estaban vivas y sin evidencia de enfermedad. De las pacientes con recidiva, dos (33,3%) consiguieron una respuesta completa, dos (33,3%) una respuesta parcial (que posibilitó la cirugía de rescate), y dos (33,3%) no obtuvieron respuesta. De este grupo, el 66,6% estaban vivas y sin enfermedad. La radioquimioterapia es un excelente método de tratamiento del carcinoma vulvar localmente avanzado que evita cirugías mutilantes, y también es efectivo en el tratamiento de la recidiva tumoral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kurgan H, Trimble CL, Shah KV. Human papilloma virus and the pathogenesis of vulvar carcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992;4:582-5.
- Akl A, Akl M, Boike G, Hebert J, Graham J. Preliminary results of chemoradiation as a primary treatment for vulvar carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 48:415-20.
- DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-32.
- Han SC, Kim DH, Higgins SA, Carcangiu ML, Kacinski BM. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47:1235-44.
- Cavanagh D, Shephard JH. The place of pelvic exenteration in the primary management of advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1982;13:318-22.
- Miller B, Morris M, Levenback C, Burke T, Gerhenson D. Pelvic exenteration for primary or recurrent vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;58:202-5.
- Nigro ND, Seydel G, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of anal cancer. *Cancer* 1983;51:1826-9.
- O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.
- Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG. Radiotherapy for anal cancer. Experience from 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1153-60.
- Rich TA, Ajan JA, Morrison WH, Ota D, Levin B. Chemoradiation therapy for anal cancer: Radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol* 1993;27:209-15.
- Levin W, Goldberg G, Altaras M, Bloch B, Shelton MG. The use of concomitant chemotherapy and radiotherapy prior to surgery in advanced stage carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1986;25:20-5.
- Eifel PJ, Morris M, Burke TW, Levenback CH, Gershenson DM. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995;59:51-6.
- Wahlen SA, Slater JD, Wagner RJ, Wang WA, Keeney ED, Hocko JM, et al. Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1995;75:2289-94.
- Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, Fontanelli R, Paladini D, Kenda R, et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1996;77:1472-8.
- Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-Fluorouracil and Mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:321-7.
- Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SJ, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997;66:258-61.
- Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;42:79-85.