



ELSEVIER

clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Adenocarcinoma primario de vulva tipo glándula mamaria. Forma histológica muy infrecuente de neoplasia vulvar



C.I. Vivas Flores, M. Pantoja Garrido * y A. Holgado Hernández

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología , Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz, España

Recibido el 18 de enero de 2017; aceptado el 27 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 10 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de la vulva;
Enfermedades de la vulva;
Estudios de casos;
Neoplasias urogenitales;
Adenocarcinoma de vulva tipo glándula mamaria

Resumen El cáncer de vulva es una entidad relativamente rara que representa menos del 1% de todos los tumores malignos de la mujer y cuya incidencia aumenta con la edad. Dentro de los adenocarcinomas primarios de vulva, que por definición son tumores poco comunes, existe una forma aún más infrecuente que parece tener su origen en las glándulas mamarias, denominadas «mammary-like», las cuales presentan características de glándulas ecrinas y glándulas mamarias. El síntoma de presentación más frecuente es el prurito vulvar, seguido de la aparición de tumoraciones y ulceraciones en los genitales externos. En cuanto al diagnóstico de esta dolencia, basado principalmente en el examen e inspección vulvar, se recomienda como método definitivo de diagnóstico la biopsia escisional de la lesión. Entre las pruebas de imagen más útiles para el manejo del cáncer de vulva se encuentra la tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET/TC), especialmente para identificar metástasis ganglionares, lo que permite establecer la técnica quirúrgica más idónea, el manejo clínico y la asociación con otras terapias. El tratamiento del carcinoma invasivo de vulva es la vulvectomía radical asociada a linfadenectomía inguinofemoral bilateral. La extensión por continuidad de la dolencia se suele producir por vía linfática: es una rareza por vía hematólica.

Presentamos el caso clínico de una paciente con una lesión vulvar anómala, en la que, tras biopsia y estudio anatomo-patológico, se confirmó el diagnóstico de un tipo histológico infrecuente de adenocarcinoma de vulva, del tipo glándula mamaria.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pantoja.manuel@hotmail.com (M. Pantoja Garrido).

KEYWORDS

Vulvar neoplasms;
Vulvar diseases;
Case reports;
Urogenital
neoplasms;
Adenocarcinoma of
mammary-like glands
of the vulva

Primary adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva. Very rare histological form of vulvar neoplasia

Abstract Vulvar cancer is a relatively rare disease that accounts for less than 1% of all malignant tumours in women, whose incidence increases with age. Among the primary adenocarcinomas of the vulva, which by definition are rare tumours, there is an even rarer form that appears to originate in the mammary glands, known as «mammary-like», which present features of both eccrine glands and mammary glands. The most common presenting symptom is vulvar pruritus, followed by the appearance of lumps and ulcerations in the external genitals. This disease is principally diagnosed by vulvar examination and inspection, and an excisional biopsy of the lesion is recommended as the definitive method of diagnosis. Positron emission tomography (PET/CT) is one of the most useful imaging tests for the management of vulvar cancer, especially for the identification of lymph node metastases. This enables the most appropriate surgical technique to be selected and facilitates clinical management and association with other therapies. Invasive vulvar carcinoma is treated by radical vulvectomy associated with bilateral inguinofemoral lymphadenectomy. Lymphatic spread is typical for this disease, while haematogenous spread is very rare.

We present the clinical case of a patient with an abnormal vulvar lesion, in which, after biopsy and anatomical and pathological study, the diagnosis of a rare histological type of adenocarcinoma of mammary-like glands of the vulva was confirmed.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la región vulvar, dadas sus peculiaridades anatómicas, pueden producirse procesos neoformativos de muy diversa índole, incluyendo, desde el punto de vista histológico, tumores epiteliales, de apéndices cutáneos, partes blandas, melanocíticos, hematopoyéticos y linfoides, además de tumores secundarios o metástasis de otras localizaciones anatómicas¹. La variedad más frecuente de neoplasia vulvar es el carcinoma escamoso (80-90%), seguido del melanoma, los adenocarcinomas del subtipo basocelular y algunos sarcomas¹. Los adenocarcinomas de vulva representan el 3-5% de los cánceres de vulva y pueden originarse en la glándula de Bartolino, glándulas sebáceas, sudoríparas, apocrinas, en los focos endometriósicos, en mamas aberrantes o pueden ser secundarios a adenocarcinomas de otra localización¹. Pero dentro de los adenocarcinomas primarios de vulva, tumores raros con una histogénesis mal entendida, encontramos un tipo de tumor que parece surgir de las denominadas glándulas mamarias («mammary-like»)². Este tipo de glándulas fue inicialmente llamado glándula sudorípara anogenital al estar relacionadas con las glándulas ecrinas, pero posteriormente se introdujo el término glándula anogenital de tipo mamario (también conocidas como glándulas «mammary-like»), dado que las características microscópicas de las glándulas mamarias eran obvias^{3,4}. Van der Putte y van Gorp propusieron el concepto unificador, sugiriendo la utilización de los términos adenocarcinoma del tipo glándula mamaria de la vulva para estos tumores. Se trata de una variante de glándulas cutáneas en la región anogenital (un tipo especial de glándulas sudoríparas de la vulva), que se presenta en mayor concentración en el surco interlabial, con una histología específica que difiere de las glándulas ecrinas, apocrinas y de las glándulas mamarias, pero, al mismo

tiempo, presenta características morfológicas e inmunohistoquímicas de todas ellas^{3,4}.

La prevalencia del tumor descrito en nuestro caso clínico es mínima. Por una parte, el caso específico del carcinoma primario de vulva del tipo glándula mamaria es extremadamente raro, con aproximadamente 17 casos reportados en la literatura entre 1872 y 2013^{5,6}. Por otra parte, los datos reflejados en la literatura corresponden en ocasiones a tumores de tejido mamario ectópico de la vulva, y no de origen primario como el diagnosticado en nuestra paciente.

Caso clínico

Exponemos el caso clínico de una paciente de 68 años que, como antecedentes personales de interés, presentaba 2 partos eutócicos, menopausia a los 53 años, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia (hipercolesterolemia), osteoartrosis y sobrepeso. Además, fue intervenida de menisco y de prótesis de rodilla bilateral, sin referir otros antecedentes de interés, alergias medicamentosas conocidas, hábitos tóxicos ni factores de riesgo asociados. Su última mamografía, realizada 4 meses antes del episodio, fue normal. La paciente acudió a consulta para revisión ginecológica y solicitó la extirpación de una formación vulvar de reciente aparición que le causaba molestias. En la exploración presentaba una lesión quística de 2 cm en labio menor derecho paraclitorideo, mientras que la vagina, cérvix y parametros se encontraban dentro de la normalidad. En la ecografía transvaginal, presentaba un útero de tamaño normal y morfología regular, con endometrio y anejos atróficos. La formación se extirpó bajo anestesia local sin incidencias, remitiéndose para estudio anatopatológico que, tras análisis, vino informado como «carcinoma infiltrante de vulva».

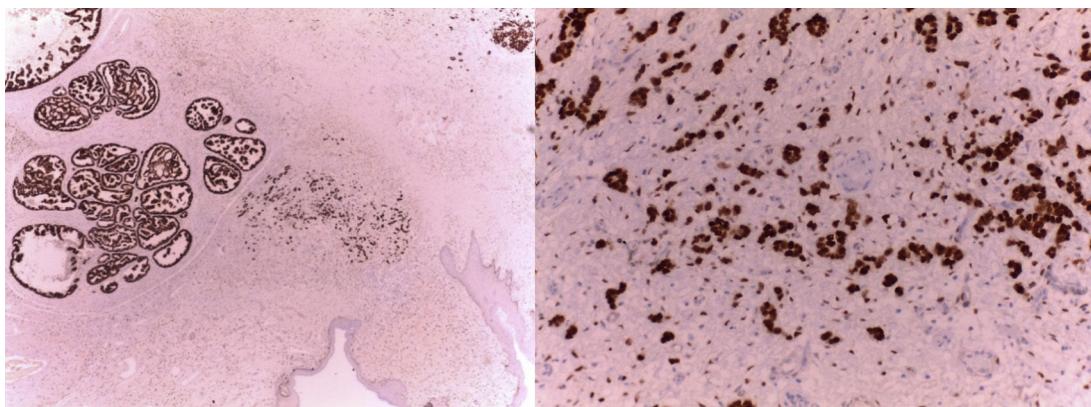


Figura 1 Cortes histológicos que muestran positividad para estrógenos.

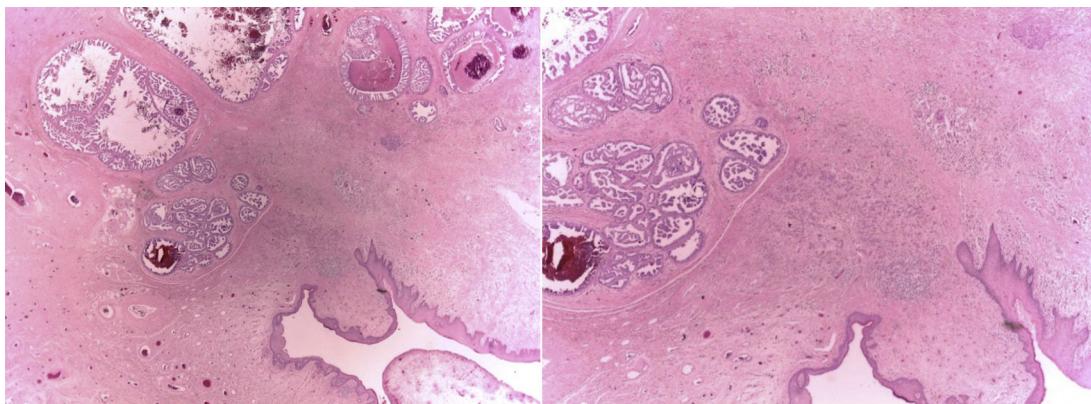


Figura 2 Cortes histológicos de la neoplasia con tinción hematoxilina-eosina.

Adenocarcinoma de vulva tipo glándula mamaria, con origen en glándulas anogenitales especializadas tipo “mammary-like”. El anatomo patólogo refirió que se trataba de un quiste con proliferación neoplásica que revestía su cara interna e infiltraba la pared en forma de hileras o células aisladas y alcanzaba el borde de resección, con zonas pobremente diferenciadas y el siguiente perfil inmunohistoquímico: CK de bajo PM+, CKAE1-, CKAE3+, CK alto PM-, CK7-, CK20-, vimentina-, CEA+, p16+, receptores de estrógenos+

y p53-. Tras descartar génesis mamaria y confirmar su origen vulvar, fue valorada por el Comité de Tumores Ginecológicos del hospital. Dados los resultados de la anatomía patológica no se amplió el estudio con otras pruebas de imagen ante la prioridad de completar el tratamiento quirúrgico (figs. 1-3).

Se realizó cirugía completa mediante vulvectomy total simple con linfadenectomía inguinofemoral bilateral. Durante la recuperación postoperatoria inmediata la paciente evolucionó sin incidencias, con una buena

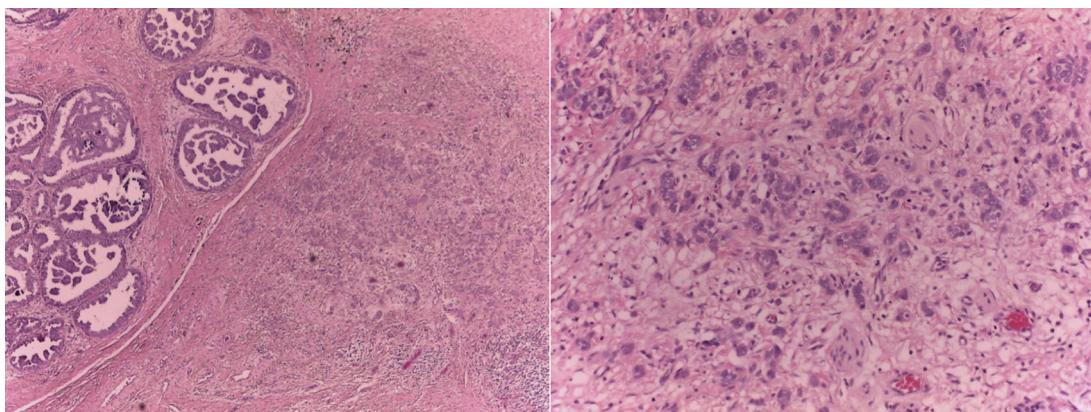


Figura 3 Cortes histológicos de la neoplasia con tinción hematoxilina-eosina, a mayor aumento.

cicatrización de las heridas quirúrgicas. En las revisiones posteriores en consulta presentaba linfedema de miembros inferiores y nódulos de cicatrización en herida, sin otros hallazgos destacables. En el estudio de la pieza de vulvectomía se objetivó que la tumoración media menos de 2 cm de diámetro máximo y que mostraba un componente de invasión estromal mayor de 1 mm (estadio patológico pT1b), con bordes quirúrgicos de resección libres de neoplasia. En la linfadenectomía inguinofemoral derecha se aislaron 8 ganglios linfáticos y 4 en la izquierda, todos con ausencia de metástasis. Tras el tratamiento quirúrgico, se derivó a la Unidad de Oncología Radioterápica para completar tratamiento con radioterapia adyuvante y seguimiento por la Unidad de Oncología Médica, con buena respuesta al tratamiento. Actualmente, los controles de la paciente se encuentran dentro de la normalidad.

Discusión

La neoplasia vulvar es una entidad relativamente rara, que representa menos del 1% de todos los tumores malignos de la mujer¹. La edad de aparición más frecuente oscila entre los 65 y los 75 años (nuestra paciente tenía 68 años en el momento del diagnóstico), es raro que aparezca antes de los 30 años de edad, se presenta en la mayoría de los casos durante la menopausia, mientras que solo un 10% aparecen antes de los 50 años¹. La incidencia aumenta con la edad, situándose en 20/100.000 mujeres/año, sobre todo a partir de los 75 años¹. Los adenocarcinomas primarios vulvares son tumores raros con una histogénesis mal entendida y clasificados dentro de la enfermedad de Paget extramamaria, carcinomas de glándulas sudoríparas y adenocarcinomas del tipo glándula mamaria de la vulva, tumores que comparten algunas características histológicas³. Las glándulas anogenitales del tipo mamario se diferencian de las glándulas sudoríparas normales mediante la demostración de positividad para receptores de hormonas (estrógeno y progesterona). Además, estas glándulas también son ultraestructuralmente distintas a las glándulas sudoríparas y mamarias⁵. Como mención aparte, encontramos casos de presencia de tejido mamario ectópico en múltiples localizaciones, también descrito en la vulva y en cualquier otra área corporal. Ambas glándulas, tanto las glándulas «mammary-like» como las de tejido mamario ectópico, son susceptibles a los cambios fisiológicos, displásicos y malignos observados en el parénquima mamario normal^{4,7}. Actualmente se plantea la distinción entre tejido mamario ectópico y las glándulas anogenitales «mammary-like», cuya localización es más medial y próxima a los labios menores vulvares, con un número mayor de glándulas, pero con una configuración mucho más simple⁸. Esta variante de glándulas cutáneas de la región anogenital presenta un tubo en espiral amplio a partir del que se originan los acinos, divertículos y ramas cortas; además, están revestidas de un epitelio cilíndrico simple compacto con elementos citoplasmáticos prominentes que sobresalen en la luz y un amplio manto fibromixoide con denso tejido conjuntivo de colágeno. A veces se forman verdaderos lobulillos parecidos a los de las glándulas mamarias.

La estrecha relación con las glándulas ecrinas se evidenció por variantes intermedias y la observación ocasional de

los segmentos típicos ecrinos en las glándulas anogenitales. Las glándulas revelaron cambios periódicos de epitelio y estroma. Su localización estricta alrededor de los derivados de la entrada cloacal embrionaria señala un posible papel en las funciones sexuales^{9,10}. Su histología característica explica una serie de trastornos de la región anogenital en las mujeres (incluidas las glándulas funcionales vulvares mamarias después del embarazo, enfermedad fibroquística, fibroadenoma, papilífero hidroadenoma y algunos casos de adenocarcinoma, incluyendo la enfermedad de Paget) y en los hombres (como los fibroadenomas, cistoadenomas apocrinos y la enfermedad de Paget)^{9,10}. Estas glándulas localizadas en el estroma subepidérmico se disponen formando una elipse constituida por la región clitoriana, el surco interlabial, la horquilla vulvar, el periné y la región perianal¹¹, y varían desde simples glándulas tubulares con un suave contorno hasta formas más complicadas ramificadas y lobuladas¹². Las glándulas mamarias anogenitales pueden presentar receptores de estrógenos y progesterona, lo que no ocurre en las ecrinas y apocrinas. A pesar de ello, las glándulas mamarias anogenitales están estrechamente relacionadas con las glándulas ecrinas y pueden presentar un segmento metaplásico apocrino, al igual que las glándulas mamarias^{13,14}. El origen mamario de estas glándulas anogenitales está relacionado con las glándulas mamarias supernumerarias que derivan de los vestigios de las líneas de leche embrionarias o crestas mamarias en la vulva, que dan lugar a una serie de tumores poco comunes parecidos a las lesiones de las mamas. Un análisis de la literatura revela que el concepto de «líneas de leche» se originó en una mezcla de teorías filogenéticas y ontogenéticas a principios de este siglo, y que muestran que los orígenes embriogénicos de las glándulas mamarias no se extienden más allá de la zona axilar-pectoral. Las mamas y la vulva están ampliamente separadas tanto por la localización como por el desarrollo organogénico, con lo cual las glándulas mamarias anogenitales de la vulva no pueden derivar de las crestas mamarias ni de las líneas de leche de ningún modo¹³.

El síntoma más frecuente referido por las pacientes con cáncer vulvar es el prurito (55%), que suele ser de larga evolución, seguido por la aparición de tumoraciones en los genitales externos, que fue la presentación y motivo de consulta de nuestra paciente, así como la presencia de ulceraciones. Síntomas tardíos como las secreciones serohemáticas o el dolor asociado a sobreinfección o extensión a tejidos vecinos se relacionan con una enfermedad infiltrante o en estado avanzado y, en caso de afectación del meato uretral, se producen también síntomas urinarios¹. La lesión se localiza de forma más frecuente en los labios mayores (40%), seguida de la aparición en los labios menores (en nuestra paciente la lesión se encontraba en el labio menor derecho paraclitorideo), en ambos labios, en el clítoris, en la horquilla vulvar o en el periné. Es preciso realizar una adecuada inspección vulvar y exploración de pliegues vulvares, vagina, uretra, ano y cérvix, así como una palpación de las regiones inguinales para obtener un diagnóstico adecuado de esta dolencia¹.

En cuanto al diagnóstico de este tipo de neoplasia, está basado principalmente en el examen e inspección de las estructuras vulvares: se recomienda la realización de vulvoscopía con aplicación de ácido acético para así identificar otras lesiones mínimas o que pueden pasar desapercibidas.

La biopsia obtenida mediante punción aspiración con aguja fina puede ofrecer buenos rendimientos diagnósticos en aquellos casos de recidivas e incluso en metástasis de ganglios locoregionales que sean accesibles a la punción, pero el método definitivo de diagnóstico es la biopsia de la lesión, para lo cual es preciso que la muestra incluya tejido celular subcutáneo.

No obstante, es el estudio anatomo-patológico mediante biopsia el que permite obtener un diagnóstico histopatológico definitivo, mientras que la inmunohistoquímica puede representar una herramienta útil a la hora de caracterizar el tumor y realizar un diagnóstico diferencial^{1,15}.

En el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de vulva, en general, no hay demasiados estudios que describan la utilidad de la PET/TC, aunque —como ya reflejaron en su estudio Peiró et al.¹⁶— se trata de una prueba muy útil tanto para la detección de lesiones primarias como para la discriminación en la afectación ganglionar y juega un papel importante por la aportación que supone en la planificación quirúrgica, cancelación de cirugías de estadificación innecesarias o en la asociación con tratamiento de quimioterapia o radioterapia¹⁶. En nuestra paciente este estudio no se realizó, dados lo inusual del caso y la necesidad de completar el tratamiento quirúrgico con la mayor celeridad posible.

La base principal del tratamiento del carcinoma invasivo de vulva es la cirugía mediante técnica de vulvectomía simple/radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral. No se practica, por norma general, una linfadenectomía pélvica adicional¹. En nuestra paciente se realizó una vulvectomía total simple con linfadenectomía inguinofemoral bilateral, tratamiento más aceptado en la literatura científica. Pero en los últimos años se ha optado por una individualización del tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva, con base en el tamaño y localización de la lesión. Las técnicas de cirugía vulvar conservadora actuales, como la escisión local amplia o la hemivulvectomía con linfadenectomía inguinofemoral uni- o bilateral más radioterapia postoperatoria (en los casos de más de una metástasis ganglionar), presentan un notable descenso de las complicaciones sin afectar la supervivencia global. En nuestro caso clínico la paciente fue propuesta para radioterapia tras el tratamiento quirúrgico. La radioterapia como tratamiento único puede estar indicada en los carcinomas que sobrepasan los límites quirúrgicos, en el caso de adenopatías fijas o ulceradas, en lesiones no resecables por cirugía (estadios III-IV), cuando el estado general de la paciente contraindica la cirugía, o si la paciente rechaza la intervención¹. En el 2002 van der Velden y Ansink publicaron una revisión bibliográfica en la que comparaban la radiación primaria frente a cirugía primaria en el tratamiento del cáncer precoz de vulva. En este estudio, llegaron a la conclusión de que la radioterapia, comparada con la cirugía, presenta menor morbilidad, pero, por otro lado, un mayor número de recurrencias inguinales¹⁷. El papel de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer vulvar diseminado o recidivante es limitado. Actualmente estaría indicada como tratamiento único o adyuvante a la cirugía (tras vulvectomía radical), para disminuir el número de recurrencias.

Los factores pronósticos más importantes de esta enfermedad son el estadio clínico y la afectación ganglionar, con una tasa de supervivencia general del 90% en las pacientes con enfermedad resecable sin afectación ganglionar; sin

embargo, en pacientes con dicha afectación, esta tasa disminuye hasta el 50-60% aproximadamente. La frecuencia global de recidivas se sitúa entre el 10 y el 40%, donde más de 2/3 se producen en los 2 primeros años postratamiento: en la mitad de los casos se localizan a nivel local¹.

Conclusiones

El perfil de las glándulas mamarias anogenitales, que también puede revelar algunas características ecrinas o apocrinas, hace que estas glándulas sean la fuente más probable de una serie de lesiones que se producen en la región anogenital y que comprenden las glándulas lactantes, los fibroadenomas, la mayoría de casos de la enfermedad de Paget extramamaria, el adenocarcinoma invasivo... El adenocarcinoma de tipo mamario primario de la vulva es una forma de neoplasia extremadamente rara. No hay consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas pacientes en la literatura. Sin embargo, dado que los datos histológicos confirman que estos cánceres se comportan como las neoplasias de mama, en lugar de como los patrones conocidos del cáncer de vulva, las mejores prácticas clínicas de tratamiento para el cáncer de mama se pueden aplicar para el tratamiento de este tipo de pacientes¹⁸. El carcinoma que surge en este tejido tipo glándula mamaria de la vulva es una forma oncológica rara: el origen de estas neoplasias está en las glándulas sudoríparas apocrinas o las glándulas anogenitales del tipo «mammary-like», aunque esta afirmación se encuentra aún en discusión. Pueden dar lugar a diferentes tipos histológicos de tumores, y se aplican para su diagnóstico y tratamiento las mismas técnicas que en los casos de carcinomas primarios de la vulva, mientras que otros grupos de investigación proponen, incluso, la opción de aplicar la misma línea de tratamiento que en los cánceres de mama.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Molero J, Hernández-Aguado JJ, Lailla JM. Carcinoma de la vulva. Otros tumores malignos de la vulva. Fundamentos de Ginecología SEGO. Madrid: Médica Panamericana; 2009. p. 347-62.
2. Meddeb S, Salah Rhim M, Mestiri S, Kouira M, Bibi M, Khairi H, et al. Mammary-like adenocarcinoma of the vulva associated to Paget's disease: A case report. Pan Afr Med J. 2014;19:188.
3. Kajal B, Talati H, Daya D, Alowami S. Apocrine adenocarcinoma of the vulva. Rare Tumors. 2013;5:e40.
4. Castro CY, Deavers M. Ductal carcinoma in-situ arising in mammary-like glands of the vulva. Int J Gynecol Pathol. 2001 Jul;20:277-83.
5. Meddeb S, Rhim MS, Mestiri S, Kouira M, Bibi M, Khairi H, et al. Mammary-like adenocarcinoma of the vulva associated to Paget's disease: A case report. Pan Afr Med J. 2014;19:188.
6. Diniz da Costa AT, Coelho AM, Lourenço AV, Bernardino M, Ribeirinho AL, Jorge CC. Primary breast cancer of the vulva: A case report. J Low Genit Tract Dis. 2012 Apr;16:155-7.
7. Butler B, Leath CA, Barnett JC. Primary invasive breast carcinoma arising in mammary-like glands of the vulva managed

- with excision and sentinel lymph node biopsy. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2014;7:7–9.
8. Godoy-Gijón E, Yuste-Chavesa M, Santos-Brizb A, Esteban-Velasco C, Unamuno-Pérez P. Mama ectópica vulvar. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:229–32. Núm.3.
 9. Kazakov DV, Spagnolo DV, Kacerovska D, Michal M. Lesions of anogenital mammary-like glands: An update. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:1–28.
 10. Van der Putte SC. Anogenital sweat glands. Histology and pathology of a gland that may mimic mammary glands. *Am J Dermatopathol.* 1991;13:557–67.
 11. Scurry J, van der Putte SCJ, Pyman J, Chetty N, Azabo R. Mammary-like gland adenoma of the vulva: Review of 46 cases. *Pathology.* 2009;44:372–8.
 12. Cano García F, Molina Hernández AI, Saeb Lima M. Tumor tipo siringocistoadenoma papilífero de la vulva. *Dermatol Rev Mex.* 2013;57:128–31.
 13. Van der Putte SCJ. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Int J Gynecol Pathol.* 1994;13:150–60.
 14. Fischer Suárez N, Aragón Albillos M, Márquez Lobo B, Dionis Sánchez EM, Torres Rodríguez MA. Hidroadenoma papilífero vulvar. Presentación de un caso. *Prog Obstet Ginecol.* 2012;55: 134–6.
 15. Amalinei C, Giusca SE, Caruntu ID. Fibroadenomas of anogenital mammary-like glands: From embryogenesis anomaly to apocrine origin. *Pol J Pathol.* 2015 Sep;66:219–23.
 16. Peiró V, Chiva L, González A, Bratos R, Alonso S, Márquez R, et al. Utilidad de la PET/TC en el manejo del cáncer de vulva. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33:87–92.
 17. Hyde SE, Ansink AC, Burger MP, Schilthuis MS, van der Velden J. The impact of performance status on survival in patients of 80 years and older with vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Mar;84:388–93.
 18. Baykal C, Dündür I, Turkmen IC, Ozyar E. An unusual case of mammary gland-like carcinoma of vulva: Case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36:333–4.