

COMUNICACIÓN CIENTÍFICA

Neoplasia Intraepitelial Vulvar

Cíntia Irene Parellada, Elsa Aida Gay de Pereyra, Adriana Bittencourt Campaner

**Dra. Elsa Gay Pereyra**

Médico Ginecólogo, especialista en Colposcopia y Tracto Genital Inferior. Coordinador de la Clínica de sexualidad en el Hospital de Clínicas en la Universidad de Sao Paulo, Brasil

Resumen

La incidencia de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) asociadas con el virus del papiloma humano (VPH) está aumentando en todo el mundo. Al considerar sólo las mujeres con 50 años o menos, se observó que la incidencia de la NIV se ha incrementado 392%, mientras que el de carcinoma invasor sólo aumentó en 157%, lo que fue interpretado como una consecuencia previsible de la transformación neoplásica de NIV. La NIV fue descrita por Bowen en 1912, quien reportó grandes lesiones perianales que se extienden lateralmente y la histología asociadas de carcinoma de células escamosas in situ. No fue hasta 1986 que recomendó el uso de la terminología ISSVD: VIN (NIV), en sustitución de la clasificación de 1976. De acuerdo con la naturaleza biológica de la lesión, la NIV se puede dividir en dos grandes grupos, cada uno posee sus propias características. No hay signos clínicos específicos o síntomas de lesiones VIN, por lo que el diagnóstico es histológico. Existen pruebas morfológicas y clínicas de que la NIV tiene el potencial de progresión a cáncer invasor y, más raramente, de regresión. Los tratamientos actuales que son efectivos y que no distorsionan la anatomía normal, se consideran cada vez más. Sólo la vacuna cuadrivalente está aprobada para la protección contra las lesiones precancerosas y el cáncer de la vulva y vagina. En conclusión, el tratamiento de la VIN se basa en un conocimiento amplio de la historia natural de esta enfermedad y la necesidad de controlar los síntomas.

Abstract

The incidence of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) associated with human papillomavirus (HPV) is increasing worldwide. When considering only women with 50 years or less, it was observed that the incidence of VIN has increased 392%, while that of invasive carcinoma increased by only 157%, which was interpreted as a predictable consequence of neoplastic transformation NIV. The NIV was first described by Bowen in 1912, which reported large lesions, which extend laterally and histology associated with squamous cell carcinoma in situ. It was not until 1986 that recommended the use of terminology ISSVD VIN in place of the classification of 1976. According to the biological nature of the injury, the VIN can be divided into two groups, each has its own characteristics. Both are precursors New International Version squamous cell carcinoma of the vulva. No specific clinical signs or symptoms of VIN lesions, so the diagnosis is histological. Morphological and clinical evidence that the NIV has the potential of progression to invasive cancer and, more rarely, regression. Treatments that are effective and do not distort the normal anatomy is increasingly recognized. Only the quadrivalent vaccine is approved for protection against precancerous lesions and cancer of the vulva and vagina. In conclusion, treatment of VIN is based on a comprehensive understanding of the natural history of this disease and the need to control the symptoms

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) asociadas con el virus del papiloma humano (VPH) está aumentando en todo el mundo. Hasta 1970, la Nueva Versión Internacional es una condición poco frecuente, principalmente en las mujeres mayores^{1,2}.

Desde entonces, la incidencia ha aumentado considerablemente, sobre todo en mujeres jóvenes con una edad promedio de 38 años^{3, 4}. En un estudio comparativo sobre la incidencia de VIN 2 / 3 y cáncer invasor de la vulva en una población europea en el período de 1985-1988 y 1994-1997, encontró que la incidencia de VIN se ha triplicado en una década, mientras que la incidencia carcinoma invasor se ha mantenido estable en ambos períodos. Al considerar sólo las mujeres con 50 años o menos, se observó que la incidencia de la NIV se ha incrementado 392%, mientras que el de carcinoma invasor sólo aumentó en 157%, lo que fue interpretado como una consecuencia previsible de la transformación neoplásica de NIV⁵. Muchos factores, incluyendo el cambio de hábitos sexuales, el consumo creciente de tabaco en las generaciones más jóvenes y el diagnóstico precoz, parecen ser responsables de esta mayor frecuencia en mujeres en edad reproductiva.

Entre los principales factores de riesgo para la VIN se describen las distrofias vulvares, la infección por el VPH, las verrugas vulvares, historia de enfermedades de transmisión sexual, la presencia de neoplasia intraepitelial en otra área del tracto anogenital, el tabaquismo, la inmunosupresión de cualquier etiología y una historia de cáncer del cuello uterino. Otros factores, aunque sea menor, se han asociado con una mayor incidencia de VIN: la dieta, la herencia, los hábitos de higiene, la actividad profesional a las radiaciones ionizantes, algunos productos químicos, los factores ambientales, la hipertensión, la diabetes, enfermedades

cardiovasculares, la obesidad, la menopausia vulvar en estadios iniciales y la irritación crónica^{6,7}.

Parece que hay consenso en la influencia del tabaquismo sobre la incidencia de NIV⁶ y los estudios muestran un aumento del riesgo relativo de 1,7 (después del ajuste con la edad, la escolaridad, la presencia de anticuerpos séricos contra el VPH 16 y Chlamydia trachomatis, el número de socios o parejas sexuales y uso de anticonceptivos orales)^{6,4} (después del ajuste para la edad, la educación y la presencia de anticuerpos contra el VPH 16)^{8,9}.

Es posible que la condilomatosis vulvar sea un marcador indirecto de la susceptibilidad inmune del epitelio escamoso a la infección vulvar por VPH de alto riesgo⁶. Las mujeres infectadas por el VIH en situación de riesgo de cuatro a seis veces mayor de estar infectadas con NIV que la población general, comúnmente asociados con neoplasia intraepitelial cervical, el sexo vaginal y anal, y que este efecto disminuye con la medicación antirretroviral, lo que sugiere la importancia de la inmunidad sistémica^{6,7}. La incidencia acumulada de VIN (de cualquier grado) en un estudio observacional con seguimiento de 8 años fue del 7% en las mujeres VIH-negativas y 23% en las mujeres VIH positivas. VIN de alto grado alcanzó el 2% de las mujeres VIH negativas y el 8% del VIH positivas¹¹.

La VNI fue descrita por primera vez por Bowen en 1912, que reportó grandes lesiones perianales que se extienden lateralmente y la histología asociadas de carcinoma de células escamosas in situ¹².

No fue hasta 1986 que se recomendó el uso de la terminología de la ISSVD (Sociedad Internacional de enfermedad vulvovaginales): VIN, en sustitución de la clasificación de 1976 (Tabla 1).

El VIN es un diagnóstico histológico basado en la pérdida de la maduración del epitelio asociado con núcleos grandes, hipercromáticos, pleomórficos y mitosis mayor, exigen cada vez más biopsia. Por analogía con neoplasia intraepitelial cervical, la clasificación de VIN fue descrito por tres grados, que se basa en el grado de atipia epitelial: VIN 1 - cuando las células anormales se limita al tercio inferior del epitelio (antes atipia leve o displasia), VIN 2 - cuando las células anormales se limitan a los dos tercios inferiores del epitelio (antes displasia o atipia moderada), VIN 3 - las células atípicas participación de todo el epitelio (incluye la displasia o el ex atipia severa y carcinoma in situ)^{7,12}.

Debido a la alta variabilidad inter observador en el diagnóstico y la comprensión de la infección por el VPH, así como el reconocimiento de la vulva no tiene zona de transformación como el cuello del útero, la rareza y la baja reproducibilidad de VIN 2 y 1, que corresponde generalmente a reacciones epiteliales a diferentes estímulos, llevó a ISSVD en su conferencia de 2004, para actualizar la clasificación de VIN, que se utiliza actualmente (tabla 1)¹³.

Tabla 1 – Clasificación de ISVVD de las lesiones pre malignas del epitelio escamoso de la vulva		
1976	1986	2004
Atipia leve	NIV 1	Cambios reactivos a VPH
Atipia moderada	NIV 2	NIV, tipo indiferenciado o clásico*
Atipia severa	NIV 3*	NIV, tipo indiferenciado o clásico*
Carcinoma in situ	NIV 3*	NIV, tipo indiferenciado o clásico*
	NIV diferenciada	NIV, tipo diferenciado

*Engloba NIV tipo verrucoide, basaloide y mixta

En esta nueva nomenclatura el término VIN 1 fue retirado, y, básicamente, representan cambios en la capa basal relacionados con los efectos citopáticos de infección por VPH, no hay auténtico potencial oncogénico. El término designa sólo a VIN 2 y 3 (considerado lesiones de alto grado) en los que está indicado el tratamiento con el fin de prevenir la progresión a cáncer. Hay que destacar que todas estas alteraciones pueden coexistir en la misma muestra^{7,12,14}.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo con la naturaleza biológica de la lesión, el VIN se puede dividir en dos grandes grupos, cada uno posee sus propias características, así: el VIN usual y VIN diferenciado (Tabla 2)^{7,13,14}:

Tabla 2 – Características da NIV usual y diferenciada		
	Clásico o Indiferenciado	Diferenciada
Edad Media	38 años	67 años
Pico de Prevalencia	40 a 44 años	75 e 79 años
Distribución	Multicéntrica	Unicéntrica
HPV	Positivo (HPV16)	Negativo
Frecuencia	90-95%	5-10%
Enfermedades asociadas	Condilomas acuminados Neoplasia intraepitelial anogenital	Líquen escleroso/ Hiperplasia basal
Progresión para cáncer	5,7%	32,8%
Tiempo de progresión para cáncer	41,4 meses	22,8 meses

Ambos tipos son precursores del carcinoma de células escamosas de la vulva.

NIV habitual o clásico o indiferenciado- VPH positivo, representa a la mayoría de los casos de VIN, por lo general afecta a mujeres jóvenes (tercera y cuarta décadas). Está altamente asociada con VPH de alto riesgo, principalmente VPH 16 (78 a 92% de la VIN), el tabaquismo, el uso de la anticoncepción hormonal y la inmunosupresión. El VIN clásico o indiferenciado es parte de un síndrome del tracto anogenital multifocal del epitelio y son a menudo multifocal y multicéntrico. En aproximadamente el 50% no es la coexistencia de neoplasia intraepitelial o invasora en otros lugares del tracto genital inferior (vagina, la vulva y el ano). Los surcos interlabial, la horquilla y el perineo son los sitios más frecuentemente afectados por lesiones multifocales, las lesiones suelen ser confluentes y amplias, involucrando a los labios superior e inferior y la región perianal. Confluentes o lesiones multifocales ocurren en hasta dos tercios de las mujeres con VIN. Presenta una alta tasa de regresión puede ser tratada de forma conservadora. El VIN habitual o clásico se puede dividir histológicamente en verrugosa bowenoide y basaloide^{6,12-15}. La progresión del cáncer de la vulva se produce, pero es lento y se produce con menos frecuencia en comparación con VIN diferenciado (un 5,7%. Vs. 32,8%)¹⁶.

Histológicamente, el tipo verrucoso VIN muestra espesor normal del epitelio es completamente o casi completamente reemplazada por las células de la maduración irregular y diferenciación, acompañado por coilocitosis ya veces polimorfismo nuclear. También son frecuentes las células multinucleadas y discarióticas. La papilomatosis es característica y se asocia con la presencia de queratina y paraqueratosis con diferentes grados de espesor del epitelio. En el tipo basaloide VIN habitual no es un reemplazo total o casi total de locales de células escamosas epiteliales de tipo basal con

maduración anormal y la ausencia de queratinización, con escasas células multinucleadas y discarióticas. Células inmaduras a menudo muestran pleomorfismo nuclear, nucleolos múltiples y hiper cromasia. Tipos de VIN basaloide y verrugosa pueden coexistir en un mismo paciente, a veces en contacto cercano.^{12,14,15}

VIN diferenciado - VPH negativo, representa menos del 10% de los casos de VIN y la infección es típica de edad avanzada con mayor prevalencia entre los 75 a 79 años. Es menos a menudo asociados con el VPH y tiene una fuerte asociación con el carcinoma queratinizante. **Por lo general se origina en una dermatosis inflamatoria (liquen escleroso y / o hiperplasia escamosa).** La ubicación preferida es en las zonas con pelo. La lesión es unilateral y de coordinación, por lo general no superior a 1,5 cm. **El área de presentación más común es de color blanco grisáceo o rojo con aspecto punteado macular y de la superficie aterciopelada y las fronteras bien delimitadas.**

La forma precursora se diagnostica en aproximadamente el 15-20% de los casos de carcinoma de células escamosas de la vulva. Esta baja tasa de detección puede estar relacionada con la falta de sospecha de lesiones sutiles de la vulva o el hecho de que la NIV está mejorando muy rápidamente a la invasión.

Histológicamente, la atipia se limita estrictamente a las capas basales y parabasales del epitelio, donde las células tienen un citoplasma abundante y forma de perlas en bruto. El reconocimiento de VIN diferenciado se ve obstaculizada por el alto grado de diferenciación celular y porque se confunde fácilmente con hiperplasia epitelial o dermatosis inflamatoria benigna. Por lo tanto, el diagnóstico patológico se puede omitir, porque de estas características y la falta de reconocimiento uniforme por parte de los patólogos¹³. VIN suele diferenciarse de la recaída en el mismo lugar o en otras partes de la vulva. Durante el tratamiento de liquen, todas las áreas engrosadas resistentes a los corticosteroides tópicos se deben extirpar quirúrgicamente ya comprobado histológicamente. La tasa de progresión a cáncer es 5,6 veces mayor que el VIN habitual (32,8% vs 5,7%)¹³. La tasa de regresión es baja para eliminar la lesión^{7,12,14,15}.

DIAGNÓSTICO

No hay signos clínicos específicos o síntomas de lesiones VIN, por lo que el diagnóstico es histológico. El epitelio escamoso que cubre la vulva tiene características

especiales que lo distinguen de otros lugares del epitelio. Se compone del epitelio queratinizado y no queratinizado, y tiene abundantes folículos pilosos, glándulas sebáceas, sudoríparas, apócrinas y ecrinas, siendo rico en vascularización e inervación. El epitelio vulvar es casi siempre cubierta por la ropa interior y recibe influencias de las secreciones vaginales, la orina y las heces. Por tanto, es comprensible que la piel del epitelio vulvar, sufren cambios de base que a veces hacen difícil la interpretación de⁶.

Un número importante de mujeres son asintomáticas, siendo detectado durante el examen ginecológico de rutina o NIV durante la investigación de la citología anormal o la detección de enfermedades de transmisión sexual. **El síntoma más frecuente es el prurito vulvar,** que se produce en aproximadamente el 40% de los pacientes, que pueden ser de carácter grave y de difícil solución. Otros síntomas incluyen ardor vulvar, dispareunia superficial de las verrugas, flujo vaginal, hinchazón y decoloración de la piel de la vulva.

La duración de los síntomas puede variar desde unas pocas semanas a muchos años. La NVI es siempre identificable por examen clínico minuciosos de la vulva, y en la mayoría de los casos, en varias ubicaciones. En la exploración, la aparición de VIN se puede variar con lesiones blanquecinas, rojo o pigmentado, macular o papular, en relieve o planas o elevadas

Las lesiones pueden ser muy discretas o exuberantes. Barraso describió a mediados de 1995, "bowenoide maculose" que son máculas acetoblancas semejante a una lesión inflamatoria a menudo vista como Candida albicans y corresponden a los altos grados¹⁷ NIV. El diagnóstico diferencial de la infección por el VPH (condiloma) y NIV no siempre se puede hacer sólo por las características de la lesión, a menudo porque la histología puede sorprenderle. En algunos casos, la biopsia es necesaria (Tabla1)^{7,12}.

Por lo general, las estructuras centrales y posteriores de la vulva son más comúnmente afectadas. Los cambios NIV pueden ocurrir en áreas con y sin pelo, con preferencia moderada para el segundo. A menudo, la combinación de la VNI con otros tipos de cáncer del tracto genital. Alrededor de 32,8 a 70% de los pacientes con VIN 3 tienen neoplasias sincrónicas o metacrónicas en los genitales otros lugares. En la mayoría de las mujeres de esta asociación es sincrónica (70%).

Toda la vulva, entre ellos Monte-de-Venus, el clítoris, prepucio del clítoris, labios menores y mayores, región inguinal, periné, la apertura uretral externa, abertura de la vagina, en la región bucal y perianal deben ser examinados con el colposcopio en la ampliación de 10 a 16 veces. Espere unos 3-5 minutos después de la aplicación de ácido acético a 3-5% para el total de cambios acetoblanco ver en el epitelio. No hay signos específicos vulvoscópicos NIV. Sin embargo, el uso de vulvoscopia permite una mejor delimitación de las lesiones y facilita la identificación de multifocalidad de la enfermedad, deben valorarse las zonas hiperqueratósicas, ulcerada, pigmentada y los patrones vasculares⁶. Oscurecer los efectos de la queratina, hiperqueratosis y liquenificación secundaria para acción crónica del rascado muy difícil de visualizar modelos anormales vasculares de punteado mosaico y vasos atípicos. La incontinencia de pigmento se encuentra en aproximadamente un tercio de los casos, y debido a la distribución difusa de la melanina en el epitelio en lugar de su confinamiento normal en los queratinocitos basales.

El diagnóstico diferencial es necesario, con lesiones blanquecinas (liquen escleroso e hiperplasia de células escamosas), lesiones pigmentadas (lentigos, melanos, nevus, queratosis seborreica, hiperpigmentación postinflamatoria, el melanoma in situ e invasor) lesiones y rojo (liquen plano, psoriasis, vulvitis de células plasmáticas y la enfermedad de Paget)^{7,12,13}.

Existen áreas que requieren la biopsia dirigida con colposcopio de las zonas de sospecha. Las biopsias de vulva son fáciles de realizar bajo anestesia local utilizando unas pinzas Gaylor-Medina-modificadas con un diámetro de 2 a 3 mm. Dependiendo de la distribución de las lesiones y su aspecto clínico puede requerir múltiples biopsias. La prueba de azul de toluidina en ocasiones puede ser útil, a pesar de la alta tasa de falsos positivos en la piel normal excoriada (fisuras, infecciones) y falsos negativos (hiperqueratosis). Debido a que la NIV es un marcador potencial de enfermedades concomitantes o la aparición simultánea en el futuro de otras áreas del tracto genital inferior es muy importante para la investigación y el control colposcópico del cuello uterino, la vagina y ano¹².

HISTORIA NATURAL DE NIV

La progresión de VIN hacia el carcinoma de la vulva.

Existen pruebas morfológicas y clínicas que la NIV tiene el potencial de progresión a cáncer invasor y, más raramente, de regresión.

En 60 años, el concepto de la NIV (VIN) como condición pre-neoplásica de la vulva se ha establecido firmemente como una forma de carcinoma intraepitelial que puede progresar a un carcinoma epidermoide infiltrante.

La tasa de progresión a cáncer de VIN diferenciado es 5,6 veces mayor que el VIN habitual (32,8% frente a 5,7%)¹³. Las áreas adyacentes de los cánceres vulvares son VIN diferenciado del 47% frente al 23% del habitual VIN.

En una revisión de 3.332 casos de VIN, 3,2% tenían invasión oculta y el 71% de estos casos eran superficiales. La presencia de invasión oculta de la estroma, cuando VIN 3 es diagnosticada por biopsia, puede llegar a un número de 16 a 22% de los casos^{18,19}.

Descartar la posibilidad de invasión oculta es el aspecto más importante del diagnóstico que se hizo en la Nueva Versión Internacional. Para eliminar la invasión oculta posible es necesario realizar la extirpación de la Nueva Versión Internacional, que es especialmente adecuado para pacientes con lesiones extensas o más. Si el tratamiento se considera destructivo o inmunoterapia, es necesario realizar biopsias múltiples. Se cree que la evolución de VIN usual para el cáncer invasor de la vulva en una media de 41,4 meses, mientras diferente de la NIV es significativamente menor: 22,8 meses ($p = 0,005$)²⁰. Dado que el tiempo promedio entre la infección por el VPH y el desarrollo de VIN es de 18,5 meses (intervalo de confianza 95%, 13,4 a 23,6)²¹.

La regresión espontánea es rara (alrededor del 1%) y se produce principalmente durante los primeros 10 meses después del diagnóstico²². Se presenta con frecuencia en las mujeres menores de 30 años y, a menudo con antecedentes de verrugas genitales. Las lesiones suelen ser asintomáticas y pueden estar asociadas con g e s t a c i ó n^{2 3}.

Los factores asociados con la progresión son la edad de 40 años, inmunosupresión, neoplasia maligna antes de tracto genital inferior asociados con la radioterapia y la proximidad al margen anal y de la unión escamoso-cilíndrica. La asociación del tipo habitual VIN

cáncer de la vulva se ha observado en pacientes tratados con esteroides y en pacientes infectados al mismo tiempo que HIV^{12,24}.

Algunos factores de riesgo para la progresión de liquen escleroso con cáncer han sido identificados, y la más importante parece ser viejo. Algunos investigadores también han implicado la progresión a cáncer en las mujeres que tienen una mayor duración de los síntomas como picazón, irritación y dolor. Por desgracia, a causa de liquen escleroso vulvar asociado con ningún síntoma asociado ocurrió en hasta un 93% de los casos, se trata de un indicador menos fiable. Áreas de vulva que son gruesas y no responden a los esteroides tópicos deben ser sometidas a biopsia. Las áreas que se desarrollan en la hiperplasia diferenciada escamosas o VIN merecen más atención, aunque la frecuencia exacta de la transformación maligna sigue siendo incierta¹².

TRATAMIENTO

Con la creciente incidencia de la enfermedad vulvar pre-invasiva en mujeres jóvenes, los tratamientos que son efectivos y que no distorsionen la anatomía normal se considera cada vez más. Dada la controversia sobre el potencial maligno del liquen escleroso, liquen simple crónico, hiperplasia de células escamosas y el liquen plano, el tratamiento sintomático de estas lesiones con corticoides tópicos y la observación cuidadosa es razonable, ya que la malignidad sea descartada¹². Actualmente se considera que hay dos razones para el tratamiento de las lesiones de VIN: el alivio sintomático de la progresión de la enfermedad por enfermedad y prevenir el carcinoma invasor, mientras que preserva la anatomía y la función vulvar^{7,13}.

El tratamiento recomendado inicialmente para el carcinoma in situ de la vulva fue la vulvectomía simple. Como el conocimiento de la VIN ha ido en aumento, este procedimiento ha sido considerado como un tratamiento excesivo para la mayoría de los casos de VIN. La deformación de la anatomía de la vulva y la alta tasa de recaída asociado con el tratamiento escisión llevó a un mayor uso de la terapia destructiva y la inmunoterapia. Estas técnicas tienen la desventaja principal que es la falta de material para estudio histológico, que requiere un examen detallado vulvoscópico, con múltiples biopsias son necesarias para evitar cualquier foco de carcinoma

invasor, pero tiene la ventaja de reducir considerablemente la morbilidad^{6,7}.

La tendencia actual es un tratamiento individualizado, reservando la resección del conducto para las mujeres mayores con VIN y diferenciadas en función del riesgo de brotes de la invasión subyacentes considerable. En VIN clásico en las mujeres jóvenes y, siempre que sea posible, debemos adoptar un enfoque más conservador.

Dada la posibilidad de regresión espontánea, algunos autores recomiendan la terapia de abstinencia durante 6 meses a 1 año. Este enfoque puede estar justificado en pacientes cuidadosamente seleccionadas, en los que la acción puede ser justificada, sobre todo en mujeres que se someten período temporal de inmunosupresión, como ocurre en las mujeres embarazadas y los ciclos de quimioterapia y corticoterapia²³.

Los tratamientos a considerar incluyen: Métodos citodestructivos (cauterización físico o químico, CO₂ vaporización con láser).

Métodos de escisión (simple retirada lugar, parcial o total de la piel vulvectomía, con o sin colgajo de rotación).

Combinación de citodestructivas escisión y técnicas.

La inmunoterapia sola o combinada con la terapia de escisión / citodestructivas.

La recurrencia de la enfermedad pueden ocurrir, independientemente de la modalidad terapéutica en 15 a 57% de casos²⁴. Por lo tanto, el aspecto más importante del tratamiento es el seguimiento.

Métodos Cito-destrutivos (cauterización química o la física, la vaporización con láser de CO₂)

La NIV, independientemente de su tipo morfológico, tiende a involucrar a la unidad pilosebácea del epitelio vulvar en 30-50% de los casos y se puede extender hasta una profundidad de 3,5 mm de la superficie del epitelio, un aspecto que debe ser valorado en la planificación de este tipo de terapia⁶.

Los métodos destructivos son los siguientes:

5-fluorouracilo (5-FU) es un antagonista de la pirimidina que inhibe la síntesis de ADN y previene la replicación celular. Requiere de 6 a 10 semanas de tratamiento y los pacientes comienzan a tener respuesta inflamatoria intensa en 2 semanas. Las diferentes respuestas locales de los tejidos pueden ocurrir como eritema, edema, descamación de la piel y dolor significativo. Después de la finalización del tratamiento, la curación del tejido se completa en 4-6 semanas. Las ventajas de este método sería una cicatriz mínima, sin embargo, el epitelio neoplásico de las zonas pilosas no es tratada adecuadamente por la exfoliación superficial de 5-FU que puede salvar conductos sebáceos y los folículos pilosos. La ineficiencia potencial combinada con la interrupción prematura del tratamiento hace que este tratamiento de un valor limitado.

Electrocauterización y el ácido tricloroacético (ATA) en una concentración elevada (70-90%) se puede utilizar en áreas pequeñas y peludas no.

La vaporización con láser: es una opción efectiva, la curación estéticamente aceptable. La vaporización con láser se puede realizar en forma ambulatoria y el grado de tejido tratado puede ser controlado con precisión en manos experimentadas con el uso adjunto del colposcopio. Las desventajas de la terapia con láser son: dolor postoperatorio y el tiempo de curación prolongado (aproximadamente 3 semanas). Aproximadamente el 75-85% de la VIN se encuentran en zonas sin pelo, en esas zonas deben llegar a la profundidad de la vaporización de un mm²⁵. Para erradicar las lesiones en las zonas con pelo, la profundidad de destrucción debe llegar a una profundidad de 3 mm^{26,27}.

Escisión local amplia: esta terapia se puede hacer en forma ambulatoria y tiene la ventaja de proporcionar material para el análisis histopatológico. Aunque ningún estudio ha evaluado el tamaño de los márgenes, los médicos más experimentados creen que un margen de 5 mm de epitelio normal es apropiado para VIN. Buenos resultados se han reportado, con la extirpación quirúrgica y la vaporización con láser.

Inmunoterapia: tratamientos no quirúrgicos pueden preservar la anatomía y la función de la vulva. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de VPH 16 en el 78 y el 92% de VIN 3, se puede sugerir que las mujeres afectadas por NVI tienen una predisposición genética que conduce al fracaso de la respuesta inmune adecuada para el VPH 16. Un modificador de la respuesta inmune con propiedades antivirales y antitumorales, como el imiquimod crema al 5% se ha investigado y varios estudios publicados han demostrado la eficacia y seguridad en el tratamiento de la

Aplicación tópica con Imiquimod crema al 5% puede ser utilizado como terapia de primera elección (en pacientes que no quieren citodestructivos o métodos de escisión), la terapia de segunda elección (pacientes con múltiples recaídas después de otras terapias) y como terapia de combinación (combinación de citodestructivo método / inmunoterapia escisión).

Como el mecanismo de acción de esta droga afecta al sistema inmunológico, no hay una respuesta estándar para todas las personas. Así que el secreto de la manipulación de la crema de imiquimod es comenzar con la dosis recomendada por el laboratorio (tres veces por semana) y la respuesta clínica como a tientas la dosis correcta para cada materia como la presencia de la respuesta clínica y reacciones adversas. El tratamiento debe interrumpirse tan pronto como hubo la regresión total de las lesiones. Las reacciones adversas locales tales como eritema, picor, descamación y la inflamación son frecuentes (50%), pero la queja de dolor local y la incidencia de reacciones sistémicas (síntomas gripales, cefalea, coriza y mialgia) es muy baja (<3%). Se cree que estas reacciones, en su mayoría son de leves a moderadas y son bien tolerado por los pacientes, están vinculados a la liberación de citoquinas proinflamatorias que forman parte del mecanismo de acción de imiquimod. Estas respuestas no deben ser vistas en forma negativa, sino como un signo indirecto de que el sistema inmune se activa.

A menudo, las medidas locales son fácil de mitigar las molestias de los síntomas tales como: interruptor de la crema de imiquimod (Lunes / miércoles / viernes) con una reepitelización emolientes (vaselina) o crema (clostebol) (Martes / Jueves / Sábado y Domingo), disminución de la frecuencia aplicación (2 veces a la semana) disminución de la tasa de aplicación (sobre de la mitad); reducir el tiempo de (06.04 horas). En caso de reacciones locales más intensas, puede interrumpirse el tratamiento durante una o dos semanas hasta que la mejora de los síntomas locales, y poco después de reiniciar. Durante esta pausa no hay perjuicio en el tratamiento o la prolongación del tratamiento, porque el sistema inmunológico está activo.

La regresión completa de las lesiones se producen en promedio de 8 a 12 semanas, y el 40% de las mujeres con respuesta completa ya existe en las primeras seis semanas de tratamiento³². Sin embargo, las lesiones muy extensas pueden requerir un tratamiento de hasta 16 semanas, y si hay lesión residual debe ser elegido por la complementación con el método citodestructivo y / o escisión. El tratamiento con imiquimod se puede utilizar para convertir una vulvectomía simple en la escisión simple local de lesiones residuales, pero

el riesgo inherente a la demora en el tratamiento en 3 a 4 meses frente a intervención quirúrgica, con menor morbilidad debe ser considerada. El carcinoma invasor debe ser excluido antes del tratamiento con imiquimod también áreas residuales después de 3 meses de tratamiento debe ser extirpado.

En el estudio comparativo y controlado con placebo en 52 mujeres con NIV multifocal 2 y 3, sin evidencia de microinvasión se observó respuesta global objetiva de 81% (respuesta completa y 35%) después de 20 semanas en el grupo tratado versus ninguna respuesta en el grupo placebo. Los autores sugieren que imiquimod parece abrir una puerta de esperanza para el tratamiento médico de las lesiones multifocales de VIN o su reducción dimensional, con vistas a la terapéutica de escisión o destructivos definitivos³³. Otros autores han reportado éxito en el tratamiento de papulosis bowenoide en mujeres con inmunidad anormal aparentemente 34-37 y también en las mujeres con inmunosupresión, trasplantado el 38 y 39 con el SIDA.

Recientes meta-análisis evaluaron la eficacia de imiquimod crema al 5% en el tratamiento de la VIN, y señaló que la tasa media de respuesta completa a la NIV descrito en la literatura fue de 51%. La tasa de respuesta parcial fue del 25% y la tasa de recidiva fue del 16%. El seguimiento de los casos de VIN 2 a 32 meses. La droga fue razonablemente bien tolerada, los efectos secundarios fueron manejables. Con base en estos resultados, los autores concluyeron que imiquimod parece ser un modo seguro de tratamiento y, posiblemente, una alternativa a los métodos actualmente disponibles. Sin embargo, no hay estudios comparativos de la evaluación de su eficacia frente a los modos tradicionales de tratamiento⁴⁰.

MARCADORES BIOLÓGICOS

Si no se indica rutinariamente, su uso está restringido sólo en casos excepcionales, cuando hay incertidumbre diagnóstica.

La proteína p16: sobreexpresión de la proteína p16 apoya la progresión de la disfunción del ciclo y la proliferación celular. En la vulva, el p16 es positivo en VIN asociadas con el VPH, pero negativo en el VIN no asociadas con VPH¹³.

MIB-1 (Ki-67): La actividad proliferativa se puede ver con un marcador de proliferación MIB-1, que es un antígeno anticuerpo monoclonal Ki-67. La expresión de MIB-1 es contenida en las células basales y puede ayudar a distinguir VIN diferenciado epitelio normal, cuando ésta capa basal en general, negativos para MIB-1¹³.

p-53: p53 está involucrada en la regulación de la apoptosis. La inmunotinción de p53 puede tener valor para distinguir el epitelio normal VIN diferenciado. El índice de etiquetado de p53 en la capa basal de VIN diferenciado es a menudo superior al 90% y las células p53 positivas se extienden desde la capa basal hasta los niveles más altos (extensión suprabasal)¹³.

Terapéutica de NIV – Consideraciones que deben ser tomadas en cada decisión terapéutica	
Edad	Potencial Maligno
Síntomas	Preservación de La función
Topografía de las lesiones	Factores psicológicos
Multicéntricas	Recurrencia

USO DE LA VACUNA PROFILÁTICA CONTRA VPH

Hay que recordar que la vacuna contra el VPH no trata la enfermedad activa, es decir, la biología molecular positivo para ADN del VPH. **Cuando se usa como profilaxis, es decir, para evitar una nueva infección**, las vacunas contra el VPH, la vacuna bivalente (16,18) u oncogénicos llama la vacuna de GSK y la tetravalente (6/11/16/18) de MSD, se indican para la prevención de lesiones precancerosas y el cáncer de cuello uterino, pero sólo la vacuna cuadrivalente está aprobada para la protección contra las lesiones precancerosas y el cáncer de la vulva y vaginas⁴¹.

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó la inclusión en el prospecto de la vacuna tetravalente para prevenir la re-infección o la reactivación de la enfermedad para el VPH. Los estudios sugieren que los anticuerpos generados por la infección natural no puede proporcionar una protección completa contra futuras infecciones (reinfección / reactivación) y las enfermedades relacionadas en algunos individuos. El análisis comparativo se realizó en 2.617 mujeres con anticuerpos positivos después de la infección natural y fueron asignados aleatoriamente a recibir o no la vacuna tetravalente. La infección natural por el VPH no causó una respuesta inmune suficiente para evitar que los sujetos de placebo desarrollar la enfermedad posteriores relacionados con los tipos de VPH, incluso la erradicación del virus después de la infección anterior. En

el grupo de mujeres vacunadas con la vacuna tetravalente contra el VPH (6,11,16,18), no fue la inducción de una respuesta amnésica y la prevención de la reinfección o la reactivación de la enfermedad relacionada con el VPH contenidos en la vacuna. Por ejemplo, una mujer que elimina la infección pasada por VPH 16, mostraron protección contra el desarrollo de la enfermedad en seguimiento⁴².

La administración de la vacuna contra el VPH (3 dosis: 0, 1-2, 6 meses) se puede hacer simultáneamente con el tratamiento de la enfermedad activa o después del tratamiento, pero la mujer debe advertir que la vacunación no interfiere con el curso de la enfermedad actual, actuando sólo en el futuro mediante la prevención de nuevas infecciones por otros tipos de VPH y la prevención de la reinfección / reactivación por el mismo tipo viral. Las mujeres vacunadas deben recibir orientación sobre la necesidad de seguir proporcionando la detección del cáncer cervicouterino y cáncer de seguimiento de rutina.

Tabela 1. Incidencia del impacto de la vacuna cuadrivalente contra HPV (6/11/16/18)

	enfermedad de la vulva después de la terapia definitiva cervical ⁴³	enfermedad cervical después del tratamiento de la enfermedad vulvar ⁴³	nueva enfermedad después de la vulva tratamiento ⁴³
Cualquier tipo de HPV	46% de reducción de condiloma acuminado, VIN o NIVA	40% de reducción en las lesiones NIC 1 o peor 53% de reducción de CIN2 o lesiones más graves	44% de reducción de condiloma acuminado, VIN o NIVA
HPV 6/11/16/18	82% reducción de condiloma acuminado, NIV ou NIVA	67% reducción de NIC1 ou lesion mas grave 48% reducción de NIC2 o lesión más grave	79% reducción de condiloma acuminado, NIV ou NIVA

SEGUIMIENTO

Los estudios de análisis univariado y multivariado han demostrado que los principales factores de riesgo de recidiva, independientemente del método de tratamiento utilizado, son la multicentricidad, multifocalidad, presencia de VPH de alto riesgo, la infección por el VIH y el margen de resección de menos de 5 mm. El tratamiento precoz de recidivas es más fácil, un comportamiento menos mutilante y menos riesgo de progresión a carcinoma invasivo⁶.

Es necesario seguir un semestre o un año para el resto de la vida en las mujeres con NIV; debe ser considerado como parte del campo continuo del riesgo. En primer lugar, cerca de la mitad de las mujeres con NIV tendrá nueva enfermedad de la vulva en los próximos 15 años de tratamiento inicial³. En segundo lugar, todo el tracto anogenital queda en situación de riesgo de la enfermedad intraepitelial o invasiva en cualquier

momento. A pesar de la recurrencia de VIN o el desarrollo de cáncer invasor se producen más a menudo en los márgenes de resección incompleta de la enfermedad, estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento en el campo de piel de la vulva previamente normal³.

En conclusión, el tratamiento de la VIN se basa en un conocimiento amplio de la historia natural de esta enfermedad y la necesidad de controlar los síntomas. Las consideraciones éticas, los síntomas y las limitaciones de tiempo de restringir la conducta expectante y la conducta debe guiarse en las principales observaciones clínicas y pruebas indirectas de VIN y la asociación de cáncer de la vulva se describe en la literatura médica. En VIN diferenciado, la extirpación quirúrgica de las lesiones permite la evaluación patológica de los márgenes quirúrgicos. En VIN habitual o clásico, el tratamiento debe ser individualizado y su objetivo es aliviar los síntomas, prevenir la progresión y la preservación de la anatomía normal y función genital.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sturgeon, SR, Brinton, LA, Devesa, SS et al. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol*, 166 (5): 1482-1485, 1992.
2. Jones, RW. Vulvar intraepithelial neoplasia: current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol*, 22: 393-402, 2001.
3. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia. Aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1319-26.
4. Sykes P, Smith N, McCormick P, Frizelle FA. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3): a retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002;42(1):69-74.
5. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler, MG, et al. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*. 2000;45(8):613-5.
6. Fonseca-Moutinho JA. Neoplasia intra-epitelial vulvar: um problema atual. *RBGO* 2008; 30(8): 420-6.
7. Holschneider CH. Vulvar intraepithelial neoplasia. Disponível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=3dgyne_onc/5090=26view=3dprint. Última atualização em abril 2010. Acesso em 15/01/2011.
8. Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human 18. papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet Gynecol*. 1997;90(5):748-54.
9. Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(20):1516-23.
10. Campaner AB, Santos RE, Galvão MAL. Importância do tabagismo na carcinogênese do colo uterino. *Femina* 2007;35(11):713-717.
11. Massad LS, Silverberg MJ, SPRINGER G. et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 190 (5): 1241-1248, 2004.
12. Duong TH, Flowers LC. Vulvo-vaginal cancers: risks, evaluation, prevention and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(4):783-802.
13. Heller et al. Update on intraepithelial neoplasia of the vulva: proceedings of a Workshop at the 2009 World Congress of the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, Edinburgh, Scotland, September 2009. *J Low Genit Tract Dis*. 2010 Oct;14(4):363-73.
14. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer*. 2011;2011:951250.
15. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2006;10(3):161-9.
16. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, van Kempen LC, de Hullu JA. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):851-6.
17. Blanc B, Benmoura D, D'Ercole C. Diagnostic and therapeutic approach of VIN3 among young woman. In: MONSONEGO, J. Challenges of Modern Medicine Volume 9: Papillomavirus in Human Pathology. Roma: Ares-Serono Symposia Publications, 1995, p. 413-418.
18. Modesitt SC, Waters AB, Walton, L et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol*, 92 (6): 962-966, 1998.
19. Hussein-zadeh N, Recinto C. Frequency of invasive cancer in surgically excised vulvar lesions with intraepithelial neoplasia (VIN 3). *Gynecol Oncol*, 73 (1): 119-120, 1999.
20. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009;113(4):917-24.
21. Garland SM, Insinga RP, Sings HL, Haupt RM, Joura EA. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1777-84.
22. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):645-51.
23. Jones WJ, Rowan DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. *Obstet Gynecol*, 96 (3): 470-472, 2000.
24. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol*, 56 (1): 8-21, 1995.
25. Wright VC, Davies E. Laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: principles and results. *Am J Obstet Gynecol*, 156 (2): 374-378, 1987.
26. Reid R, Elfont EA, Zirkkin RM. et al. Superficial laser vulvectomy. II. The anatomic and biophysical principles permitting accurate control over the depth of dermal destruction with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol*, 152 (3): 261-271, 1985.
27. Shatz P, Bergeron C, Wilkinson EJ, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia and skin appendage involvement. *Obstet Gynecol*, 74 (5): 769-774, 1989.
28. Jayne CJ, Kaufman RH. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2/3 with imiquimod. *J Reprod Med*, 47 (5): 395-398, 2002.
29. Le T, Menard C, Hicks-Boucher W, Hopkins L, Weberpals J, Fung-Kee-Fung M. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3):579-84.
30. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov;107(2):219-22.
31. HAIDOUPOULOS, D.; DIAKOMANOLIS, E.; RODOLAKIS, A. et al. Safety and efficacy of locally applied imiquimod cream 5% for the treatment of condylomata acuminata of the vulva. *Arch Gynecol Obstet*, 2003.
32. Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 ;101(1):3-10.
33. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, Kagie MJ, Meijer CJ, Aaronson NK, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Zijlstra FJ, Burger MP, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1465-73.
34. Diaz-Arastia C, Arany I, Robazetti SC, et al. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical imiquimod 5%. *Clin Cancer Res*, 7 (10): 3031-3033, 2001.
35. Petrow W, Gerdson R, Uerlich M, et al. Successful topical immunotherapy of Bowenoid papulosis with imiquimod. *Br J Dermatol*, 145 (6): 1022-1023, 2001.
36. Testa R, Marchitelli C, Secco G, et al. Tratamiento del VIN de alto grado con imiquimod. In: XI International Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, 2002. Barcelona. Proceedings of the XI International Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, 2002, p. 328-329.
37. Richter ON, Petrow W, Waldermann E, et al. Bowenoid papulosis of the vulva-immunotherapeutic approach with topical imiquimod. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2003. Acesso em: 23/Jan/2003.
38. Travis LB, Weinberg JM, Krumholz BA. Successful treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod 5% cream in a lung transplanted patient. *Acta Derm Venereol*, 82 (6): 475-476, 2002.
39. Redondo P, Lloret P. Topical imiquimod for Bowenoid papulosis in an HIV-positive woman. *Acta Derm Venereol*, 82 (3): 212-213, 2002.
40. Mahto M, Nathan M, O'Mahony C. More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS*. 2010;21(1):8-16.
41. CDC. MMWR 59 (20), May 28, 2010. Disponível em <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5920.pdf>
42. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009 Oct 14;5(10).
43. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Sings HL, James MK; for the FUTURE I and II Study Group. Impact of Gardasil® in women who have undergone definitive therapy. Abstract. Eurogin 2010; SS 4-3. Available from: http://www.eurogin.com/2010/EUROGIN2010_Abstracts.pdf