

Neoplasia intraepitelial de la vulva. Aspectos epidemiológicos, preventivos, diagnósticos y terapéuticos

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Víctor Manuel Vargas-Aguilar**

RESUMEN

La neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) es un problema cada vez más común, principalmente en mujeres de 40 años. El término VIN se utiliza para señalar lesiones escamosas de alto grado y se subdivide en VIN tipo habitual que incluye la VIN verrugosa, basaloides y mixto y VIN diferenciada. La VIN de tipo habitual se asocia comúnmente con genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH) y otros factores de riesgo para la persistencia del VPH, como tabaquismo e inmunosupresión o inmunodeficiencia, mientras que la VIN diferenciada generalmente no está asociada con el VPH y es más a menudo asociada con enfermedades dermatológicas vulvares, como el liquen escleroso. La biopsia está indicada para cualquier lesión vulvar pigmentada y está indicado el tratamiento para todos los casos de VIN, cuando se descarta la invasión oculta el tratamiento quirúrgico con ablación por láser o manejo médico con control clínico después de la resolución, a los seis y 12 meses y posteriormente anual.

Palabras clave: *Virus del papiloma humano (VPH), liquen escleroso, enfermedad de Paget, diagnóstico y tratamiento.*

ABSTRACT

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is an increasingly common, especially in women aged 40 problem. The term VIN is used to indicate high-grade squamous lesions and is subdivided into VIN usual type VIN including warty, basaloid, and mixed VIN and differentiated. The VIN usual type VIN is commonly associated with oncogenic genotypes of human papillomavirus (HPV) and other risk factors for HPV persistence, such as smoking and immunosuppression or immunodeficiency, whereas differentiated VIN usually is not associated with HPV and is most often associated with vulvar skin diseases such as lichen sclerosus. Biopsy is indicated for any vulvar pigmented lesion and is suitable treatment for all cases of VIN, when discarded invasion hidden surgical treatment with laser ablation, or medical management with clinical control after resolution, at 6 and 12 months and then annually.

Key words: *Human papilloma viruses (HPV), lichen sclerosus, Paget disease, diagnostic and treatment.*

INTRODUCCIÓN

Epidemiológicamente la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) es un problema cada vez más común, principalmente en mujeres de 40 años; se ha incrementado la incidencia en Estados Unidos más de cuatro veces entre 1973 y el 2000;¹ también se informa la regresión espontánea, pero la VIN es considerada una lesión premaligna,² 16%

de las mujeres que no recibieron ningún tratamiento progresaron a cáncer antes del tratamiento,² también se reporta regresión del cáncer, especialmente en mujeres en quienes se diagnosticó cáncer durante el embarazo,³ el riesgo de progresión del cáncer es mayor que los riesgos del tratamiento y los factores pronósticos no son suficientemente fiables para seleccionar mujeres para el tratamiento. Se identifica cáncer invasivo oculto en 3% de las mujeres sometidas a cirugía para VIN, aunque dos tercios de los casos de cáncer invasivo en las mujeres que reciben tratamiento quirúrgico para la VIN son superficiales.³

* Servicio de Ginecología, Hospital Juárez de México.

** Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS.

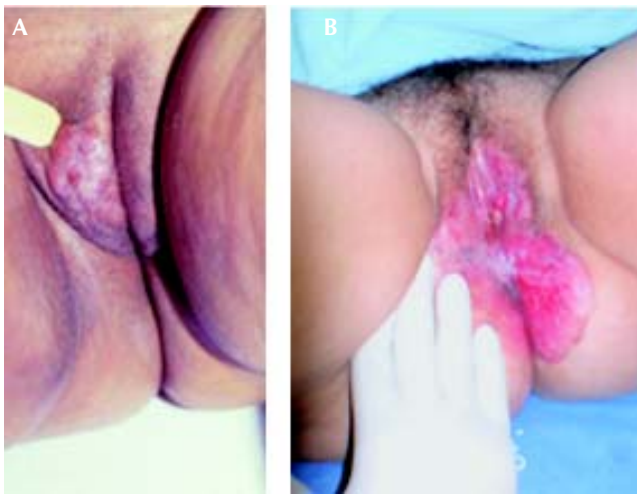


Figura 1. A. Enfermedad de Paget de la vulva. **B.** Enfermedad de Paget con cáncer de vulva asociado.

Anteriormente la VIN escamosa se clasificó en tres grados, similar a la neoplasia intraepitelial cervical, después se determinó que VIN-1 refleja la infección generalmente autolimitada causada por el virus del papiloma humano (VPH); en 2004, la ISSVD la sustituyó por el sistema de clasificación actual en un solo grado, donde la lesión de alto grado se clasifica como VIN⁴ y en el sistema actual la VIN se divide en tipo normal o habitual de la VIN (incluye a la VIN verrugosa, basaloide y mixta) y la VIN diferenciada; la VIN tipo habitual se asocia comúnmente con genotipos de VPH cancerígenos y otros factores de riesgo de persistencia del VPH, como tabaquismo y estado de inmunodepresión o inmunodeficiencia, mientras que la VIN diferenciada generalmente no está asociada con VPH y más a menudo se asocia con enfermedades dermatológicas vulvares, como el liquen escleroso, pero es más probable que esté asociada con carcinoma de células escamosas de la vulva que los de tipo de VIN usual o habitual.



Figura 2. A. Lesión de vulva color marrón. **B.** Lesión vulvar de color blanco. **C.** Neoplasia intraepitelial de vulva que presenta áreas papulares multifocales de color blanquecino en la parte superior de los labios derechos y clítoris y rosadas en la horquilla y periné.



Figura 3. Lesión acetoblanca elevada delimitada compatible con VIN.



Figura 4. Lesión de vulva posterior a prueba de Collin positiva.

Las lesiones planas asociadas con atipia basal y cambios coilocíticos (anteriormente denominado VIN 1) se consideran condilomas en el sistema actual de clasificación de la ISSVD y son tratados como tal.⁴ Otras neoplasias vulvares intraepiteliales, como enfermedad de Paget, que puede estar asociada con cáncer de vulva (Figura 1) y melanoma *in situ*, son raros.

La prevención con la inmunización de la vacuna tetravalente contra el VPH, que es efectiva contra los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18, disminuye el riesgo de VIN y está aprobada y recomendada su aplicación,⁵ a diferencia de la vacuna bivalente contra VPH-16/18 que no está aprobada para esta indicación. El tabaquismo se asocia fuertemente con el tipo habitual de VIN y la suspensión debe indicarse, aunque no se ha demostrado reducción de la incidencia o recurrencia de la VIN después del tratamiento al dejar fumar. La VIN diferenciada está asociada con dermatosis vulvar y su tratamiento reduce el riesgo de VIN y subsecuentemente el cáncer de vulva.

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de tamizaje para la prevención del cáncer de vulva a través de la detección oportuna de la VIN; la citología dificulta el rendimiento e interpretación de los resultados de la prueba y el diagnóstico se limita a la evaluación visual. La aparición de la VIN varía y la mayoría de las mujeres tienen lesiones elevadas visibles y también lesiones planas. El color puede variar de blanco a grisáceas o de color rojo y de marrón a negro; aspectos clínicos de la VIN (Figura 2).

La biopsia está indicada en cualquier lesión vulvar pigmentada y en todas las lesiones verrugosas evidentes en mujeres posmenopáusicas, principalmente cuando no existe respuesta al tratamiento local. La magnificación con colposcopio (vulvoscopia) (Figura 3), o lupa, es útil para determinar el grado de la enfermedad y se realiza después de aplicar ácido acético a 3-5% en la vulva durante varios minutos; sólo en lesiones queratinizadas se dificulta el estudio; la prueba de azul de toluidina (Figura 4) se utiliza con poca frecuencia y raramente ayuda en el diagnóstico de VIN.

TRATAMIENTO

El tratamiento se recomienda para todas las mujeres con VIN y la escisión local amplia está indicada cuando se sospecha cáncer. Cuando la invasión oculta no es una preocupación la VIN puede ser tratada con terapia quirúrgica, ablación por láser o terapia médica.

Tratamiento quirúrgico

La escisión local amplia es la intervención inicial preferida para mujeres con hallazgos clínicos o patológicos que sugieran cáncer, independientemente que la biopsia reporte sólo VIN, para obtener una pieza quirúrgica adecuada para estudio histopatológico. La escisión se adapta a las características de la lesión, también es aceptable cuando se sospecha de cáncer y la vulvectomía superficial, que elimina toda la piel vulvar, rara vez es necesaria, pero es útil en casos de lesiones multifocales confluentes, que ocurre en mujeres con inmunosupresión. El estado de los márgenes quirúrgicos son importantes, el riesgo de recurrencia cuando los márgenes son positivos vs. negativos;⁶ un margen de 0.5 a 1 cm es adecuado, pero se modifica cuando las lesiones se localizan en clítoris, uretra, ano u otras estructuras críticas.

Ablación por láser

La ablación con láser es aceptable para el tratamiento de la VIN cuando se descarta cáncer y se utiliza para lesiones individuales, multifocales o confluentes, aunque el riesgo de recurrencia es mayor que la escisión.^{7,8} La potencia utilizada es 750-1,250 W/cm², que es fundamental para evitar lesiones de coagulación profunda. La colposcopia después de la aplicación de ácido acético 3-5% facilita delimitar los márgenes de la lesión, y el uso de un micromanipulador o pieza de mano con medidor de la profundidad permite la aplicación de alta potencia sin desenfoco inadvertido, también un margen de piel de apariencia normal debe ser tratada y la destrucción de las células es a través de todo el espesor del epitelio. En zonas pilosas se extirpan los folículos pilosos, que pueden contener VIN y extenderse a la grasa subcutánea ≥ 3 mm; las lesiones grandes de VIN en áreas pilosas son tratadas preferentemente con otras modalidades. La ablación con láser en la piel sin pelo debe extenderse a través de la dermis, hasta 2 mm.

Tratamiento médico

La aplicación tópica de imiquimod al 5% es efectiva para el tratamiento de la VIN,⁹ se aplica tres veces a la semana en las zonas afectadas durante 12-20 semanas y control colposcópico a intervalos de cuatro a seis semanas durante el tratamiento, las lesiones residuales se tratan quirúrgicamente. El eritema y dolor vulvar son los efectos adversos y en pacientes inmunosuprimidas es limitada la experiencia con imiquimod, y debido a que actúa como



inmunomodulador local disminuye la eficacia en estas mujeres. La terapia fotodinámica es eficaz, pero requiere equipo especializado y adiestramiento especializado. La crema de cidofovir tópica y la crema de 5-fluorouracilo tienen diferentes grados de eficacia, pero sus efectos adversos son mayores que impiden su uso generalizado.

CONTROL CLÍNICO Y SEGUIMIENTO

Las tasas de recidiva después de cualquier tratamiento son 30 a 50% y mayores si los márgenes son positivos; durante el seguimiento, las mujeres con VIN son consideradas en riesgo de recurrencia de VIN y desarrollo de cáncer de vulva durante toda su vida; sólo la autoinspección de la vulva y por el médico son adecuadas; como la progresión de las lesiones es lenta, y si la respuesta al tratamiento es completa el control clínico semestral o anual después del tratamiento es adecuado.

CONCLUSIONES

La inmunización con la vacuna tetravalente contra el VPH disminuye el riesgo de VIN y debe ser recomendada; no existen pruebas de tamizaje para cáncer de vulva a través de la detección temprana de VIN y el diagnóstico se limita a la evaluación visual con biopsia de las lesiones vulvares pigmentadas. Mujeres posmenopáusicas con verrugas genitales se deben hacer biopsia y cuando la respuesta al tratamiento ha fallado. El tratamiento está indicado en la VIN y se recomienda la escisión local amplia cuando se sospecha cáncer, a pesar de un reporte histopatológico de sólo VIN, para identificar invasión oculta. Cuando la invasión es oculta la VIN se trata con escisión; el manejo de la VIN también se realiza con la ablación con láser o imiquimod tópico. Las mujeres con VIN son consideradas en riesgo de recurrencia de VIN y cáncer de vulva durante toda su vida. Después del tratamiento las mujeres son controladas semestralmente y posteriormente de forma anual.

REFERENCIAS

1. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in

situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1018-22.

2. 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.
3. 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: 645-51.
4. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 50: 807-10.
5. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325-39.
6. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC Jr, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 962-6.
7. Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO(2) laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 277-81.
8. Reid R. Superficial laser vulvectomy. III. A new surgical technique for appendage-conserving ablation of refractory condylomas and vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 504-9.
9. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008; 358: 1465-73.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández
Ginecólogo oncólogo
Biólogo de la reproducción humana
Insurgentes Sur, Núm. 605-1403
Col. Nápoles
C.P. 03810, México, D.F.
Tel.: 5574-6647
Correo electrónico:
vargashernandez@yahoo.com.mx