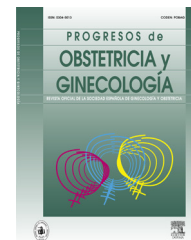




PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Carcinoma oculto de vulva en neoplasia vulvar intraepitelial diferenciada

Ana Isabel Gómez Calvo^{a,*}, Guadalupe García López^a, M. Pilar Ortega de la Orden^b, Karen Beatriz Romero Figueroa^b y Luis Ignacio Verdú Martín^a

^a Servicio Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^b Servicio Anatomía Patológica, Hospital General de Segovia, Segovia, España

Recibido el 12 de octubre de 2011; aceptado el 23 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Neoplasia intraepitelial vulvar;
Neoplasia vulvar intraepitelial diferenciada;
Prurito;
Carcinoma de vulva

KEYWORDS

Vulvar intraepithelial neoplasia;
Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia;
Pruritus;
Occult carcinoma of the vulva

Resumen Presentamos el caso de una mujer de 74 años con una lesión vulvar asociada a prurito vulvar, de 2 años de evolución. La paciente ha sido tratada con múltiples tratamientos tópicos y, por persistencia de la lesión y sintomatología, fue derivada a nuestra consulta. Se realiza una biopsia de la lesión y corresponde a una neoplasia vulvar intraepitelial diferenciada. El tratamiento inicial fue una escisión amplia, con el hallazgo anatomopatológico de carcinoma oculto escamoso de vulva. Posteriormente, se realiza una vulvectomía radical con biopsia selectiva de ganglio centinela, confirmando el diagnóstico de carcinoma epidermoide vulva estadio IB.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Occult carcinoma of the vulva in a differentiated vulvar intraepithelial neoplasia

Abstract We present the case of a 74-year-old woman with a 2-year history of a vulvar lesion associated with pruritus. The patient was treated with multiple topical treatments but, due to the persistence of the lesion and symptoms, she was referred to our clinic. The results of biopsy of the lesion corresponded to differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. The initial treatment was wide local excision, with the pathological finding of occult differentiated squamous carcinoma of the vulva. The lesion was treated surgically through radical vulvectomy with sentinel node biopsy, which confirmed the diagnosis of stage IB squamous vulvar carcinoma.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) es una lesión precancerosa del epitelio escamoso de la vulva. A pesar de que el cáncer de vulva es un tumor poco frecuente, en los últimos años se ha constatado un aumento importante en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cepede19@gmail.com (A.I. Gómez Calvo).



Figura 1 Localización más precisa de la lesión a través del test de Collins (azul de toluidina y posterior ácido acético 26%) A) En la exploración se objetiva una lesión blanquecina de 1×1 cm en cara interna de labio menor izquierdo. B) Se realiza test de Collins: pintando con azul de toluidina al 1% la zona sospechosa. C) Lavado con ácido acético: el azul de toluidina es captado por los núcleos celulares, de esta forma se confirma una zona con mayor captación de azul extendiéndose hacia el clítoris y el borde superior de labio menor derecho, donde se realiza la biopsia.

la incidencia del VIN. Se debe principalmente a un incremento en la prevalencia de infecciones por VPH¹, y en el caso de la VIN diferenciada, a una mejora en los métodos diagnósticos de las lesiones premalignas². La detección de lesiones preneoplásicas en la vulva no es sencillo. Al igual que en otras enfermedades de la vulva, el diagnóstico se basa en una buena anamnesis, en una inspección detallada de la vulva y, finalmente, en la biopsia de las lesiones sospechosas.

Presentamos el caso de una mujer anciana con lesión vulvar y prurito asociado, de más de un año de evolución, que fue tratada con múltiples tratamientos tópicos, y que tras una adecuada inspección y biopsia se diagnosticó de VIN diferenciada, cuyo tratamiento fue la exéresis amplia, donde encontramos un carcinoma oculto de vulva.

Caso clínico

Paciente de 74 años que acude a consultas externas de ginecología de nuestro hospital remitida por su médico de atención primaria por una lesión vulvar de más de un año de evolución, que se acompaña de prurito vulvovaginal que no cede tras el tratamiento local con antimicóticos, corticoides y estrógenos tópicos.

En la anamnesis no presenta antecedentes personales de interés. En la exploración física presenta unos genitales

externos atróficos, donde se observa una lesión blanquecina de 1×1 cm en la cara interna del labio menor izquierdo (fig. 1). En la especuloscopia no se hallan alteraciones en la vagina ni en el cérvix. Se realiza el test de Collins (azul de toluidina más ácido acético) para seleccionar la zona (fig. 1), confirmando una zona con mayor captación de azul extendiéndose hacia el clítoris y el borde superior de labio menor derecho. Se biopsia con punch de Keyes de 4 mm, con el diagnóstico anatomopatológico de VIN de alto grado (clasificación de la International Society for the Study of Vulvovaginal Disease [ISSVD] 1976)³.

Teniendo en cuenta las características de la lesión, se procede a realizar una exéresis amplia en quirófano (fig. 2). El estudio anatomopatológico de la pieza describe un foco de carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado de 1,1 cm y 3 mm de invasión de profundidad en el seno de lesión neoplásica intraepitelial (VIN) de tipo diferenciado (clasificación ISSVD 2004)⁴ (fig. 3).

Previo estudio de extensión con escáner toraco-abdomino-pélvico sin hallazgos relevantes, se realiza una vulvectomía radical, previa biopsia selectiva de dos ganglios centinelas (fig. 4). El diagnóstico definitivo fue de carcinoma escamoso de vulva en estadio IB. No se realizó tratamiento



Figura 2 Exéresis de lesión sospechosa.

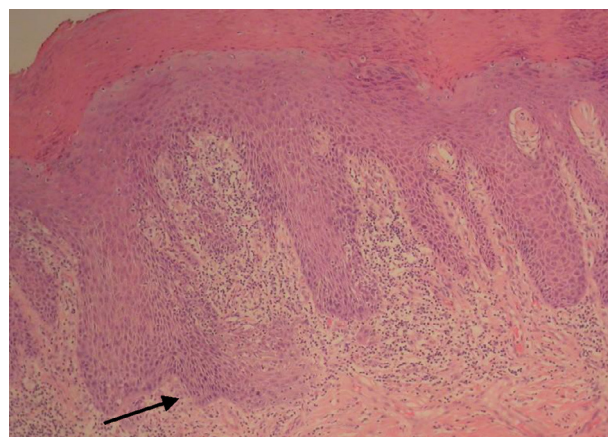


Figura 3 Foco de carcinoma de células escamosas.

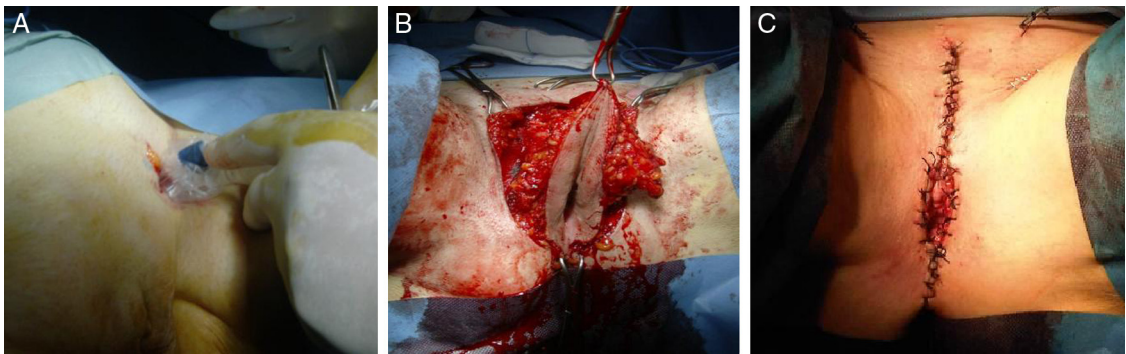


Figura 4 Vulvectomía radical previa a la biopsia selectiva de ganglio centinela. A) Captación de ganglio centinela marcado con tecnecio 99. B) Fase de la vulvectomía radical: extirpación de la zona de vulva cancerosa y parte del tejido sano circundante. C) Finalización de la vulvectomía.

adyuvante. La paciente, tras 6 meses de la intervención, se encuentra en remisión clínica.

Discusión

Las VIN se dividen histológicamente⁵ en no escamosas (que incluye el melanoma in situ y la enfermedad de Paget de la vulva)⁶ y el tipo escamoso (VIN usual y VIN diferenciada)⁷, siendo este último el caso el que aquí se expone.

Se trata de una la lesión precursora del cáncer epidermoide de vulva, por lo que su diagnóstico y tratamiento tienen como objetivo la prevención secundaria. Dada la baja incidencia poblacional del cáncer de vulva, no es eficiente su cribado. Para detectar la VIN son fundamentales la exploración detallada y la biopsia de las lesiones sospechosas, como se realizó en el caso que aquí se presenta⁸.

En 1976, la ISSVD³ introdujo los términos de «carcinoma in situ» y «lesiones vulvares atípicas», a semejanza de la clasificación del cuello uterino, pero la realidad es diferente y la gradación de lesiones VIN I, II y III no coincide con una secuenciación pronóstica, como sucede en el cuello del útero. Por ello, en 2004⁴ esta misma sociedad reclasificó la VIN de tipo escamoso como un concepto que incluía a un conjunto de

lesiones de tipo neoplásico, diferentes según su etiología, morfología, biología y comportamiento (fig. 5):

- *VIN de tipo habitual*: es la más frecuente (90-95% de los casos), se describe siempre ligada al VPH y se diagnostica de preferencia en la mujer joven; suele ser multifocal y recidivante, y corresponde al concepto inicial de VIN I, II y III⁹. *VIN diferenciada (simple)*: es el caso que aquí presentamos. Son menos frecuentes, aparece en mujer anciana, unicéntrica y precozmente invasiva, sin etiología viral, asociada a mutación p53¹⁰, cuyo síntoma más común es el prurito vulvar. (En este caso, la paciente lo presentaba desde hacía más de un año).

Debido a esta variabilidad en la terminología, es mejor que el patólogo especifique qué sistema terminológico está usando, especialmente si el diagnóstico es de VIN, sin ninguna otra especificación. En este caso, inicialmente se clasificó como VIN III³ y finalmente con la exéresis de la zona como VIN diferenciada⁴.

La VIN diferenciada se asocia con más frecuencia al carcinoma escamoso queratinizante que la VIN usual (67% vs. 33% a VIN habitual). La tasa de progresión de la VIN diferenciada es mucho más elevada: el 32,8% cuando no

CARACTERÍSTICAS	VIN HABITUAL (VIN 2, VIN 3)	VIN DIFERENCIADO
EDAD	Premenopáusicas (35 a)	Postmenopáusicas (> 65 a)
FRECUENCIA	95%	5%
SUBTIPOS HISTOLÓGICOS	Verrucoso / Basaloide / Mixto	
ETIOLOGÍA	HPV oncogénicos (16, 18)	Mutación p53
ASOCIACIÓN	Lesiones preinvasivas e invasivas de cérvix, vagina y ano	Liquen escleroso Hiperplasia células escamosas
COFACTORES	Tabaco, inmunodeficiencia, VIH, RDT, embarazo	
CLINICA	30% sintomáticos: prurito, escozor, disuria, vulvodinia	50% asintomáticas 50% vulvodinia, escozor o prurito
EXPLORACIÓN	Múltiples lesiones (multifocal, multicéntrico), maculares o papulares Color blanco, rojo o marrón	Unifocal y unicéntrica con áreas hiperqueratósicas
EXPLORACIÓN	<div><div></div><div>Bajo riesgo de Ca escamoso invasor tipo verrucoso o</div></div>	<div><div></div><div>Alto riesgo de Ca escamoso queratinizante</div></div>

Figura 5 Diagnóstico diferencial entre VIN habitual (usual) y VIN diferenciada.

son tratadas. Además, las pacientes con VIN diferenciada adyacente a carcinoma escamoso tienen mayor probabilidad de presentar recurrencias ($\times 3$)¹¹. El carcinoma invasivo que aparece en las pacientes tratadas por VIN aparecen en un 50% como carcinomas invasores ocultos descubiertos en la fase diagnóstica¹², como en este caso, que se trató la VIN diferenciada con exéresis quirúrgica amplia, apareciendo un foco de carcinoma. El otro 50% restante se detecta en el seguimiento, bien en la misma localización inicial (si la resección fue incompleta, la media observada de aparición del cáncer a los 2,4 años del seguimiento), o en un lugar distinto debido a un nuevo cambio neoplásico en área de riesgo¹³.

Los objetivos del tratamiento en las neoplasias intraepiteliales serán prevenir el desarrollo de cáncer invasivo y aliviar los síntomas, intentando preservar la anatomía y la función de la vulva.

Si se trata de *VIN diferenciada*, el tratamiento es quirúrgico (escisión local amplia, vulvectomy superficial), ya que tiene la ventaja de obtener material histológico, porque en muchas de estas mujeres puede estar presente un carcinoma invasivo oculto de células escamosas¹⁴. Por ello, en el caso que nos ocupa, se decidió realizar una exéresis amplia de la lesión con márgenes de seguridad apropiados, cerciorando el diagnóstico histopatológico y tratando la lesión con criterios oncológicos, realizando una vulvectomy con biopsia selectiva de ganglio centinela, tras la confirmación de carcinoma infiltrante de vulva.

Si se trata de *VIN usual asociada a infección por VPH*, el tratamiento quirúrgico consiste actualmente en la resección de las lesiones visibles con *bisturí frío*, intentando conservar la normal anatomía de la vulva y su funcionalidad; nunca hay que olvidar que en las lesiones de etiología viral la posibilidad de recidiva es elevada. También se pueden destruir las lesiones mediante *vaporización con láser*, que tiene la ventaja de causar una menor alteración de la anatomía vulvar. Estaría indicada en lesiones multicéntricas, zonas perianales, clitorideas y uretrales. En los últimos años, el tratamiento médico con *imiquimod*¹⁵ ha demostrado su efectividad, ya que no deja cicatrices ni repercute negativamente en la función sexual. El imiquimod es una sustancia moduladora de la respuesta inmunitaria¹⁶, a través de la liberación de citocinas que aumentan la actividad de las células T frente al VPH16; la tasa de recurrencias se sitúa entre el 13 y el 16%. Existen otras terapias menos usadas, como la fotodinamia¹⁷, la aplicación tópica de 5-fluorouracilo, que se tolera peor que el imiquimod debido a sus numerosos efectos secundarios (dolor, inflamación, edema, etc.).

Por tanto, el tratamiento debe ser *individualizado*, basado en un adecuado diagnóstico histopatológico a través de la biopsia, ya que será diferente el abordaje terapéutico según el tipo de VIN.

Todo ello nos hace insistir en que cualquier lesión vulvar de más de 6 semanas de duración que no se resuelve con tratamientos tópicos habituales nos debe poner alerta y debe ser biopsiada, independientemente de la edad de la paciente, como en este caso en que, tras más de un año de tratamiento, el diagnóstico se basó en una exéresis amplia, encontrándonos un carcinoma oculto de vulva.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación

no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*. 2000;45:613–5.
2. Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, Van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. 2009;45:851–6.
3. ISSVD. New nomenclature for vulvar disease. *Obstet Gynecol*. 1976;47:122–4.
4. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med*. 2005;50:807–10.
5. Heller DS, van Seters M, Marchitelli C, Moyal-Barranco M, Pretti M, van Beurden M. Update on ontraepithelial neoplasia of the vulva: Proceedings of Workshop at the 2009 World Congress of the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, Edinburgh, Scotland, September 2009. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14:363–73.
6. Terlou A, Block LJ, Helmerhorst TJM, Van Beurden M. Premalignant epithelial disorders of the vulva; squamous vulvar intraepithelial neoplasia vulvar Paget's disease and melanoma in situ. *Act Obstet Gynecol*. 2010;89:741–8.
7. Fuste V, Alejo M, Clavero O. HPV negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid features. An unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Modern Pathol*. 2009;22:21–4.
8. Van de Nieuwenhof HP, Van der Avoort IA, De Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68:131–56.
9. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2006;10:161–9.
10. Yang B, Hart WR. Progression of simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:429.
11. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Malik S, Luesley DM. Vulva squamous cell carcinoma occurring on a background of differentiated vulva intraepithelial neoplasia is more likely to recur. *J Reprod Med*. 2008;53:397–401.
12. 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.

13. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1319.
14. Roma AA, Hart WR. Progression of simplex (differentiated) vulvar intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma: a prospective case study confirming its precursor role in the pathogenesis of vulvar cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;24:429.
15. Van Seters M, van Beurden M, Ten Kate FJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med.* 2008;358:1465.
16. Todd RW, Steele JC, Etherington I, Luesley DM. Detection of CD8 + T cells responses to human papillomavirus type16 antigens in women using imiquimod as a treatment for high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2004;92:167–74.
17. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar Intraepithelial neoplasia (VIN): CO2 laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;100:271–5.