# **REVISIÓN**

L.M. Puig-Tintoréa

J. Ordib

A. Tornéa

P. Jou<sup>a</sup>

J. Pahisa<sup>a</sup>

J.A. Lejárceguia

Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)

<sup>a</sup>Sección de Ginecología Oncológica y Prevención del Cáncer. Institut Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON). <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Dr. LM Puig-Tintoré.

Rosellón, 168, 2.º 2.ª. 08036 Barcelona. Correo electrónico: lmpuigt@medicina.ub.es

Fecha de recepción: 6/9/02

Aceptado para su publicación: 26/9/02

Vulvar intraepithelial neoplasia (IVN)

L.M. Puig-Tintoré, J. Ordi, A. Torné, P. Jou, J. Pahisa, J.A. Lejárcegui. Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN).

# INTRODUCCIÓN

Las lesiones epiteliales preinvasoras se caracterizan por presentar atipia celular y tener la posibilidad de progresar a enfermedad invasora. En la vulva se ha descrito como tales, a lo largo del tiempo, una serie de entidades clinicopatológicas con una terminología variada, y a menudo confusa, cuya sistematización y clasificación no han sido fáciles. Actualmente se unifican dentro del concepto de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)<sup>1</sup>. Su identificación y tratamiento tienen como objetivo la prevención secundaria del cáncer escamoso de la vulva. Las lesiones intraepiteliales de la vulva incluyen también dos entidades muy raras de tipo no escamoso, la enfermedad de Paget y el melanoma in situ. Aunque en ambas entidades se reconoce que en algunos casos existe una fase intraepitelial, y así se debe hacer constar, se aconseja clasificarlas junto con su correspondiente lesión maligna<sup>2</sup>.

La supervivencia a 5 años del carcinoma escamoso de la vulva está relacionada con el estadio clínico, y según los últimos datos publicados es del 86,5, del 67,7, del 40,3 y del 21,7% para los estadios I a IV, respectivamente<sup>3</sup>. A pesar de ser la vulva un órgano externo y fácilmente accesible, un 38,5% de los cánceres se diagnostican en estadios avanzados, cuando el cáncer se ha extendido ya por fuera de sus límites anatómicos<sup>1</sup>. En la vulva, los primeros trabajos para prevenir el cáncer invasor mediante la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer in situ datan de hace menos de 30 años<sup>4,5</sup>. Estos trabajos sentaron las bases para identificar y tratar las lesiones del epitelio vulvar que presentan atipia celular y coincidieron en calificar este cometido, específico del ginecólogo, como un reto. En este trabajo planteamos cómo debe afrontarse este reto, revisamos la bibliografía y presentamos nuestros propios resultados.

487

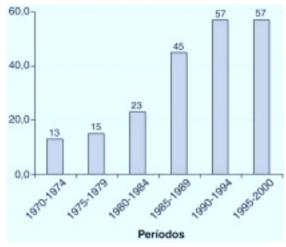
Tabla 1	Neoplasias primitivas de la vulva.
	Casuística 1970-2000. Hospital Clínic.
	Barcelona

Tipo histológico	N	Porcenta je
Carcinoma escamoso	208	46,4
Neoplasia intraepitelial (VIN)	174	38,8
Melanoma	23	5,1
Carcinoma verrugoso	18	4,0
Carcinoma basocelular	12	2,7
Enfermedad de Paget	7	1,6
Otras	6	1,3
Total	448	100

#### **FRECUENCIA**

La prevalencia o incidencia de la VIN en la población general no se conoce debido a la ausencia de programas organizados para su detección; sin embargo el número de casos diagnosticados ha experimentado un aumento en las últimas décadas. La primera comunicación de este hecho fue la del grupo de Woodruff en 1977<sup>6</sup>. En el hospital Johns-Hopkins el diagnóstico de VIN en relación con el total de neoplasias ecamosas pasó del 18% en el período 1935-1950 al 33% en 1951-1965 y al 47% en 1966-1972; este aumento se atribuyó al establecimiento de un protocolo de diagnóstico, con el empleo liberal de la biopsia de vulva. En registros de cáncer también se ha observado este aumento, y en Dinamarca la VIN se diagnosticó, en un mismo período de 5 años, en 43 mujeres entre 1968 y 1972, y en 123 entre 1978 y 1982<sup>7</sup>. En los EE.UU. la tasa de incidencia del carcinoma vulvar in situ casi se dobló entre 1973-1976 y 1985-1987, mientras que la tasa del carcinoma invasivo permaneció relativamente estable<sup>8</sup>. En un estudio de 9.302 pacientes con neoplasia primitiva de la vulva se ha comunicado una incidencia de VIN del 49%. Una característica de estas pacientes era su procedencia de más de 1.000 hospitales con programas de control del cáncer, y en ellas se valoraba la eficacia del protocolo diagnóstico basado en la biopsia.

En los Annual Reports no aparece reseñado el carcinoma *in situ* de la vulva hasta el año 1985 en que se comunicaron 281 casos de carcinoma en estadio 0, lo que representa el 9,5% de las neoplasias de la vulva tratadas entre 1976 y 1978<sup>10</sup>. En las edi-



**Figura 1.** Neoplasias vulvares escamosas. Relación intra epitelia les/invasoras (%).

ciones sucesivas los casos de carcinoma in situ oscilan entre el 10 y el 16% de las neoplasias de la vulva<sup>11-15</sup>. La incidencia en España, entre 1970 y 1982, fue estudiada en un trabajo cooperativo en el que participaron 64 hospitales. De los 1.337 cánceres de vulva reunidos hubo 36 carcinomas in situ es decir el  $2,6\%^{16}$ .

En nuestro hospital el carcinoma de vulva representa el 7% de los cánceres genitales y es el quinto en orden de frecuencia después de los cánceres de mama, cuerpo de útero, ovario y cuello de útero<sup>17</sup>. El 90% de las neoplasias de la vulva son del epitelio escamoso (intraepitelial, invasor y verrugoso) (tabla 1). La VIN representa el 38,8% del total de neoplasias vulvares y el 43,5% de las escamosas. Sin embargo, este porcentaje ha experimentado variaciones a lo largo de las 3 décadas analizadas, de 1970 a 2000 (fig. 1). Al principio la VIN era un diagnóstico poco frecuente, sólo el 13% de las neoplasias escamosas. La proporción de VIN ha ido aumentando a lo largo del estudio, siendo del 57% en los últimos 10 años<sup>18</sup>. Estos cambios, observados también por otros autores<sup>19,20</sup>, los atribuimos a dos hechos que ocurrieron hacia finales de los años setenta: a) introducción de un protocolo para el estudio de la enfermedad de la vulva, que incluía la pequeña biopsia de áreas anormales, y b) el gran incremento observado, en nuestro medio, de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), lo que apoya la etiología viral del VIN.

Tabla 2 VIN. Edades		
	Edad media (años)	Menores de 40 años (%)
Grado		
VINI	47,7	31
VINII	40,9	69
VINIII	41,5	73
Período		
1974-1983	49	24
1989-1998	39	65
Enfermedad asociada		
Infección por VPH	32	89
AENN	51	23

### HISTOLOGÍA

Según la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Vulvovaginales (ISSVD) la VIN se caracteriza por la pérdida de maduración de las células epiteliales, asociada con hipercromasia y pleomorfismo nuclear, mitosis anormales y amontonamiento celular. Pueden estar presentes células disqueratósicas, corps ronds, hiperqueratosis, paraqueratosis e incontinencia pigmentaria<sup>1</sup>.

La VIN se clasifica en tres grados según el nivel de afectación del epitelio por las células anormales. Las lesiones planas con atipia coilocítica y mínima evidencia de proliferación se incluyen en la categoría de VINI. Las VINII y III pueden evidenciar aspectos muy heterogéneos, que se clasifican en tres tipos: a) condilomatoso; b) basaloide, y c) diferenciado. Se ha sugerido que los diferentes patrones morfológicos pueden reflejar distintas etiologías, los dos primeros se consideran relacionados con el VPH y el último no<sup>21</sup>. Un aspecto histológico importante para orientar el tratamiento es la profundidad que alcanza la lesión intraepitelial en relación con la frecuente afectación pilosebácea, por donde se extiende la VIN de forma táctica, semejante a la afectación de las glándulas cervicales por la CIN. Medida desde la superficie, en las áreas no pilosas la profundidad es de apenas 1 mm, pero alcanza hasta casi 4 mm en las áreas pilosas<sup>22,23</sup>.

#### **EDAD**

Al contrario de lo que es habitual en la CIN, no se observa un aumento de edad al progresar el grado de VIN. La edad media de las pacientes con VIN I (47,7 años) es mayor que la de las pacientes con VIN II o III, que tienen una edad media semejante (40,9 y 41,5 años) (tabla 2). Asimismo, el porcentaje de mujeres jóvenes, menores de 40 años, es semejante en las VIN II-III (69 y 73%) y mucho mayor que en la VIN I (31%)<sup>17</sup>.

En nuestra serie, la edad media de las pacientes diagnosticadas últimamente, de 1989 a 1998, es 10 años más joven que la de las diagnosticadas al principio del estudio, de 1974 a 1983, y el porcentaje de mujeres menores de 40 años pasó del 24% en el primer período al 65% en el último. La edad media de las mujeres con VIN asociado con VPH es menor que la de las mujeres con VIN no asociado a VPH (32 frente a 51 años). En las VIN asociadas a VPH un 89% son menores de 40 años, frente a un 23% en las asociadas a distrofias<sup>17</sup>. Varios autores<sup>19,20</sup> han comunicado también esta disminución de la edad de presentación de la VINIII en las últimas décadas, pasando de 53 a 36 años, y al mismo tiempo se ha observado un aumento del cáncer escamoso de la vulva en edades jóvenes, por debajo de los 50 años<sup>19,20,24</sup>, especialmente en las mujeres inmunodeprimidas<sup>25</sup>, lo que apoya la naturaleza preinvasora de la VIN.

Estos datos hicieron sospechar la posibilidad de que las neoplasias de vulva tengan una etiología heterogénea, coexistiendo dos entidades distintas, una propia de las mujeres jóvenes asociada a VPH y otra en mujeres mayores asociada con alteraciones epiteliales no neoplásicas (AENN), del tipo liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas. Los cánceres en mujeres jóvenes serían de tipo condilomatoso o basaloide y en más de dos tercios de ellos se observa VIN en el epitelio adyacente. La VIN sería su lesión precursora que aparece, de promedio, unos 10 años antes. El carcinoma diferenciado asociado con AENN se presenta en mujeres de 10 a 20 años mayores. Se debe considerar diversas variables clinicoepidemiológicas para clasificar la VIN según esté relacionada o no con VPH, como se indica en la tabla 3.

#### VPH EN LAS NEOPLASIAS VULVARES

En la última década, los estudios de hibridación molecular han demostrado la presencia de ADN de VPH entre el 60-90% de las VIN III<sup>17</sup>. El VPH se en-

Tabla 3 VIN. Relación con VPH				
	Sí	No		
Tipo histológico	Basaloide o condilomatoso	Diferenciado		
Edad	20-40 años	> 40 años		
VPH	+++	±		
Condilomas	+	_		
Citología anormal	+	_		
Fumadoras	++	±		
Inmunodepresión, VIH	+	_		
Focos lesionales	Múltiple	Único		
Neoplasias asociadas del TGI	++	_		
Alteraciones epiteliales no				
neoplásicas asociadas	_	++		
Pronóstico	Favorable	Desfavorable		

cuentra presente con más frecuencia en los cánceres de tipo condilomatoso o basaloide (50-85%) y es muy raro en los de tipo diferenciado queratinizante (4-22%)<sup>26-29</sup>. El tipo de VPH que con más frecuencia se asocia a neoplasia de vulva es el VPH-16.

Se ha cuantificado el aumento del riesgo de padecer una neoplasia vulvar asociada a VPH. En pacientes con condilomas el riesgo de VIN aumenta seis veces y el de carcinoma basaloide o condilomatoso 10, sin observarse aumento del carcinoma diferenciado. La presencia de VPH-16 aumenta asimismo el riesgo de padecer VIN III de 3,6 a 13,4 veces<sup>26,29,30</sup>.

## **COFACTORES ASOCIADOS**

De los diversos cofactores estudiados en la bibliografía sólo el número de parejas sexuales y el tabaco evidenciaron diferencias significativas entre los tres tipos histológicos.

## Tabaco

Las fumadoras tienen aumentado el riesgo de VIN y de cáncer de vulva, con riesgo relativo de 4,9 para VIN III y de 12,3 para el cáncer condilomatoso o basaloide. Contrariamente, en el cáncer queratinizante no se observa esta asociación<sup>26</sup>. El riesgo aumenta al aumentar el número de cigarrillos y es especialmente significativo en las mujeres que además

tienen VPH-16, en las que el riesgo aumenta hasta 18,8 veces (intervalo de confianza [IC] del 95%, 11,9-29,8). El mecanismo por el que actuaría el tabaco sería doble, por una parte transformando las células inmortalizadas por el VPH-16 y por otro inhibiendo la apoptosis.

### VIH e inmunosupresión

Tanto el VPH como el VIH son virus que se transmiten sexualmente y comparten muchos factores de riesgo semejantes. Las mujeres VIH positivas tienen un riesgo cinco veces mayor de infectarse por VPH. En las pacientes inmunodeprimidas, las neoplasias intraepiteliales del tracto genital demuestran una mayor tendencia a progresar y recidivar después del tratamiento. Esta evolución desfavorable está en relación con el grado de depresión inmunitaria<sup>31</sup>. Las pacientes gravemente inmunodeprimidas tienen riesgo de un avance rápido de la enfermedad preinvasora, incluso fulminante<sup>32</sup>. Contrariamente, las mujeres VIH positivas con normalidad del sistema inmunitario, ponen de manifiesto una evolución semejante al de las mujeres VIH negativas. Sin embargo, existe la posibilidad de que la eficacia de los tratamientos actuales para el VIH, al conseguir una larga supervivencia de las mujeres infectadas, permitiría que se manifestasen secuelas a largo plazo y en especial que aumentase el riesgo de transformación cancerosa de las infecciones por VPH<sup>33</sup>.

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La VIN es, a menudo, asintomática. Si presenta síntomas, el prurito es el más frecuente. En la exploración el aspecto de la VIN es muy variable, y se distinguen lesiones maculares o papulares, de color blanco, rojo o pigmentado. Con frecuencia la aplicación de ácido acético al 5% en el epitelio vulvar ayuda a resaltar las características lesionales, especialmente en las lesiones asentadas en la mucosa del introito.

Para su diagnóstico es fundamental la sospecha del clínico y la práctica liberal de la biopsia, pues en la vulva, descartados los procesos inflamatorios y algunas dermatosis, es difícil establecer un diagnóstico exacto por el aspecto macroscópico de la lesión. El

Tabla 4 VIN III. Invasión oculta			
Autor, año (ref.)	VIN III	Invasión	Porcentaje
Collins et al, 1970 <sup>34</sup>	41	0	0,0
Boutselis, 1972 <sup>35</sup>	24	0	0,0
Woodruff et al, 1973 <sup>36</sup>	44	3	6,7
Forney et al, 1977 <sup>37</sup>	27	2	7,4
Buscema et al, 1980 <sup>38</sup>	102	2	1,9
Friedrich et al, 1980 <sup>39</sup>	50	3	6,0
Rettenmanier et al, 198740	42	3	<i>7,</i> 1
Chafe et al, 1988 <sup>41</sup>	69	13	18,8
Herod et al, 1996 <sup>42</sup>	159	26	16,3
Modesitt et al, 1998 <sup>43</sup>	73	16	21,9
Husseinzadeh y Recinto, 1999 <sup>44</sup>	78	16	20,5
Puig-Tintoré, 2000 <sup>17</sup>	72	8	11,1

diagnóstico diferencial se ha de establecer en las lesiones blancas con el liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas; en las lesiones pigmentadas con léntigo, melanosis, nevos, verrugas o angiomas, y en las lesiones rojas con liquen plano, psoriasis, vulvitis de células plasmáticas o la enfermedad de Paget.

Es frecuente una asociación entre VIN, en especial VIN III, y otras neoplasias del tracto genital. En una revisión de la bibliografía un 32,8% de las pacientes con VIN III tenían neoplasias sincrónicas o metacrónicas en otras localizaciones genitales, incluyendo cáncer invasor, y en nuestras pacientes con VIN III un 38,4% tenía CIN asociado<sup>17</sup>. Esta asociación ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes y está en relación con la infección por VPH y VIH, y con el hábito tabáquico.

## INVASIÓN OCULTA

Descartar una posible invasión oculta es el diagnóstico más importante que se debe excluir en la VIN. La presencia de invasión oculta del estroma, cuando se ha diagnosticado VIN III por biopsia, fue nula en los primeros estudios publicados<sup>34,35</sup>; trabajos posteriores la encontraron entre el 2 y el 7%<sup>36-40</sup>, y los últimos la cifran entre el 16 y el 22%<sup>41-44</sup> (tabla 4). En nuestra serie la observamos en el 11,1%<sup>17</sup>. Para descartar una posible invasión oculta se debe realizar un tratamiento exerético de la VIN, especialmente indicado en pacientes de edad avanzada o en las lesiones extensas, y obliga a practicar biopsias múltiples si se plantea un tratamiento destructivo.

Tabla 5 Progresión VIN a cáncer			
Autor, año (ref.)	VIN(n)	Progresan	Porcentaje
Puig-Tintoré et al, 1991 <sup>46</sup>			
(revisión 5 series, 1980-1986)	35	6	17,1
De Belilovsky			
y Lessana-Leibowitch, 1993 <sup>47</sup>			
Enfermedad de Bowen	36	10	27,8
Papulosis bowenoide	39	1	2,6
Jones y Rowan, 1994 <sup>48</sup>			
No tratadas	8	7	87,5
Tratadas	105	4	3,8
Herod et al, 1996 <sup>49</sup>	133	9	6,7
Kagie, 1998 <sup>50</sup>	60*	4	7,0
Puig-Tintoré, 2000 <sup>17</sup>			
VINI	45	3	6,6
VINII	13	1	7,7
VINIII	64	5	7,8

\*Incluye a pacientes con alteraciones epiteliales no neoplásicas.

Dada la importancia pronóstica que tiene la metástasis ganglionar en el cáncer de vulva, de aparición temprana y difícil de diagnosticar en la palpación, en las pacientes con invasión superior a 1 mm, procedemos al estudio del ganglio centinela<sup>45</sup>. Esta técnica, que permite dirigir con exactitud la disección ganglionar y diagnosticar las micrometástasis, se está demostrando muy efectiva en la vulva.

#### PROGRESIÓN A CARCINOMA

Es difícil conocer la historia natural de la VIN, y en especial su progresión a carcinoma, debido al escaso número de pacientes y a que la mayoría tendrá alguna forma de tratamiento. Hasta 1991 sólo había en la bibliografía un total de 35 pacientes en las que se siguió la evolución espontánea de la VINIII sin tratamiento, en seis (17,1%) se observó progresión a carcinoma<sup>46</sup> (tabla 5). En la VINIII con características histológicas de enfermedad de Bowen la progresión es 10 veces mayor (27,8%) que en las pacientes con papulosis bowenoide (2,6%)<sup>47</sup>. El tratamiento no elimina por completo el riesgo de progresión, que ocurre en el 4% de las pacientes tratadas<sup>48</sup>. La mayoría de los trabajos recientes, que incluyen a pacientes tratadas y no tratadas, ofrecen cifras de progresión alrededor del 7%<sup>49,50</sup>. En nuestra casuística, la progresión a cáncer ha sido, asimismo,

Tabla 6 VIN III. Resultados del tratamiento			
Series	N.º de casos	Fracasos	Porcentaje
13	223	33	14,8
12	296	71	23,9
9	157	35	22,3
6	166	24	14,4
13	74	42	56,7
	Series 13 12 9 6	Series         N.º de casos           13         223           12         296           9         157           6         166	Series         N.º de casos         Fracasos           13         223         33           12         296         71           9         157         35           6         166         24

de un 7%<sup>17</sup>, semejante para los tres grados de VIN, observándola en pacientes mayores de 50 años (edad media, 64 años). La única paciente menor de 50 años era una trasplantada renal.

El tiempo de transición desde VIN III a carcinoma invasor parece ser largo, dado que existe una diferencia de 20 a 30 años entre la edad media de las mujeres con VIN III y las que tienen cáncer de vulva. Sin embargo, esta diferencia es menor si se considera sólo la diferencia de edad entre la VIN III y los carcinomas condilomatosos y basaloides que es sólo de 10 años<sup>26</sup>.

No existe una prueba para conocer cuál será el comportamiento de la VIN en un caso determinado, lo que tiene evidentes implicaciones al plantear el tratamiento. Sin embargo, se ha señalado una serie de criterios clínicos asociados con un aumento del riesgo de progresión a cáncer, como la edad avanzada, la inmunosupresión, el tabaco y las lesiones extensas o ulceradas.

#### TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

El tratamiento originalmente aconsejado para el carcinoma *in situ* de la vulva era la vulvectomía simple. Este proceder tiene un 15% de recurrencias<sup>46</sup> (tabla 6) y es, sin duda, un tratamiento excesivo para una lesión intraepitelial. La VIN, además, se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, en las que las secuelas físicas y psicológicas de un tratamiento tan radical lo hacen especialmente inaceptable, por ello el tratamiento ha experimentado una evolución hacia formas conservadoras.

La indicación de la conducta terapéutica en la VIN requiere experiencia clínica para descartar con seguridad una enfermedad invasora que puede pa-

Tabla 7 VIN. Opci	ones terapéuticas
Mujeres jóvenes selecciona	das
y embarazadas	Abstención terapéutica y control
Lesiones unifocales o	
multifocales, aisladas	Exéresis local simple
Lesiones multifocales,	Vulvectomía cutánea parcial
confluentes o extensas	Técnica combinada: exéresis + láser
Lesiones muy extensas	Vulvectomía cutánea total

sar inadvertida o ser insuficientemente tratada, especialmente si se dispone de métodos ablativos de tratamiento (crioterapia o láser). Los tratamientos de elección son: a) extirpación local simple; b) vulvectomía cutánea parcial o total; c) crioterapia o vaporización con láser de  $CO_2$ , y d) técnicas combinadas de exéresis y ablación (tabla 7).

Dada la posible regresión espontánea, algunos autores aconsejan un período de abstención terapéutica de 6 meses a un año. A nuestro juicio puede estar justificado en pacientes jóvenes bien seleccionadas en las que se asegure su seguimiento, en especial si están embarazadas o temporalmente inmunodeprimidas. Así ocurrió en 14 mujeres jóvenes con lesiones de VIN multifocales y pigmentadas asociadas con condilomas, de las que cuatro estaban embarazadas<sup>51</sup>. La regresión ocurrió entre los 3 y los 30 meses (media, 9,5 meses). En las pacientes mayores es obligada la exéresis lesional tanto por la elevada tasa de progresión como por la posible existencia de un carcinoma invasor junto con la lesión intraepitelial.

En mujeres con lesiones de VIN unifocales o multifocales aisladas, el tratamiento actual debe ser conservador, con exéresis locales simples, que permitan el estudio histológico para asegurar el diagnóstico, excluir un carcinoma inicialmente invasor u oculto y verificar que los márgenes de incisión están libres. La extirpación local, con un borde libre de enfermedad de 5 mm, y aproximación primaria del defecto es una técnica sencilla, y el resultado cosmético y funcional, bueno<sup>52</sup>. La elasticidad de la piel vulvar y de las mucosas permite la conservación de la función sexual y reproductiva. En una revisión de 12 series de la bibliografía, con 296 pacientes, el promedio de recurrencias fue del 23,9%46. Si los márgenes no están libres de enfermedad la tasa de recurrencia es lógicamente mayor, superior al 50%.

La vulvectomía cutánea fue introducida en 1968 por Rutledge y Sinclair<sup>53</sup> y modificada por DiSaia y Rich<sup>54</sup>: está indicada en lesiones muy extensas que afectan a toda la vulva. Según la topografía de las lesiones se puede practicar una exéresis cutánea parcial, que puede combinarse con destrucción mediante vaporización con láser. En la vulvectomía cutánea se extirpa todo el grosor de la piel con los folículos pilosos y anejos cutáneos, respetando el tejido subcutáneo. El clítoris se conserva siempre, extirpando superficialmente cualquier lesión localizada en el prepucio o el glande. Originariamente se propuso realizar el cierre con inierto libre, pero en la mayoría de las lesiones asentadas en los labios es factible la aproximación de los bordes, con buen resultado. Una consideración especial merecen las lesiones asentadas en el periné y región perianal, en las que con frecuencia se ha de recurrir a técnicas de cirugía plástica. Las más empleadas son las plastias por desplazamiento y las plastias en LLL de Dufourmentel<sup>55</sup>. En una revisión de 9 series de la bibliografía<sup>46</sup>, con un total de 157 pacientes tratadas, el promedio de recurrencias de la vulvectomía cutánea fue del 22,3%. Posteriormente, en una serie de 21 pacientes no se observaron recurrencias de la neoplasia<sup>56</sup>.

El láser de CO<sub>2</sub> se ha empleado ampliamente en el tratamiento de la VIN, ya que permite un tratamiento efectivo y no mutilante<sup>22,57</sup>. Sin embargo, por ser un método de tratamiento destructivo, precisa de una completa valoración previa. Todas las áreas sospechosas deben ser biopsiadas y si no se puede excluir la invasión se debe realizar una exéresis para estudio histológico. Si se excluye la invasión, el láser de CO<sub>2</sub> permite la destrucción de toda el área de epitelio anormal en una profundidad adecuada. La profundidad que debe alcanzar la vaporización depende de la afección pilosebácea por la VIN, habitual en las áreas pilosas. En ellas la profundidad media + 3 desviaciones estándar (DE) es de 3,84 mm<sup>23</sup>, mientras que en las áreas no pilosas esta profundidad es de 0,76 mm<sup>22</sup>. En la actualidad, la vaporización con láser se aconseja en lesiones pequeñas localizadas en el introito y en lesiones extensas o multifocales, combinado con técnicas excisionales, para reducir al mínimo la morbilidad para la paciente<sup>58</sup>. En 6 series publicadas hasta 1991 con un total de 166 pacientes tratadas, las persistencias o recidivas ocurrireron en el 14,4%<sup>46</sup>. Trabajos más recientes ofrecen cifras semejantes de curación mediante exéresis local o láser<sup>57</sup> o incluso mejores con la exéresis<sup>48,59</sup>. Las primeras series tendrían un seguimiento demasiado corto para evidenciar la recidiva, que se pone de manifiesto con seguimientos más prolongados<sup>59</sup>. La principal limitación de la ablación con láser es la imposibilidad del estudio histológico para descartar el 20% de posible invasión oculta que se ha señalado en los últimos trabajos publicados<sup>43,44</sup>.

Recientemente se ha comunicado que el imiguimod en crema al 5%, aplicada tópicamente por la paciente, ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del carcinoma escamoso in situ de la piel o enfermedad de Bowen<sup>60,61</sup>, tanto en pacientes sin otra enfermedad como en pacientes con inmunodepresión iatrogénica postrasplante<sup>62</sup> o con leucemia linfocítica crónica<sup>63</sup>, así como en el carcinoma cutáneo de células basales<sup>64</sup>. El imiquimod es un modificador de la respuesta inmunitaria, de eficacia probada para el tratamiento de las verrugas genitales, que estimula la producción de interferón alfa y otras citocinas. En la vulva se ha utilizado en series cortas de pacientes con VIN o papulosis bowenoide<sup>65-68</sup>. En cuatro casos de VIN III tratados con una pauta de tres aplicaciones por semana hasta la curación de las lesiones o por un máximo de 16 semanas, todas las lesiones se resolvieron<sup>65</sup>. En otra serie de 8 pacientes con VINIII, cuatro tuvieron una respuesta completa, dos una respuesta parcial, una progresó y otra lo abandonó por intolerancia. En este trabajo se evidenció un aumento de la actividad antiviral de la 2',5'-oligoadenil sintetasa como posible mecanismo de acción del imiquimod<sup>67</sup>. Estos resultados preliminares justifican seguir experimentando con este producto para reunir una mayor experiencia.

La terapia fotodinámica, basada en una destrucción selectiva de las células neoplásicas previamente expuestas a un agente fotosensibilizador (ácido 5-aminolevulínico), abre una vía distinta de tratamiento. Los primeros resultados preliminares dan unas cifras de curación de la VIN del 31, el 37, el 52 y el 73%, respectivamente<sup>69-72</sup>. Los mejores resultados parecen obtenerse en las VIN I y en las lesiones unifocales o bifocales de VIN II o III; por el contrario, las lesiones multifocales, especialmente si están pigmentadas o son hiperqueratósicas, son más difíciles de curar. En un caso resistente a otros tratamientos fue, asimismo, ineficaz<sup>73</sup>. Si se mejorasen estos resultados podría constituir una alternativa te-

rapéutica en las neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior, pues permite mantener el aspecto normal de los tejidos, lo que constituye una innegable ventaja sobre los métodos ablativos de tratamiento, especialmente en la vulva.

La quimioterapia tópica con 5-fluorouracilo<sup>74,75</sup> se ha abandonado por las dolorosas erosiones que produce y la elevada cifra de fracasos, superior al 50%<sup>46</sup>. De otras terapéuticas propuestas para la VIN hay escasa experiencia. El primer estudio piloto para valorar el efecto del interferón sobre la VIN se realizó en 1985<sup>76</sup>, posteriormente se ha probado en combinación con retinoides (isotretinoin). En dos casos de VIN III, si bien se apreció una regresión clínica, persistían las características histológicas de las lesiones<sup>77</sup>. El cidofovir, un preparado antiviral activo frente al VPH, que mejora los resultados de la exéresis quirúrgica de condilomas en pacientes VIH positivos<sup>78</sup>, ha demostrado ser eficaz en una paciente con VIN<sup>79</sup>. Con la aspiración ultrasónica<sup>80</sup> hay, asimismo, muy poca experiencia.

El fracaso del tratamiento se relaciona principalmente con el grado de la VIN, la multifocalidad<sup>81</sup>, la afección de los bordes de resección<sup>43</sup> y la inmunosupresión<sup>31</sup>. Las pacientes deben ser controladas a intervalos regulares durante toda la vida, y debe prestarse atención al cuello y a todo el tracto genital inferior, incluyendo las regiones perianal y anal. La recurrencia de VIN no comporta las implicaciones ominosas que tiene la recurrencia del cáncer y, por ello, si se diagnostica, puede tratarse de nuevo con facilidad, mediante tratamientos conservadores.

## **CONCLUSIÓN**

En la vulva, la sospecha del médico y la práctica liberal de la pequeña biopsia permiten diagnosticar la VIN y el cáncer microinvasivo, y prevenir así el cáncer invasor.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD Terminology Committee. J Reprod Med 1986;31:973-4.
- Wilkinson EJ. The 1989 Presidential Address International Society for the Study of Vulvar Disease. J Reprod Med 1990; 35:981-91.
- Beller U, Sideri M, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. 24<sup>th</sup> volume. J Epidemiol Biostat 2001;6:153-74.
- Woodruff JD, Julian C, Puray T, Mermut S, Katayama P. The contemporary challenge of carcinoma in situ of the vulva. Am J Obstet Gynecol. 1973;115:677-86.
- Friedrich EG, Wilkinson EJ, Fu YS. Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. Am J Obstet Gynecol 1980; 136:830-43.
- Japaze H, García-Buñuel R, Woodruff JD. Primary vulvar neoplasia. A review of in situ and invasive carcinoma, 1935-1972. Obstet Gynecol 1977;49:404-11.
- 7. Andreasson B, Bock J. Intraepithelial neoplasia in the vulvar region. Gynecol Oncol 1985;21:300-5.

- Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). Am J Obstet Gynecol 1992;66:1482-5.
- Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on early stage invasive vulvar carcinoma. Cancer 1997;80:505-13.
- 10. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer, n.º 19. Stockholm: Radiumhemmet, 1985.
- 11. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer, n.º 20. Stockholm: Radiumhemmet, 1988.
- 12. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer, n.º 21. Stockholm: Radiumhemmet, 1991. Int J Gynecol Obstet 1991;36(Suppl):1-315.
- 13. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer, n.° 22. Stockholm: Radiumhemmet, 1994.
- 14. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer, n.º 23, J Epidemiol Biostat 1998;3:1.
- 15. Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer, n.° 24. J Epidemiol Biostat 2001;6:153-74.

- 16. González-Merlo J, Puig-Tintoré LM Cáncer de vulva (estudio cooperativo nacional: resumen y conclusiones). En: González-Merlo J, Iglesias J, Burzaco I, Puig-Tintoré LM, directores. Avances en obstetricia y ginecología. Barcelona: Salvat, 1986;9: p. 327-45.
- Puig-Tintoré LM Neoplasia vulvar intraepitelial. En: González-Merlo J, González Bosquet J, et al. Ginecología oncológica. 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2000; p. 25-39.
- Puig-Tintoré LM Lesiones preinvasoras de la vulva (VIN).
   Concepto, clínica y diagnóstico. Acta Ginecol 2001;58:190-5.
- Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1997;90:448-52.
- Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker 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.
- Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. Armed forces institute of pathology. Bethesda, 1992; p. 183-91.
- 22. Baggish MS, Dorsey J. CO<sub>2</sub> laser for the treatment of vulvar carcinoma in situ. Obstet Gynecol 1981;57:371-5.
- Shatz P, Bergeron C, Wilkinson EJ, Arseneau J, Ferenczy A. Vulvar intraepithelial neoplasia and skin appendage involvement. Obstet Gynecol 1989;74:769-74.
- 24. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. Obsteg Gynecol 1995;86:51-4.
- Carter J, Carlson J, Fowler J, Hartenbach E, Adcock L, Carson L, et al. Invasive vulvar tumors in young women. A disease of the immunosupressed? Gynecol Oncol 1993;51:307-10.
- Trimble CI, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. Obstet Gynecol 1996;87:59-64.
- Sun Y, Hildesheim A, Brinton LA, Nasca PC, Trimble CL, Kurman RJ, et al. Human papillomavirus-specific serologic response in vulvar neoplasia. Gynecol Oncol 1996;63:200-3.
- Hording U, Daugaard S, Junge J, Lundvall F. Human papillomavirus and multifocal genital neoplasia. Int J Gynecol Pathol 1996;15:230-4.
- 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;89:1516-23.
- Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. Obstet Gynecol 1997;90:748-54.
- Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIVinfected women: guidelines for evaluation and management. Obstet Gynecol Surv 1999;54:131-7.
- 32. Volgger B, Marth C, Zeimet A, Muller-Holzner E, Ruth N, Dapunt O. Fulminant course of a microinvasive vulvar carcino-

- ma in an immunosuppresed woman. Gynecol Oncol 1997;65:177-9.
- 33. Abercrombie PD, Korn AP. Vulvar intraepithelial neoplasia in women with HIV. AIDS Patient Care STDS 1998;12:251-4.
- 34. Collins CG, Román-López JJ, Lee FYL. Intraepithelial carcinoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1970;108:1187-91.
- 35. Boutselis JG. Intraepithelial carcinoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1972;113:733-8.
- 36. Woodruff JD, Julian C, Puray T, Mermut S, Katayama P. The contemporary challenge of carcinoma in situ of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1973;115:677-86.
- 37. Forney JP, Morrow CP, Townsend DE, DiSaia P. Management of carcinoma in situ of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1977; 127:801-6.
- 38. Buscema J, Woodruff JD, Parmley TH, Genadry R. Carcinoma in situ of the vulva. Obstet Gynecol 1980;55:225-30.
- Friedrich EG, Wilkinson EJ, Fu YS. Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. Am J Obstet Gynecol 1980;136:830-43.
- Rettenmaier MA, Berman ML, DiSaia PJ. Skinning vulvectomy for the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1987;69:247-50.
- Chafe W, Richards A, Morgan L, Wilkinson E. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). Gynecol Oncol 1988;31:154-62.
- Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia with superficially invasive carcinoma of the vulva. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:453-6.
- 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.
- 44. Husseinzadeh N, Recinto C. Frequency of invasive cancer in surgically excised vulvar lesions with intraepithelial neoplasia (VIN3). Gynecol Oncol 1999;73:119-20.
- 45. Puig-Tintoré LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejárcegui JA, Torné A, Pahisa J, et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. Gynecol Oncol [aceptado para publicación].
- 46. Puig-Tintoré LM, Jou Collell P, Casanova Domenech L, Lejarcegui Fort JA, Guix Melcior B. Neoplasia intraepitelial y cáncer de la vulva. En: González-Merlo J, et al. Oncología ginecológica. Barcelona: Salvat, 1991; p. 1-60.
- 47. De Belilovsky C, Lessana-Leibowitch M. Bowen's disease and bowenoid papulosis: comparative clinical, viral, and disease progression aspects. Contracept Fertil Sex 1993;21:231-6.
- 48. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. Obstet Gynecol 1994;84:741-5.
- Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:446-52.

- 496
- 50. Kagie MJ. Aspects of malignant progression of vulvar epithelial disorders. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 1998;80:1-3.
- 51. Jones RW, Rowan DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. Obstet Gyneco 2000;96:470-2.
- 52. Forney JP, Morrow CP, Townsend DE, DiSaia P. Management of carcinoma in situ of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1977;127:801-6.
- Rutledge F, Sinclair M. Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft. Am J Obstet Gynecol 1968;102:806-18.
- DiSaia PJ, Rich WM. Surgical approach to multifocal carcinoma in situ of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1981;140:136-45.
- 55. Mir y Mir L. Plastias locales (plastias de vecindad). En: Mir y Mir L, editor. Conceptos y técnicas generales en cirugía plástica. Barcelona: Fontalba, 1982; p. 131-231.
- 56. Ayhan A, Tuncer ZS, Dogan L, Yuce K, Kucukali T. Skinning vulvectomy for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3: a study of 21 cases. Eur J Gynaecol Oncol 1998;19: 508-10.
- Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. Gynecol Oncol 1995;84:741-5.
- Bornstein J, Kaufman RH. Combination of surgical excision and carbon dioxide laser vaporization for multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1988;158:459-64.
- 59. Shafi MI, Luesley DM, Byrne P, Sambra JS, Redman CW, Jordan JA, et al. Vulval intraepithelial neoplasia-management and outcome. Brit J Obstet Gynaecol 1989;96:1339-44.
- Hengge UR, Stark R. Topical imiquimod to treat intraepidermal carcinoma. Arch Dermatol 2001;137:709-11.
- Mackenzie-Wood A, Kossard S, De Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. J Am Acad Dermtol 2001;44:462-70.
- 62. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in renal transplant patients treated with 5% imiquimod and 5% 5-fluorouracil therapy. Dermatol Surg 2001;27:561-4.
- 63. Smith KJ, Germain M, Skelton H. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in immunosuppressed patients treated with imiquimol 5% cream and a cox inhibitor, sulindac: potential applications for this combination of immunotherapy. Dermatol Surg 2001;27:143-6.
- 64. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. The Australasian Multicentre Trial Group. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. J Am Acad Dermatol 2001;44:807-13.
- Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. A report of four cases. J Reprod Med 2000;45:619-23.
- 66. Wigbels B, Luger T, Metze D. Imiquimod: a new treatment possibility in bowenoid papulosis? Hautarzt 2001;52:128-31.

- 67. Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazetti SC, Dinh TV, Gatalica Z, Tyring SK, et al. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical iiquimod 5%. Clin Cancer Res 2001;7:3031-3.
- 68. Todd RW, Etherington IJ, Luesley DM The effects of 5% imiquimod cream on high-grade vulval intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol 2002;85:67-70.
- 69. Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. Cancer Res 2001;61:192-6.
- Martin-Hirsch PL, Whitehurst C, Buckley CH, Moore JV, Kitchener HC. Photodynamic treatment for lower genital tract intraepithelial neoplasia. Lancet 1998;351:1403.
- 71. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. Int J Cancer 2000; 85:649-53.
- 72. Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, Simeon R, Haller U, Wyss P. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. Gynecol Oncol 2001;80:62-6.
- 73. Kurwa HA, Barlow RJ, Neill S. Single-episode photodynamic therapy and vulval intraepithelial neoplasia type III resistant to conventional therapy. Br J Dermatol 2000;143:1040-2.
- 74. Carson TE, Hoskins WJ, Wurzel JF. Topical 5-fluorouracil in the treatment of carcinoma *in situ* of the vulva. Obstet Gynecol 1976;47:S59-62.
- 75. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. Obstet Gynecol Surv 1985;40:190-220.
- De Palo G, Stefanon B, Rilke F, Pilotti S, Ghione M Human fibroblast interferon in cervical and vulvar intraepithelial neoplasia associated with viral cytopathic effects. A pilot study. J Reprod Med 1985;30:404-8.
- 77. Vilmer C, Havard S, Cavelier-Balloy B, Pelisse M, Dubertret L, Leibowitch M. Failure of isotretinoin and interferon-alpha combination therapy for VPH-linked severe vulvar dysplasia. A report of two cases. J Reprod Med 1998;43:693-5.
- 78. Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, Merli S, Cargnel A. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients. AIDS 2002;16:447-50.
- 79. Koonsaeng S, Verschraegen C, Freedman R, Bossens M, Kudelka A, Kavanagh J, et al. Successful treatment of recurrent vulvar intraepithelial neoplasia resistant to interferon and isotretinoin with cidofovir. J Med Virol 2001;64:195-8.
- Rader JS, Leake JF, Dillon MB, Rosenheim NB. Ultrasonic surgical aspiration in thre treatment of vulvar disease. Obstet Gynecol 1991;77:573-6.
- Kuppers V, Stiller M, Somville T, Bender HG. Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality and grade of disease. J Reprod Med 1997;42:140-4.