

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO

CARMEN SUÁREZ, ALIRIO MIJARES, JOSEPMILLY PEÑA, SHEILA MEDINA, JOSEFA MARÍA BRICEÑO, IGOR MATA.

SERVICIO DE GINECOLOGÍA, HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: Presentar los resultados obtenidos en el manejo de las neoplasias intraepiteliales vulvares, en el Hospital Oncológico Padre Machado. **MÉTODOS:** Presentamos la revisión retrospectiva de 43 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial vulvar desde 1990 a el 2000, en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico Padre Machado. Evaluamos los aspectos clínicos, clasificación, manejo y recurrencia. **RESULTADOS:** Todas las pacientes tenían edades comprendidas entre 17 y 74 años y diagnóstico de neoplasias intraepiteliales vulvares por estudio histológico. El tipo más frecuente fue neoplasias intraepiteliales vulvares III representando 44,18 % de los casos. En todos los casos hubo infección por virus papiloma humano genital asociado. La mayoría de las pacientes al momento del diagnóstico eran asintomáticas. Al examen físico el 48,3 % de las pacientes tenían lesiones tipo verrugosa, localizadas principalmente en los labios mayores. El 86 % de las pacientes fueron tratadas quirúrgicamente con dermovulvectomía y reconstruidas de forma inmediata con colgajos locales. **CONCLUSIONES:** La neoplasia intraepitelial vulvar es una patología poco frecuente en la consulta ginecológica. El diagnóstico es histológico, son generalmente asintomáticas presentándose como una lesión verrugosa. El tratamiento de elección es quirúrgico, recomendándose la dermovulvectomía en casos de neoplasias intraepiteliales vulvares III para así descartar lesiones invasoras.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia intraepitelial vulvar, diagnóstico, dermovulvectomías, tratamiento, cirugía.

SUMMARY

OBJECTIVES: To present the results attained during the management of vulvar intraepithelial neoplasia, at the Hospital Oncológico Padre Machado. **METHODS:** We present a retrospective review of 43 medical records of patients with a diagnosis of vulvar intraepithelial neoplasia between the years 1990 and 2000 at the Gynaecologic Oncology service of the Hospital Oncológico Padre Machado. Clinical aspects, histologic classification, management and outcome were registered. **RESULTS:** All the patients had ages understood between 17 and 74 years old. The histologic type diagnosed more frequently was vulvar intraepithelial neoplasia III (44.18 %). Genital human papilloma virus infection was present in all cases. Most of the patients to the moment of the diagnosis were asymptomatic. At the physical exam, 48.3 % of cases had verrucous lesions located mainly at the labia majora. 86 % were treated surgically with dermovulvectomy and immediate reconstruction with local flaps. **CONCLUSIONS:** The neoplasia intraepithelial vulvar is a not very frequent pathology in the gynecological consultation. Diagnosis is histopathological, patients are generally asymptomatic and the most frequent clinical presentation is a verrucous lesion. Surgery is the treatment of choice. Dermovul-vectomy is recommended for vulvar intraepithelial neoplasia III in order to rule out invasive lesions.

KEY WORDS: Intraepithelial vulvar neoplasia, diagnosis, dermovulvectomy, treatment, surgery.

INTRODUCCIÓN

L

os trastornos epiteliales de la piel y la mucosa vulvar no se ven con frecuencia en la práctica clínica, siendo la mayoría de las veces no

Recibido: 12/08/2002

Revisado: 16/09/2002

Aceptado para publicación: 18/6/2003

Correspondencia: Dra. Carmen María Suárez
Coordinación Docente, Piso 4, Hospital Oncológico
Padre Machado

Av. Alejandro Calvo Lairet, El Cementerio,
Caracas, 1070, Venezuela. Teléfono: (0414)3312678

diagnosticados de manera precoz por la falta de atención en el examen de la región vulvar. Durante las dos últimas décadas se han producido grandes cambios en la terminología de las alteraciones vulvares, generando desacuerdos entre los ginecólogos oncólogos, dermatólogos y patólogos que evalúan y tratan estas lesiones. Por ser nuestro hospital un centro de referencia nacional se han reunido un número significativo de casos a través del tiempo. Es de hacer notar que la incidencia ha aumentado en los últimos años, relacionándose esto con el aumento de la infección del virus del papiloma humano (VPH) a nivel genital en nuestras pacientes y, con un examen físico más cuidadoso en la población de riesgo, que se traduce en diagnósticos más frecuentes y precisos. El objetivo de este trabajo es analizar la casuística de la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) en el Hospital Oncológico Padre Machado, evaluando aspectos diagnósticos y de tratamiento y, realizar una revisión de la literatura.

MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 43 pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico Padre Machado en un período de 10 años, desde el año 1990 hasta el año 2000, registrándose la edad de las pacientes, modo de presentación, antecedentes, enfermedades asociadas, tipo histológico, tratamiento, recurrencia y tiempo de seguimiento. Se tabularon los datos utilizando Access 2000 para Windows (Microsoft Corp., EE.UU). Las variables se expresaron en forma de promedio y porcentaje, realizándose un análisis descriptivo de las mismas.

Para el análisis del tratamiento de las pacientes se excluyeron 6 que no fueron manejadas en nuestro centro.

RESULTADOS

La edad media de presentación de la enfermedad fue 42,46 años (rango: 17 a 74 años). Se diagnosticó VIN I en 15 casos (34,88 %), VIN II en 9 casos (20,93 %) y VIN III en 19 casos (44,18 %). La mayoría de las pacientes para el momento del diagnóstico estaban asintomáticas (41,86 %). Entre las que presentaban sintomatología, lo más frecuente fue el prurito (27,90 %) seguido de la presencia de una lesión verrugosa en la vulva en 9 pacientes (20,93 %). Cuando se analizaron las enfermedades asociadas se verificó que 100 % de las pacientes tenían diagnóstico de VPH genital. Trece pacientes (30,23 %) tenían diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 7 de las pacientes (16,27 %) tenían antecedentes de carcinoma de cuello uterino tratado con radioterapia y una paciente tenía diagnóstico de linfoma tipo Hodking (2,32 %). Al examen físico de las pacientes se apreciaron lesiones verrugosas en 21 (48,83 %), 2 lesiones hiperpigmentadas (4,65 %), 2 úlceras (4,65 %) y una leucoplasia (2,32 %). En 17 pacientes sólo se apreció la lesión mediante vulvoscopia, que evidenció la presencia de zonas de epitelio blanco al acético (39,53 %). La mayoría de las lesiones se encontraron ubicadas a nivel de los labios mayores (46,51 %) y la horquilla vulvar (41,86 %) encontrándose localizadas en labios menores en 4 casos y en el clítoris en un caso. Se realizó biopsia incisional en el 79,06 % de los casos y escisional en 9 pacientes (20,93 %). El tratamiento utilizado con mayor frecuencia fue la dermovulvectomía (41,86 % de los casos). Todas las pacientes tratadas con dermovulvectomía se reconstruyeron inmediatamente con colgajos locales. No se registraron complicaciones inherentes al tratamiento quirúrgico.

Las biopsias posoperatorias se correspondieron en 34 casos con el diagnóstico preoperatorio; sólo en 2 pacientes se evidenció la presencia de una lesión invasora asociada.

Los márgenes de las piezas operatorias fueron libres en 30 pacientes. En 6 pacientes con diagnóstico histológico de VIN III se evidenciaron márgenes de resección con lesión: un solo caso fue reintervenido realizándose ampliación de márgenes y, reportando la biopsia posoperatoria la presencia de VIN I. En el grupo de pacientes con diagnóstico de VIN I se evidenciaron márgenes tomados en la pieza operatoria en un solo caso. Dicha paciente fue controlada periódicamente, no necesitando reintervención.

El promedio de seguimiento fue de 19 meses. Recidivaron 2 pacientes: la primera paciente con diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor resecado con márgenes negativos y, libre de enfermedad hasta el quinto año de seguimiento, cuando se diagnosticó un VIN I tratado con dermovulvectomía; la segunda paciente, con diagnóstico de VIN II, presentó al tercer año de seguimiento un VIN I focal, que fue tratado con la biopsia diagnóstica.

Analizando los casos según la clasificación histopatológica, las pacientes con diagnóstico de VIN I (15 casos) tuvieron un promedio de edad de 35,13 años, se presentaron más frecuentemente con lesiones de tipo verrugosas (40 %) la mayoría ubicadas en labios mayores (9 casos), todas tuvieron VPH asociado, y su tratamiento se realizó en la mayoría de los casos (7 pacientes) con la biopsia diagnóstica, no registrándose recidivas en este grupo. Las pacientes con diagnóstico de VIN II (9 casos) tuvieron un promedio de edad de 37,22 años; la mayoría se encontraban asintomáticas para el momento del diagnóstico (5 pacientes), las lesiones se encontraban ubicadas preferentemente en la horquilla vulvar y se trataron con observación (2 casos), dermovulvectomía (2 casos), resección con asa diatérmica (2 casos), láser (2 casos). Una paciente no fue manejada en nuestro centro. Se registró una sola recidiva ya descrita anteriormente. En cuanto a las pacientes con diagnóstico de VIN III (19

pacientes) la mayoría se presentó de forma asintomática, el promedio de edad fue de 42,26 años, estuvieron asociadas con NIC y VPH, en la mayoría se apreció al examen físico un epitelio blanco al acético a nivel de la horquilla vulvar y el tratamiento más frecuente fue la dermovulvectomía en 14 casos (73,57 %).

DISCUSIÓN

El término de neoplasia intraepitelial vulvar fue introducido en 1980 para designar las atipias epiteliales escamosas severas y el carcinoma de células escamosas *in situ* de la vulva. La terminología del VIN fue adoptada por la Sociedad Internacional de Estudios de las Enfermedades Vulvares en 1986 ⁽¹⁾. El diagnóstico es histopatológico y, se caracteriza por la pérdida de la arquitectura epitelial asociada a hiperchromatismo y pleomorfismo nuclear, presencia de atipias, mitosis anormales, disqueratosis, paraqueratosis e hiperchromatismo ^(2,3). Estas lesiones se catalogan de acuerdo a la extensión de la atipia a nivel del espesor del epitelio en: VIN I (1/3 superior de epitelio), VIN II (2/3 superiores del epitelio) y VIN III (todo el espesor del epitelio) ⁽¹⁾. Esta patología era anteriormente considerada propia de las mujeres posmenopáusicas, mientras que actualmente la edad media se sitúa alrededor de los 40 a 50 años. Caglar y col. ⁽²⁾, en una serie de 50 pacientes con VIN, reportan una edad promedio de 46 años; 38 % tenían menos de 40 años. Thuis y col. ⁽⁴⁾, presentaron una serie de 40 casos con un promedio de edad de 46,2 años. En nuestra serie, el promedio de edad fue de 42,46 años. Podemos observar como la frecuencia está aumentando en pacientes más jóvenes, bien sea por un diagnóstico más precoz o por la presencia de VPH genital, el cual, observamos en un 100 % de los casos. Los serotipos más relacionados en la literatura son el 16, 18, 31, 33, 35 y 51 ⁽³⁾. En nuestro servicio no realizamos de rutina la tipificación viral del

VPH debido a los costos y, a la no disponibilidad en nuestro centro de realización del estudio, por lo tanto, tratamos y seguimos a nuestras pacientes como si tuvieran los serotipos más agresivos. La enfermedad tiende a ser multifocal en 40 % de los casos. Se ha descrito la multicentricidad epitelial y la neoplasia escamosa invasiva de cuello uterino y vagina de un 18 % a un 52% de los pacientes⁽¹⁾. En la serie de Thuis y col.⁽⁴⁾, 25 % de las pacientes tenían antecedente de NIC con presencia de enfermedad multifocal en 77,5 % de las pacientes. Jones notó un aumento en la incidencia de VIN III en mujeres jóvenes paralelamente a la neoplasia intraepitelial cervical sugiriendo que los factores asociados con el desarrollo del NIC y el VIN sean similares, incluyendo hábitos sexuales, infección por VPH, el cigarrillo y la inmunosupresión^(4,5). En nuestra serie hubo asociación con NIC en un 30,23 % de los casos y, con cáncer de cuello uterino en un 16,27 %. Una de las pacientes presentó diagnóstico de linfoma tipo Hodking lo cual se pudiera relacionar con un grado de inmunosupresión asociado a la patología o a su tratamiento.

En la mayoría de las series se señala que un porcentaje de pacientes entre el 11 % al 62 % con VIN, son asintomáticas en el momento del diagnóstico⁽⁶⁾. En otras series se han reportado un 50 % de casos asintomáticos⁽²⁾, lo cual, se correspondió los hallazgos en nuestra serie donde se evidenció que el 41,86 % de las pacientes no tenían síntomas al momento del diagnóstico. En el resto el síntoma predominante fue el prurito vulvar (27,9 %). Las lesiones tienen diversas formas de presentación clínica, tales como, placas eritematosas, lesiones papulares o polipoideas y, suelen asociarse con zonas de epitelio blanco al acético. Nuestras pacientes presentaron en un 48,82 % de los casos lesiones papulares o verrugosas y en un 39,53 % lesiones tipo EBA (epitelio blanco al acético). En un 4,65 % se evidenciaron lesiones hiperpigmentadas, las cuales en la literatura se

reportan en 10 % a 15 %⁽³⁾. Estas lesiones se correspondieron a un VIN II y III y equivalen a una papulosis bowenoide. La mayoría de las lesiones se encontraban ubicadas a nivel de los labios mayores (46,51 %) y la horquilla vulvar (41,86 %) lo cual nos lleva a realizar un examen físico más exhaustivo a ese nivel.

En cuanto al diagnóstico, se debe realizar un examen físico cuidadoso, con realización de vulvoscopia, con la utilización de ácido acético 5 minutos antes de la evaluación. En la literatura se discute siempre el uso de azul toluidina, ya que, tiñe más a nivel de los focos de mayor actividad nuclear, sin embargo, en nuestro servicio no es de uso rutinario, ya que, tiene alta tasa de falsos positivos (úlceras, excoriaciones por rascado, etc.). El diagnóstico de VIN es difícil de realizar y, por esto, ante la sospecha de una lesión se debe realizar la biopsia vulvar con anestesia local. En nuestro servicio, ésta se realizó en todos los casos, en la consulta, siendo incisional en 79,06 % de los casos. Sólo en 9 casos se realizó una biopsia escisional debido al tamaño de la lesión. La biopsia se puede realizar con sacabocado o con pinza de biopsia vulvar.

El tratamiento de las enfermedades intraepiteliales vulvares debe ser individualizado, basándose en los síntomas de la paciente, el grado de enfermedad y su extensión en la vulva y, en los resultados de la inspección, palpación, colposcopia y, de las biopsias múltiples. A pesar de que se ha comunicado la regresión espontánea del VIN III no tratado, esto es relativamente infrecuente. El manejo del VIN se basa en el control de los síntomas y en la prevención de la progresión de la enfermedad. Las lesiones extensas requieren dermofulvectomía o vaporización con láser, en pacientes con lesiones periuretrales y alrededor del clítoris. La recurrencia del VIN es común posterior a la escisión quirúrgica incompleta. En una serie publicada por Leuchter y col.⁽¹⁾, se reporta un 52 % de recurrencia en pacientes resecaadas con márgenes positivos. Un 21 % de

las pacientes reseadas con márgenes negativos recayeron. Sideri y col. ⁽⁶⁾, reportaron 52 pacientes con VIN que fueron tratados con vaporización o escisión con láser. La tasa de curación fue de 87 % de los casos.

La progresión del VIN a carcinoma invasivo se describe en un 3% - 4 % de los casos, y ocurre generalmente en pacientes posmenopáusicas e inmunosuprimidas. Chafe y col, ⁽⁷⁾, y Thuis y col. ⁽⁴⁾, detectaron invasión en el 15 % de los casos. La relativamente alta incidencia de invasión oculta, nos habla de la necesidad de un adecuado tratamiento con la escisión quirúrgica.

Podemos concluir que la extirpación quirúrgica ha sido la base del tratamiento, esto se demuestra en nuestros resultados, ya que, la mayoría de las pacientes se trataron con esta modalidad. En el caso de las lesiones tipo VIN I muchas se trataron en el momento de la biopsia (por el tamaño de la lesión se extrajeron totalmente), reevaluándose posteriormente con controles sucesivos sin recidivas.

En las lesiones tipo VIN II, el tratamiento fue variado y dependió del tamaño, la multifocalidad, ubicación y la disponibilidad de equipo para el tratamiento: láser, asa diatérmica, etc. En las lesiones VIN III se prefirió la dermovulvectomía (73,68 %) que nos permitió la valoración histológica completa y la identificación de las lesiones con invasión precoz; como sucedió en 2 casos de nuestro estudio. Todas las pacientes fueron reconstruidas con colgajos locales.

La evaluación de la pieza operatoria nos permite evaluar los márgenes quirúrgicos, en nuestro estudio hubo 7 márgenes con lesión, en 6 de ellos con lesiones tipo VIN III de los cuales se reintervino un caso. Los demás se decidieron controlar, sin registrarse recaídas en estos pacientes, por lo que se recomienda una conducta conservadora más un seguimiento estricto. En este estudio, durante el seguimiento, hubo 2

recaídas, ambas fuera del sitio del tratamiento inicial y además, no se correspondieron histológicamente con el mismo tipo de lesión, por lo cual, debemos recordar que estas lesiones tienden a ser multicéntricas, y que, las pacientes deben ser seguidas estrechamente, ya que, es posible encontrarnos nuevas lesiones en pacientes ya tratadas.

Recientemente ha surgido el Imiquimod (Aldara®) como opción de tratamiento en las pacientes con VPH genital (condilomas), o con VIN I. La aplicación tópica de este agente genera una respuesta inmune local induciendo la producción de interferón y citoquinas reduciendo la carga viral de VPH. Se han evidenciado respuestas completas en un promedio de 8 semanas ⁽⁸⁾. Este método no ablativo no ha sido utilizado en nuestro servicio hasta la presente fecha, utilizándose, como señalado anteriormente, la resección en cualquiera de sus variantes.

Los datos por nosotros obtenidos nos permiten concluir lo siguiente: a) un examen físico exhaustivo de la paciente nunca será sustituido por otro método diagnóstico, sobre todo, en pacientes con factores de riesgo (VPH, NIC, carcinoma de cuello uterino, radioterapia). b) ante la sospecha de una lesión vulvar se debe realizar un estudio histológico. c) sintetizamos el tratamiento recomendado de la siguiente manera: cuando estamos en la presencia de una lesión unifocal, ya sea VIN I, VIN II o VIN III, la conducta es resección local. Si la lesión es multifocal, en el VIN I se debe realizar vaporización con láser; en el VIN II, vaporización con láser o resección con asa diatérmica; en el VIN III multifocal el tratamiento de elección es la dermovulvectomía. d) la paciente debe ser reconstruida inmediatamente con el método escogido según el tratamiento. e) las mismas se deben seguir en forma trimestral por 2 años y semestral hasta los 5 años con un examen físico y citológico adecuado.

REFERENCIAS

1. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: Historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20(1):16-30. Review.
2. Baker T. Vulvar intraepithelial neoplasias and vulvar non-neoplastic disorders. En: Piver MS, editor. *Handbook of gynecologic oncology*. 2ª edición. Boston: Little, Brown & Co.; 1996.p.153-172.
3. Joura EA. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(1):39-43. Review.
4. Thuis YN, Campion M, Fox H, Hacker NF. Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(3):223-227.
5. Puig-Tintore LM. Neoplasia vulvar intraepithelial. En: González-Merlo J, González-Bosquet J, editores. *Ginecología Oncológica*. 2ª edición Barcelona: Salvat; 2000.p.25-37.
6. Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO² laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999;75(2):277-281.
7. Chafe W, Richards A, Morgan L, Wilkinson E. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Gynecol Oncol*. 1988;31(1):154-165.
8. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5 % imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998; 134(1):25-30.