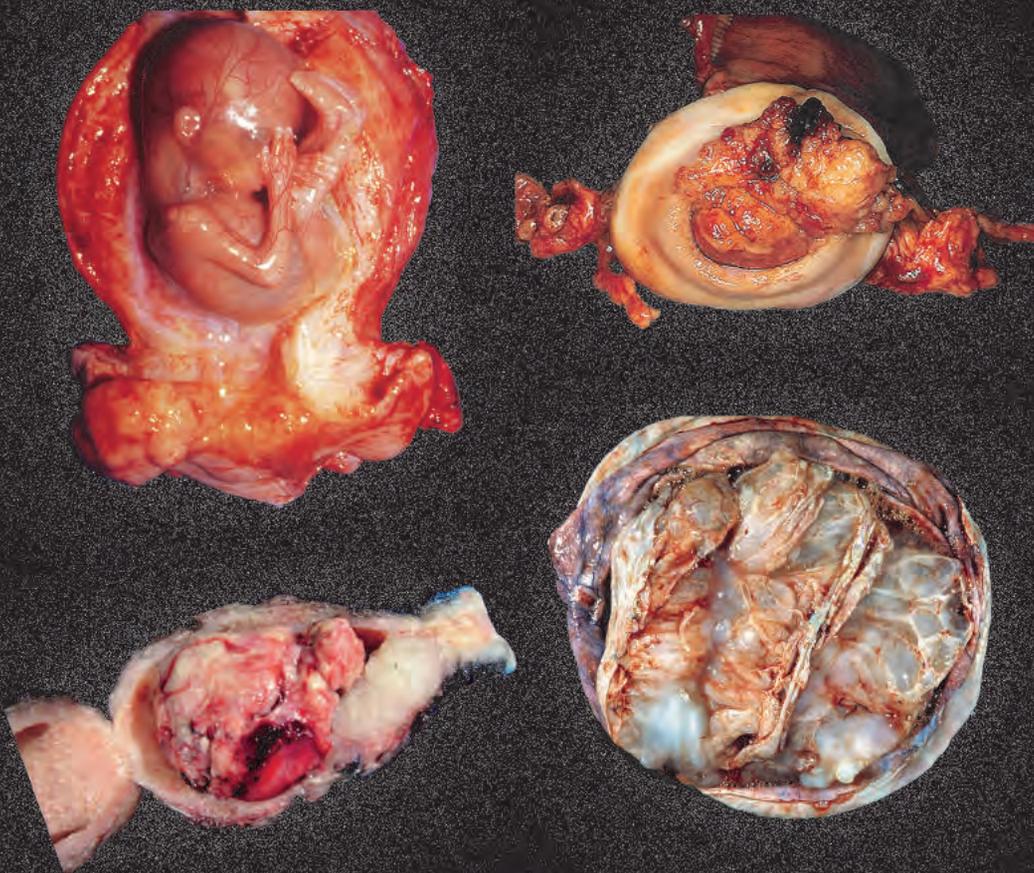


Oncología Ginecológica Clínica

OCTAVA EDICIÓN

VOLUMEN I



Philip Di Saia - William T. Creasman
Robert S. Mannel - D. Scott McMeekin - David G. Mutch



INCLUYE DVD


AMOLCA

ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA CLÍNICA

OCTAVA EDICIÓN
VOLUMEN I

PHILIP J. DI SAIA, MD

Presidente de Dorothy J. Marsh en Biología Reproductiva
Director de la División de Oncología Ginecológica
Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de
California – Irvine, Facultad de Medicina
Orange, California

WILLIAM T. CREASMAN, MD

Profesor J. Marion Sims
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad Médica de Carolina del Sur
Charleston, Carolina del Sur

EDITORES ASOCIADOS

ROBERT S. MANNEL, MD

Profesor y Catedrático James A. Merrill
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma
Ciudad de Oklahoma, Oklahoma

D. SCOTT McMEEKIN, MD

Profesor Presidencial de la Fundación Presbiteriana
Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma
Ciudad de Oklahoma, Oklahoma

DAVID G. MUTCH, MD

Profesores Judith e Ira Gall de Oncología Ginecológica
Jefe de la División de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina de la Universidad de Washington
San Luis, Missouri

2015



Colaboradores

MICHAEL A. BIDUS, MD

Centro Médico Naval de Portsmouth, Director del Programa de Residencia; Vicepresidente, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Portsmouth, Virginia
Cáncer de las trompas de Falopio; Tumor de células germinales, estromal y otros tumores ováricos.

WENDY R. BREWSTER, MD, PhD

Profesora Asociada, División de Oncología Ginecológica, Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte Chapel Hill, Carolina del Norte
Términos estadísticos y análisis de estudios clínicos comúnmente usados en la epidemiología

DANA M. CHASE, MD

Profesora Asociada, Facultad de Medicina de la Universidad de Creighton, San José. Hospital y Centro Médico, Phoenix, Arizona
Cuidado paliativo y calidad de vida

CHRISTINA S. CHU, MD

Profesora Asistente, Oncología Ginecológica, División de Oncología Ginecológica, Hospital de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania
Principios básicos de la quimioterapia

DANIEL L. CLARKE-PEARSON, MD

Robert A. Ross Profesor de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte
Complicaciones de la enfermedad y la terapia

DAVID E. COHN, MD

Profesor Asociado en Obstetricia/Ginecología, División de Oncología Ginecológica, Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio
Papel de la cirugía mínimamente invasiva en malignidades ginecológicas

ROBERT L. COLEMAN, MD

Profesor de la Universidad de Texas, Centro de Cáncer MD Anderson, Departamento de Oncología Ginecológica, Houston, Texas
Cáncer invasivo de la vagina; Terapia dirigida y genética molecular

LARRY J. COPELAND, MD

Profesor y Catedrático de la Cátedra de William Greenville Pace III y Joann Norris Collins-Pace, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital James para el Cáncer, Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio
Cáncer ovárico epitelial

WILLIAM T. CREASMAN, MD

Profesor de J. Marion Sims del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Médica de Carolina del Sur, Charleston, Carolina del Sur.
Adenocarcinoma del cuerpo uterino; Enfermedad preinvasiva del cuello uterino

PHILIP J. DI SAIA, MD

Cátedra de Dorothy J. Marsh en Biología Reproductiva; Director, División de Oncología Ginecológica; Profesor, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de California-Irvine, Orange, California
La masa anexa; Genes y cáncer: asesoramiento genético y manejo clínico

ERIC L. EISENHAUER, MD

Profesor Asistente del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital James para el Cáncer, Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio
Cáncer ovárico epitelial

JOHN C. ELKAS, MD

Profesor Clínico Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Virginia Commonwealth, Campus Inova, Iglesia Falls, Virginia
Tumor de células germinales, estromal y otros tumores ováricos

JEFFREY M. FOWLER, MD

Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología; Director, División de Oncología Ginecológica, Hospital James para el cáncer, Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio
Papel de la cirugía mínimamente invasiva en malignidades ginecológicas

MARY L. GEMIGNANI, MD

Cirujano Adjunto Asociado del Departamento de Cirugía/Servicio de Mama/Oncología Ginecológica, Centro Memorial para el Cáncer de Sloan-Kettering, Nueva York
Enfermedades de la mama

EMILY M. KO, MD

Colega de la División de Oncología Ginecológica, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte
Enfermedad trofoblástica gestacional

LISA M. LANDRUM, MD

Profesor Asistente de Obstetricia y Ginecología del Centro de Ciencias para la Salud de la Universidad de Oklahoma, Ciudad de Oklahoma, Oklahoma

ROBERT S. MANNEL, MD

Profesor y Catedrático de James A. Merrill del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro de Ciencias para la Salud de la Universidad de Oklahoma, Ciudad de Oklahoma
La masa anexa; Papel de la cirugía mínimamente invasiva en malignidades ginecológicas.

CARA A. MATHEWS, MD

Colega en Oncología Ginecológica, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Centro de Ciencias de la Salud de Oklahoma, Ciudad de Oklahoma
Enfermedad preinvasiva de la vagina, la vulva y trastornos relacionados

G. LARRY MAXWELL, MD

Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Servicios Uniformados, Universidad de Ciencias de la Salud; Jefe, División de Oncología Ginecológica, Centro Médico Militar de Walter Reed, Washington, Distrito de Columbia
Cáncer de las trompas de Falopio

D. SCOTT McMEEKIN, MD

Profesor y Presidente de la Fundación Presbiteriana, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma, Ciudad de Oklahoma, Oklahoma
La masa anexa; sarcoma del útero

DAVID SCOTT MILLER, MD

Director y Catedrático de la Fundación Dallas en Oncología Ginecológica, Universidad de Texas Suroeste, Dallas, Texas
Adenocarcinoma del cuerpo uterino

BRADLEY J. MONK, MD

Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Creighton, Hospital y Centro Médico St. Joseph, Phoenix, Arizona
Cáncer cervical invasivo; Cuidado paliativo y calidad de vida

DAVID G. MUTCH, MD

Judith e Ira Gall, Profesor de Oncología Ginecológica; Jefe de División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, San Luis Misuri
Genes y cáncer: asesoramiento genético y manejo clínico

G. SCOTT ROSE, MD

Director de la División de Oncología Ginecológica, Centro Médico Militar de Walter Reed, Washington, Distrito de Columbia
Tumor de células germinales, estromal y otros tumores ováricos

STEPHEN C. RUBIN, MD

Profesor y Jefe de Franklin Payne, División de Oncología Ginecológica, Hospital de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania
Principios básicos de la quimioterapia

RITU SALANI, MD

Profesor Asistente del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital James para el Cáncer, Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio
Cáncer ovárico epitelial

JEANNE M. SCHILDER, MD

Profesor Asociado de la División de Oncología Ginecológica, Centro Médico de la Universidad de Indiana, Indianápolis, Indiana
Cáncer invasivo de la vulva

BRAIN M. SLOMOVITZ, MD

Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro para el Cáncer de la Mujer del Hospital Memorial de Morristown, Morristown, New Jersey
Cáncer invasivo de la vulva

ANIL K. SOOD, MD

Profesor y Director de la Investigación del Cáncer Ovárico, Oncología Ginecológica y Medicina Reproductiva, Universidad de Texas, Centro para el Cáncer MD Anderson, Houston, Texas
Terapia dirigida y genética molecular

JOHN T. SOPER, MD

Profesor de Obstetricia y Ginecología de la División de Oncología Ginecológica, Facultad de Medicina Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte
Enfermedad trofoblástica gestacional

FREDERICK B. STEHMAN, MD

Profesor y Catedrático de Clarence E. Ehrlich del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario, Indianápolis, Indiana
Cáncer invasivo de la vagina

KRISHNANSU S. TEWARI, MD

Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de California-Irvine, División de Oncología Ginecológica, Orange, California
Cáncer en el embarazo; Cáncer cervical invasivo

JOAN L. WALKER, MD

Profesor de Oncología Ginecológica del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma, Ciudad de Oklahoma, Oklahoma
Hiperplasia endometrial, terapia con estrógenos y prevención de cáncer endometrial; Enfermedad preinvasiva de la vagina, la vulva y trastornos relacionados

LARI B. WENZEL, PhD

Profesor Asociado de la Universidad de California-Irvine, Centro para la Investigación en Políticas de la Salud, Irvine, California
Cuidado paliativo y calidad de vida

SHANNON N. WESTIN, MD, MPH

Profesor Asistente en Oncología Ginecológica y Medicina Reproductiva, Universidad de Texas, Centro para el Cáncer MD Anderson, Houston, Texas
Terapia dirigida y genética molecular

SIU-FUN WONG, MD

Profesor Clínico de Medicina de la División de Hematología/Oncología, Universidad de California-Irvine; Profesor, Oncología, Departamento de Farmacoterapia y Ciencia del Resultado, Facultad de Farmacia, Universidad de Loma Linda, California
Cuidado paliativo y calidad de vida

CATHERYN M. YASHAR, MD

Universidad de California, San Diego, Centro Moores para el Cáncer, Oncología de Radiación, La Jolla, California
Principios básicos en radioterapia ginecológica

ROSEMARY E. ZUNA, MD

Profesora Asociada de Patología del Departamento de Patología, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma, Ciudad de Oklahoma, Oklahoma
Hiperplasia endometrial, terapia con estrógenos y prevención de cáncer endometrial

Prefacio

Las primeras siete ediciones de *Oncología Ginecológica Clínica* se vieron estimuladas por la necesidad reconocida de tener un texto legible sobre cáncer ginecológico y sus temas relacionados y que estuviera dirigido principalmente a médicos, residentes y otros estudiantes involucrados con estos pacientes. Se hizo mucho énfasis en los aspectos prácticos de la presentación clínica y el manejo de estos problemas en las primeras siete ediciones y nosotros hemos continuado con ese estilo en este texto. Al igual que en cualquier otro texto, los autores añadieron sus propios prejuicios en muchos temas, especialmente en aquellas áreas donde se ha utilizado más de un enfoque para el manejo. Por otra parte, la mayoría de temas principales son tratados a profundidad y complementados con amplias referencias para las publicaciones actuales, de tal manera que el texto pueda ofrecer un recurso completo para el estudio por parte de los residentes, compañeros o estudiantes de oncología ginecológica y servir como fuente para el material de repaso.

Nosotros continuamos la práctica de colocar un resumen en la primera página de cada capítulo como guía para el contenido de cada sección. El lector notará que concluimos los temas no discutidos en las ediciones anteriores y expandimos áreas previamente introducidas. Algunas de estas áreas incluyen nuevas pautas para el manejo del paciente moribundo, el manejo actual y el reporte de pautas para el cáncer cervical y vulvar, el manejo actual y el reporte de pautas para el cáncer de seno, la discusión expandida sobre los principios básicos de alteraciones genéticas en el cáncer, las técnicas para la cirugía laparoscópica en el tratamiento de cánceres ginecológicos y nueva información sobre la detección y evaluación del cáncer de seno, de cérvix y de colon. La séptima edición contenía, por primera vez, fotografías en color de especímenes macroscópicos y microscópicos para revisión del lector. Además, los doctores Di Saia y Creasman han incluido muchos otros autores para la mayoría de capítulos, así como tres nuevos editores asociados. Se incluye mucha más información para hacer el texto tan práctico como sea posible para el ginecólogo practicante. Además, se resaltan los puntos clave para una fácil revisión.

Afortunadamente, muchas de las malignidades ginecológicas tienen un alto índice de "cura". Este índice de éxito, relativamente impresionante con los cánceres ginecológicos, se puede atribuir, en gran parte, al desarrollo de técnicas diagnósticas que puedan identificar condiciones

precancerosas, la capacidad para aplicar modalidades terapéuticas altamente efectivas, que sean más restrictivas en cualquier otra parte del cuerpo, una mejor comprensión de los patrones de expansión de la enfermedad y el desarrollo de un tratamiento más sofisticado y efectivo en los cánceres que previamente tuvieron un pronóstico muy deficiente. Como resultado, hoy en día, un paciente con cáncer ginecológico podría aspirar a un tratamiento más exitoso y una supervivencia más larga que en cualquier otro momento. Este optimismo debería ser transferido de forma realista al paciente y su familia. Se debe tolerar la negativa del paciente hasta que este decida una conversación franca. Cuando se discute el pronóstico, siempre se debe introducir cierto elemento de esperanza dentro de los límites de la realidad y la posibilidad.

El médico debe estar preparado para tratar la malignidad, a la luz del conocimiento actual y lidiar con el paciente y la familia de una manera compasiva y honesta. El paciente con cáncer ginecológico necesita sentir que su médico es confiable y está orientado en los objetivos. Aunque, desafortunadamente, los cánceres ginecológicos causarán la muerte de ciertos individuos, se espera que la información recopilada en este libro ayude a aumentar el índice de supervivencia de estos pacientes, al llevar el conocimiento práctico y actual hacia la atención del cuidado primario y el médico especializado.

Nuestras ideas son solamente instrumentos intelectuales que utilizamos para irrumpir en los fenómenos; nosotros debemos cambiarlas cuando hayan respondido a su propósito, como cuando cambiamos una lanceta sin filo que hemos usado ya suficiente tiempo.

Claude Bernard (1813-1878)

Algunos pacientes, aunque conscientes de que su condición es peligrosa, recuperan su salud simplemente a través de su satisfacción con la bondad de su médico.

Hipócrates (440-370 AC)

*Philip J. Di Saia, MD
William T. Creasman, MD
Robert S. Mannel, MD
D. Scott McMeekin, MD
David G. Mutch, MD*

Reconocimientos

Deseamos manifestar nuestros reconocimientos por las sugerencias y contribuciones que muchos colegas aportaron, entre ellos Michael A. Bidus, Wendy R. Brewster, Dana Chase, Cristina S. Chu, Daniel L. Clarke-Pearson, Robert L. Coleman, Larry J. Copeland, Eric Eisenhauer, Jeffrey Fowler, Mary L. Gemignani, Emily M. Ko, Robert S. Mannel, Cara Mathews, D. Scott McMeekin, David Miller, Bradley J. Monk, David G. Mutch, G. Scott Rose, Stephen C. Rubin, Ritu Salani, Jeanne Schilder, Brian M. Slomovitz, John T. Soper, Frederick B. Stehman, Krishnansu S. Tewari, Joan Walker, Lari B. Wenzel, Siu-Fun Wong, Catheryn Yashar, y Rosemary E. Zuna. Agradecemos especialmente a Lucy DiGiuseppe y, en especial, a

Lisa Kozik por su diligente apoyo administrativo en la preparación del manuscrito y también a David F. Baker, Carol Beckerman, Richard Crippen, Susan Stokskopf y a David Wyer por sus excelentes y creativas contribuciones en muchas de las ilustraciones creadas para este libro.

Agradecemos los esfuerzos diligentes y sinceros de Steffanie Jewell-Thomas, Dee Simpson, Ellen Zanolle y Cheryl Abbott de Elsevier por llevar este libro a buen término. A través de su iluminación deliberada y el despeje de nuestra trayectoria, este material ha atravesado una gran distancia desde el simple concepto hasta un libro de referencia convincente.



Contenido

Volumen I

1 Enfermedad preinvasiva del cuello uterino 1 WILLIAM T. CREASMAN	9 Cáncer invasivo de la vagina 245 BRIAN M. SLOMOVITZ y ROBERT L. COLEMAN
2 Enfermedad preinvasiva de la vagina, la vulva y trastornos relacionados 31 JOAN L. WALKER y CARA A. MATHEWS	10 La masa anexa 261 D. SCOTT McMEEKIN, ROBERT S. MANNEL, y PHILIP J. Di SAIA
3 Cáncer cervical invasivo 51 KRISHNANSU S. TEWARI y BRADLEY J. MONK	11 Cáncer ovárico epitelial 285 ERIC L. EISENHAUER, RITU SALANI, y LARRY J. COPELAND
4 Hiperplasia endometrial, terapia con estrógenos y prevención de cáncer endometrial 121 LISA M. LANDRUM, ROSEMARY E. ZUNA, y JOAN L. WALKER	12 Tumor de células germinales, estromal y otros tumores ováricos 329 MICHAEL A. BIDUS, JOHN C. ELKAS, y G. SCOTT ROSE
5 Adenocarcinoma del cuerpo uterino 141 WILLIAM T. CREASMAN y DAVID SCOTT MILLER	13 Cáncer de las trompas de Falopio 357 MICHAEL A. BIDUS, G. LARRY MAXWELL, y G. SCOTT ROSE
6 Sarcoma del útero 175 D. SCOTT McMEEKIN	14 Enfermedades de la mama 369 MARY L. GEMIGNANI
7 Enfermedad trofoblástica gestacional 189 EMILY M. KO y JOHN T. SOPER	Volumen II
8 Cáncer invasivo de la vulva 219 JEANNE M. SCHILDER y FREDERICK B. STEHMAN	15 Cáncer en el embarazo 405 KRISHNANSU S. TEWARI
	16 Complicaciones de la enfermedad y la terapia 479 DANIEL L. CLARKE-PEARSON

17

Principios básicos de la quimioterapia 515

CHRISTINA S. CHU y STEPHEN C. RUBIN

18

Terapia dirigida y genética molecular 539

SHANNON N. WESTIN, ANIL K. SOOD, y ROBERT L. COLEMAN

19

Genes y cáncer: asesoramiento genético y manejo clínico 561

DAVID G. MUTCH y PHILIP J. Di SAIA

20

Cuidado paliativo y calidad de vida 597

DANA M CHASE, SIU-FUN WONG, LARI B. WENZEL, y BRADLEY J. MONK

21

Papel de la cirugía mínimamente invasiva en malignidades ginecológicas 631

JEFFREY M. FOWLER, DAVID E. COHN, y ROBERT S. MANNEL

22

Términos estadísticos y análisis de estudios clínicos comúnmente usados en la epidemiología 651

WENDY R. BREWSTER

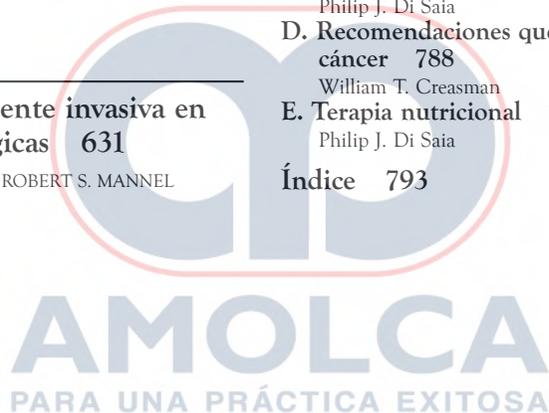
23

Principios básicos en radioterapia ginecológica 659

CATHERYN M. YASHAR

Apéndices

- A. Estadificación: estadificación de cáncer en sitios ginecológicos 681**
William T. Creasman
- B. Modificación de criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) 691**
Philip J. Di Saia
- C. Terapia de componentes sanguíneos 785**
Philip J. Di Saia
- D. Recomendaciones que sugieren para evaluar la rutina del cáncer 788**
William T. Creasman
- E. Terapia nutricional 790**
Philip J. Di Saia
- Índice 793**



AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

Enfermedad preinvasiva de la vagina y la vulva y trastornos relacionados

Joan L. Walker, MD y Cara A. Mathews, MD

NOCIONES GENERALES			
Embriología	31	Neoplasma intraepitelial de la vagina (VAIN)	39
Examen y tratamiento de la mujer expuesta a dietilestilbestrol	33	Perfil clínico	39
		Diagnóstico	40
		Manejo	40
Trastornos epiteliales no neoplásicos de la vulva	33	Neoplasma intraepitelial de la vulva (VIN)	42
Liquen crónico simple	34	Perfil clínico	42
Liquen escleroso	35	Diagnóstico	43
Liquen plano	37	Lesiones pigmentadas	44
Diagnóstico y tratamiento	37	Manejo	45

AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

EMBRIOLOGÍA

En aproximadamente 12 a 14 semanas, el epitelio columnar simple que delinea la porción vaginal del canal útero vaginal empieza a someterse a transformación hacia el epitelio mülleriano estratificado. Esta transformación procede cranealmente hasta que alcanza el epitelio columnar del canal cervical futuro. La vagina, que inicialmente es delimitada por el epitelio columnar simple de origen mülleriano, ahora adquiere el epitelio mülleriano estratificado. La placa vaginal avanza en dirección caudocraneal, obliterando el lumen vaginal existente. Mediante la cavitación caudal de la placa vaginal, un nuevo lumen se forma y el epitelio escamoso estratificado se reemplaza por un epitelio escamoso estratificado, probablemente del origen del seno urogenital. La proliferación local de la placa vaginal, en la región de la unión cervicovaginal produce el alargamiento circunferencial de la vagina, conocido como los fórnicos vaginales, que rodean la parte vaginal del cuello uterino.

La administración de dietilestilbestrol (DES) a través de la semana 18 de gestación, aparentemente puede resultar en la alteración de la transformación del epitelio columnar de origen mülleriano al sucesor escamoso estratificado (Fig. 2-1). Esta retención del epitelio mülleriano da lugar a la adenosis. Esta puede existir en varias formas: células glandulares en lugar de la delineación escamosa normal de la vagina, células glandulares escondidas debajo de un delineamiento escamoso intacto o metaplasia escamosa mixta cuando nuevas células escamosas intentan reemplazar las células glandulares.

La adenosis vaginal ha sido observada en pacientes sin una historia de exposición a DES, pero raramente a un grado significativamente clínico. Es más común en pacientes cuyas madres empezaron el tratamiento de DES temprano en el embarazo y no se observó si la administración de DES empezó después de 18 semanas de gestación. Al menos el 20% de las mujeres expuestas a DES muestran una deformidad anatómica de la vagina superior y cuello

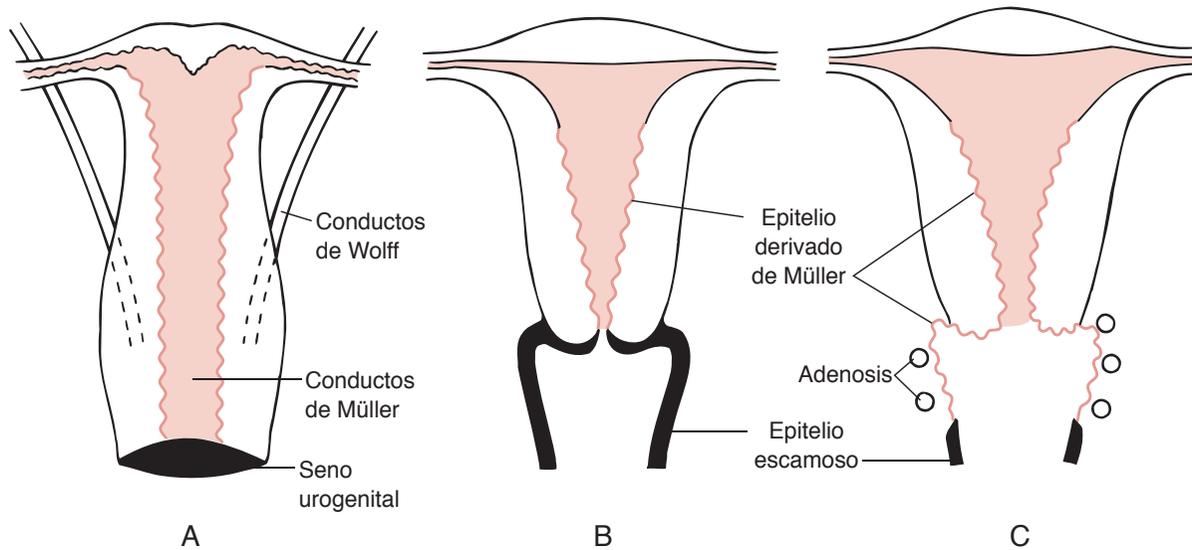


FIGURA 2-1 A-C, Representaciones esquemáticas de desarrollo embriológico de la vagina en mujeres no expuestas (A) y expuestas a dietilstilbestrol (B y C) (de Stillman RJ: in utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. Am J Obstet Gynecol 142(7):905, 1982).

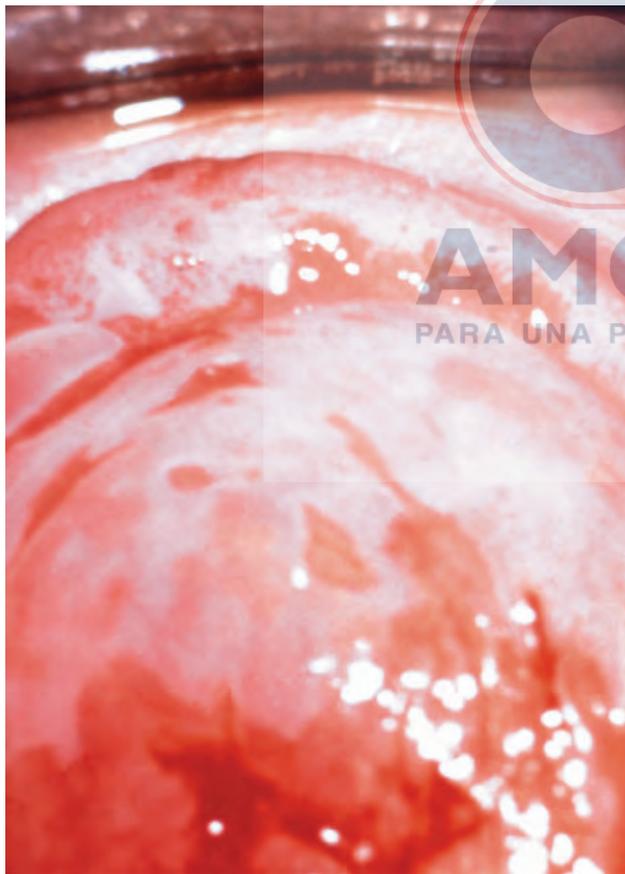


FIGURA 2-2 Capucha que rodea el cuello uterino pequeño expuesto a dietilstilbestrol, que está completamente cubierto por un epitelio columnar (seudopólipo).

uterino; la vagina transversa y la cresta cervical, collarines cervicales, capuchas vaginales y crestas de gallo. Todas han sido descritas las crestas transversales y las deformidades anatómicas encontradas en un quinto de las mujeres expuestas a DES, hacen difícil definir los límites de la vagina y el cuello uterino. La eversión cervical causa que el cuello uterino tenga mayormente una apariencia roja. Esta coloración es causada por numerosos vasos sanguíneos, de apariencia normal en la submucosa. Con un colposcopio y la aplicación de una solución de ácido acético al 3%, se observan numerosas papilas ("racimo de uvas") del epitelio columnar, similares a aquellas que se ven en el epitelio columnar nativo del endocervix. La capucha (Fig. 2-2) es un pliegue de membrana mucosa que rodea el *portio* del cuello uterino; a menudo desaparece si el *portio* es halado hacia abajo con un tenáculo o es desplazado por el espéculo. La cresta de gallo es una apariencia puntiaguda atípica, del labio anterior del cuello uterino y las crestas vaginales son bandas circunferenciales que salen en la vagina superior y pueden esconder el cuello uterino. Se ha descrito una formación de pseudopólipos (véase Fig. 2-2) ocurre cuando el *portio* del cuello uterino es pequeño y sobresale a través de una capucha cervical amplia.

La ocurrencia de la adenosis vaginal entre las mujeres jóvenes sin exposición del útero a DES implica que un evento en el desarrollo embriogénico es el responsable. El desarrollo del sistema mülleriano depende y sigue la formación del sistema de Wolffiano o mesonéfrico. La aparición del sistema mülleriano como la estructura dominante parece no ser afectada por la exposición intrauterina a DES cuando es estudiada en sistemas de animales. Sin embargo, es aparente que los estrógenos esteroideos y no esteroideos,

TABLA 2-1 Examen de descendencia femenina expuesta a dietilestilbestrol

1. Inspeccione el introito y el himen para evaluar la permeabilidad de la vagina.
2. Palpe la membrana vaginal con el dedo índice (especialmente observando áreas de tinción sin Lugol), observando zonas de induración o lesiones exofíticas, que deben ser consideradas para la biopsia.
3. Realice un examen con espéculo con el espéculo más grande que se puede insertar cómodamente (a menudo son necesarios espéculos de tipo virginal). La adenosis suele aparecer roja y granular (superficie de fresa).
4. Obtenga muestras citológicas del orificio cervical y las paredes del tercio superior de la vagina.
5. Realice una colposcopia o tinción de Lugol en la visita inicial.
6. Haga una biopsia de las áreas endurecidas o exofíticas y áreas colposcópicamente anormales con un frotis de Papanicolaou displásico.
7. Realice un examen rectovaginal bimanual.

cuando se administran durante la etapa apropiada de la embriogénesis vaginal en roedores, pueden prevenir permanentemente la transformación de epitelio mülleriano en un tipo adulto de epitelio vaginal, creando así una situación como la de la adenosis. Las características colposcópicas e histológicas de la adenosis vaginal, apoyan fuertemente el concepto de que los epitelios columnares müllerianos no transformados y persistentes en la vagina son la explicación de la adenosis.

EXAMEN Y TRATAMIENTO DE LA MUJER EXPUUESTA A DIETILESTILBESTROL

Esencialmente, ningún dietilestilbestrol ha sido prescrito a mujeres embarazadas desde 1971, cuando la FDA emitió una alerta, respecto al riesgo de adenocarcinoma vaginal de células claras para mujeres expuestas *in utero*. Las mujeres más jóvenes con exposición *in utero* nacieron en 1972 y muchos temas clínicos importantes previos se han convertido en menos relevantes en la práctica del día a día. Las anomalías congénitas asociadas y los cánceres en adolescentes, por ejemplo, ya no se diagnostican más. La comprensión del proceso de la enfermedad sigue siendo esencial, no obstante, para el cuidado de esta cohorte de mujeres, a medida que envejecen. Además, la evolución y la comprensión de DES es de gran importancia histórica con muchas implicaciones y lecciones para la práctica de hoy.

Aproximadamente, el 60% de las mujeres con exposición *in utero* a DES tienen adenosis vaginal, epitelio de forma cervical en la vagina, que parece rojo y granular. Esta es una condición benigna que no requiere tratamiento, a menos que sea sintomática y que, generalmente, se resuelva por sí misma con el tiempo. El riesgo premenopáusico del adenocarcinoma de células claras es, aproximadamente, 40 veces mayor en mujeres con exposición *in utero* a DES, en comparación con aquellas sin exposición. En una mujer sin exposición, el adenocarcinoma de células claras ocurre casi exclusivamente en la menopausia; en mujeres con exposición *in utero*, la mayoría de los casos son diagnosticados durante tarde la adolescencia y al comenzar los 20 años. La paciente con más edad con adenocarcinoma de células claras asociado a DES fue diagnosticada a los 51 años. En general, la incidencia del adenocarcinoma de células claras es baja en mujeres con exposición *in utero* (aproximadamente 1.5 casos/1.000 mujeres), pero el riesgo es sig-

nificativamente mayor que entre mujeres no expuestas. La etiología del adenocarcinoma de las células no es clara y la evolución de la adenosis a cáncer nunca ha sido observada directamente, solo ha sospechado. Debido al incremento del riesgo del adenocarcinoma de células claras en el cuello uterino y la vagina y un incremento del riesgo de neoplasma intraepitelial cervical (CIN), los exámenes anuales con citología se recomiendan para toda la vida de mujeres con exposición *in utero* a DES. Ninguna asociación aumentada se ha observado entre DES y cáncer cervical de células escamosas.

Todas las mujeres expuestas a DES, deben someterse a un examen ginecológico anual con exploración citológica (Tabla 2-1). La citología debe incluir muestras separadas del cuello uterino y vagina superior. Si están presentes lesiones sospechosas, la colposcopia y las biopsias directas se deben realizar independientemente los resultados de la citología. Si las delineaciones de la vagina, cuello uterino y el endocervix son difíciles, la solución de Lugol puede ser útil en la detección de áreas anormales. El examen colposcópico de estas pacientes se ve obstaculizado por los patrones anormales vistos con metaplasia escamosa (Fig. 2-3 A y B), que puede confundirse con las lesiones neoplásicas. La confirmación histológica es esencial, antes de iniciar cualquier tratamiento. Los patrones de un mosaiquismo marcado (Fig. 2-4) y de punteado, que normalmente son precursores de neoplasia intraepitelial, comúnmente se ven en la vagina de una mujer expuesta a DES como resultado de una metaplasia generalizada. El propósito de un examen regular es permitir la detección de adenocarcinomas y neoplasmas escamosos durante las etapas más tempranas del desarrollo. Aunque se han intentado varias terapias, no existe ningún plan de tratamiento recomendado para la adenosis vaginal. En la mayoría de los casos, el área de adenosis es fisiológicamente transformada en epitelio escamoso durante los periodos variantes de observación y ninguna terapia es necesaria.

TRASTORNOS EPITELIALES NO NEOPLÁSICOS DE LA VULVA

Los trastornos epiteliales no neoplásicos de la piel vulvar y la mucosa se ven comúnmente en la práctica clínica. El diagnóstico es difícil sin un resultado histológico y cambios múltiples en la terminología, durante los últimos 25 años,

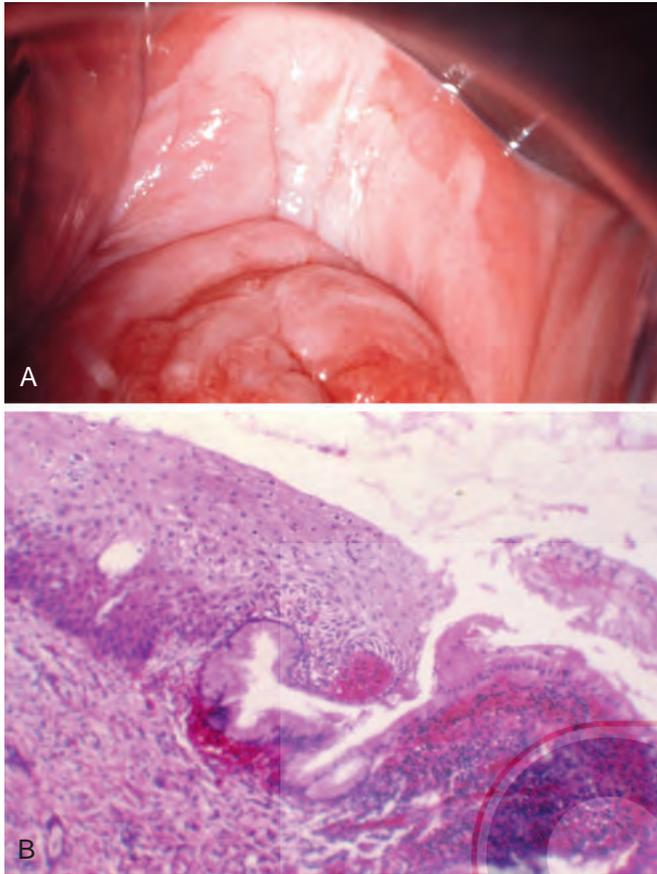


FIGURA 2-3 A, Área de epitelio blanco de metaplasia escamosa. B, Sección histológica del área en A que muestra metaplasia a la izquierda parcialmente cubriendo la adenosis (epitelio columnar) a la derecha.

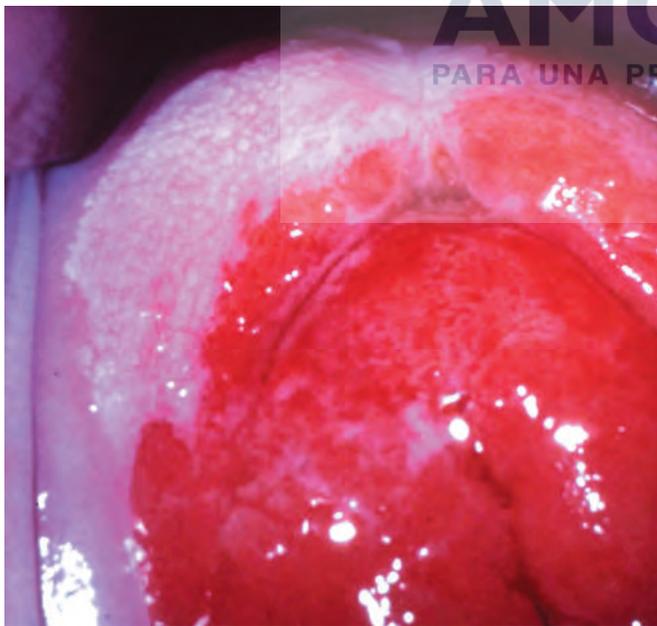


FIGURA 2-4 Patrón de mosaico pesado (metaplasia probada histológicamente) en una capucha que rodea el cuello uterino de una descendencia expuesta al dietilestilbestrol.

añaden una confusión en el contexto clínico. Las directrices de clasificación más recientes fueron publicadas en 2007 por la International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) (Tabla 2-2). El subconjunto del patrón liquenoide incluye 2 enfermedades crónicas, liquen escleroso y liquen plano, que son relevantes para hacer esta revisión debido a la asociación de aquellas 2 enfermedades con cáncer vulvar. El liquen crónico simple no se incluye en el subconjunto liquenoide; es clasificado del patrón del subconjunto acantótico. Esto es apropiado desde un punto de vista oncológico porque el liquen crónico simple no está asociado con cáncer invasivo. Con síntomas similares de presentación y una apariencia hiperqueratósica, no obstante, el liquen crónico simple puede ser difícil de diferenciar entre el liquen escleroso y el liquen plano en el examen (Tabla 2-3).

Liquen crónico simple

El liquen crónico simple está presente en las mujeres de todas las edades, pero es más común en los años reproductivos y postmenopáusicos. Es una condición eczematosa y la mayoría de mujeres con estas condiciones también tienen una historia de dermatitis atópica. El prurito es el síntoma más común y, durante un tiempo, el rascarse conduce a engrosamiento del epitelio e hiperqueratosis. Usualmente, el estado de la piel se relaciona con la cantidad de rascado. Los agentes que exacerbantes pueden incluir calor, humedad, toallas sanitarias o para la incontinencia y agentes tópicos. El liquen crónico simple puede

TABLA 2-2 Clasificación del congreso mundial ISSVD de 2006 de dermatosis vulvares

Subconjunto patológico	Correlación clínica
Patrón espongiótico	Dermatitis atópica Dermatitis alérgica por contacto Dermatitis irritante por contacto
Patrón acantótico	Psoriasis Liquen crónico simple Primario (idiopático) Secundario (sobreimpuesto en otra enfermedad vulvar)
Patrón liquenoide	Liquen escleroso Liquen plano
Homogenización dérmica/patrón de esclerosis	Liquen escleroso
Patrón vesiculoampoloso	Penfigoide, tipo cicatricial Enfermedad IgA lineal
Patrón acantolítico	Enfermedad Hailey-Hailey Enfermedad de Darier Acantólisis genitocrural papular
Patrón granulomatoso	Enfermedad de Crohn Síndrome de Melkersson-Rosenthal
Patrón vasculopático	Úlceras aptosas Enfermedad de Behçet Vulvitis de plasma celular

ser visto en conjunto con otros procesos como infecciones por *Candida* o liquen escleroso; estas enfermedades primarias pueden ser tratadas, a fin de tratar el prurito que conlleva a rascado e hiperqueratosis.

Las ubicaciones más comunes, involucradas en la vulva, incluyen: labio mayor, pliegues interlabiales, caras exteriores del labio menor y clítoris. Los cambios también pueden extenderse a las superficies laterales del labio mayor o más allá de estas. Las áreas del liquen crónico simple, a menudo, se localizan, elevan y delinear muy bien, pero pueden extenderse y definirse deficientemente. La apariencia de lesiones puede variar grandemente, incluso en la misma paciente. A menudo, la vulva parece de un color rojo

polvoriento, cuando el grado de hiperqueratosis es leve y puede parecer engrosada y de cuero cuando la hiperqueratosis persiste. Otras veces, pueden verse parches blancos bien definidos o una combinación de áreas rojas y blancas en diferentes lugares. El engrosamiento, fisuras y excoriaciones, requieren una evaluación cuidadosa debido a que un carcinoma puede exhibirse mediante estas mismas características. Por esta razón, la biopsia es esencial para establecer el diagnóstico correcto.

La biopsia revela un aumento variable en el engrosamiento de la capa córnea (hiperqueratosis) y un engrosamiento irregular en la capa de Malpighi (acantosis). Este último proceso produce un epitelio grueso y un alargamiento y distorsión de las papilas. La paraqueratosis también puede estar presente. La capa glandular de epitelio es usualmente prominente. A menudo, una reacción inflamatoria está presente de la dermis con números variables de linfocitos y células plasmáticas.

TABLA 2-3 Otras dermatosis

Trastorno	Lesión	Genital	Otras ubicaciones
Dermatitis seborreica	Eritema con placas ovales de escala leve	Descamación leve, también "tipo inverso"	Cara central, cuello, cuero cabelludo, pecho, espalda
Psoriasis	Placas escamosas anulares que sangran fácilmente	Placas rojas con escala gris-blanca	Cuero cabelludo, codos, rodillas, sacro
Tinea	Placas anulares con aclaramiento central	Común	Pliegues de piel o lesión tónica de "tiña"
Liquen crónico simple	Placas liquenificadas, algo dermatíticas	Escroto o labios mayores	Nuca, tobillo, antebrazo, fosa poplíteica y antecubital
Liquen plano	Pápulas y placas de color lila de superficie plana	Red blanca, vaginitis erosiva	Muñecas volares, espinillas, mucosa bucal

Liquen escleroso

El liquen escleroso representa una enfermedad específica encontrada en sitios genitales y no genitales. La vulva es el lugar más común para la lesión en mujeres. La distribución de edad de la enfermedad es bimodal, con picos durante la premenarquia y postmenopausia, pero la incidencia más alta está entre las mujeres postmenopáusicas. Aunque la incidencia general y la prevalencia, son desconocidas, Leibovitz *et al.*, reportaron la prevalencia de 1 en 30, entre mujeres mayores en un hogar geriátrico. La edad promedio en esta población fue de 82 años, 88% eran inválidas y el 86% eran incontinentes (Figs. 2-5 y 2-6).

Con el tiempo, ocurre el prurito con esencialmente todas las lesiones, conllevando a rascado, lo que puede desarrollar equimosis y ulceración. Los síntomas involucra-



FIGURA 2-5 Progresión de liquen escleroso temprano (izquierda) a tardío (derecha), con pérdida característica de arquitectura labial. (Cortesía del Doctor. Lori Boardman, MD, ScM, University of Central Florida College of Medicine).



FIGURA 2-6 Liquen escleroso con estenosis del introito, con fisura en la horquilla posterior, y participación perineal que produce la “apariencia en ojo de cerradura” (Cortesía del Doctor. Lori Boardman, MD, ScM, University of Central Florida College of Medicine).

dos incluyen ardor, desgarros y dispareunia. Los estudios han sugerido que el epitelio en el liquen escleroso es activo metabólicamente y no atrófico. Esta presenta una dermatosis inflamatoria crónica, mediada por linfocitos. La etiología de la enfermedad es deficientemente comprendida, pero parece involucrar los mecanismos autoinmunes.

Las características microscópicas del liquen escleroso incluyen hiperqueratosis, engrosamiento epitelial con aplastamiento de las papilas, vacuolización citoplasmática de las células de la capa basal y taponamiento folicular. Por debajo de la epidermis está una zona de tejidos homogenizados, de tinción rosa y con apariencia de colágeno, que es relativamente acelular. Ocasionalmente, se observa un edema en esta área. Las fibras elásticas están ausentes. Inmediatamente por debajo de esta zona se sitúa una banda de células inflamatorias que son consistentes con linfocitos y algunas células plasmáticas. A menudo, el liquen escleroso se asocia con focos del epitelio hiperplásico y del epitelio delgado. El liquen crónico simple se ha encontrado en 27 al 35% de las mujeres con liquen escleroso, después de un estudio microscópico de especímenes vulvares, posiblemente secundarios al prurito y rascado.

En una lesión clásica bien desarrollada, la piel de la vulva está arrugada, (“papel de cigarrillo”) o aparece en forma de pergamino. Usualmente, el proceso se extiende alrededor de la región anal, en una figura en forma de 8 o de cerradura y un 30% de las mujeres tienen lesiones

perianales. En otras ocasiones, los cambios se localizan, especialmente en el área periclitoral o en el perineo. La participación del clítoris usualmente se asocia con un edema del prepucio, que puede ocultar las glándulas del clítoris. La fimosis del clítoris a menudo se ve tarde, en el curso de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa, el labio menor también puede desaparecer completamente como resultado de una atrofia. A menudo, las sinequias se desarrollan entre los pliegues de la piel en estas locaciones, causando dolor y limitación en la actividad física. Las fisuras también se pueden desarrollar en los pliegues naturales de la piel, especialmente en la horquilla posterior. El introito puede volverse muy estenótico, tanto que las relaciones sexuales son imposibles. Generalmente, la mucosa vaginal se excluye en esta enfermedad, la cual es útil en la identificación entre el liquen escleroso y el liquen plano. En un estudio por Dalziel, 44 mujeres con liquen escleroso fueron evaluadas para la disfunción sexual. La apareunia fue experimentada por 19 mujeres en algún punto. La dispareunia y la disminución de la frecuencia fueron observadas en el 80%. Los orgasmos fueron alterados y las relaciones fueron afectadas en la mitad. Los esteroides locales mejoraron la función sexual en dos tercios de estas pacientes.

El liquen escleroso es un factor de riesgo para el cáncer vulvar invasivo, probablemente como resultado de una inflamación crónica y esclerosis. En poblaciones no tratadas, aproximadamente el 5% de las pacientes con liquen escleroso también tenían neoplasia intraepitelial. Wallace siguió a 290 mujeres con liquen escleroso, con un promedio de 12.5 años y encontraron que el 4% ($n=12$) desarrolló cáncer vulvar. Carlson reportó que el 4.5% de las pacientes con liquen escleroso desarrollaron cáncer vulvar durante un promedio de 10 años. En poblaciones tratadas, no obstante, el riesgo puede ser menor, Cooper *et al.*, trataron 233 mujeres en una clínica de enseñanza vulvar durante un periodo de 10 años; el 89% de la cohorte recibió un tratamiento muy potente con esteroides. El cáncer vulvar invasivo se desarrolló en el 3% ($n=7$) y la neoplasia intraepitelial vaginal (VIN) se desarrolló en el 2% ($n=4$). Jones *et al.*, reportaron un caso de cáncer de una clínica vulvar que trataba 213 mujeres mayores de 8 años de edad. Renaud-Vilmer reportaron resultados de una clínica dermatológica urbana que atendía a 83 mujeres, sin tratamiento previo de liquen escleroso vulvar. El cáncer invasivo apareció en el momento de la presentación en un 7% ($n=6$) y se desarrolló en el 2% ($n=2$); en aquellas que desarrollaron cáncer, una no volvió para el seguimiento y otra no usó el tratamiento prescrito. En una cohorte seguida prospectivamente con exámenes vulvares repetidos en la University of Florence por Carli *et al.*, 2 casos de cáncer invasivo y un caso de VIN se desarrollaron entre 211 mujeres con liquen escleroso tratado. Todos los 3 casos ocurrieron después de más de 3 años de seguimiento en la cohorte.

La incidencia absoluta del cáncer vulvar es baja, en mujeres con liquen escleroso, pero del 50 al 70% de los cánceres vulvares de células escamosas ocurrieron en un fondo de liquen escleroso. Actualmente, no existe herramienta diagnóstica para diferenciar entre un liquen escleroso que permanecerá benigno vs un liquen escleroso que evolucionará a un carcinoma de células escamosas. Dos biomarcadores, p53 y el anticuerpo monoclonal MIB1, han

demostrado avances en estudios retrospectivos de tejidos, pero pruebas adicionales son necesarias. El estándar de cuidado para examinar el cáncer en esta población sigue siendo un examen serial con biopsias directas para lesiones nuevas, sospechosas o que evolucionan.

Liquen plano

El liquen plano es una enfermedad dermatológica distintiva que puede afectar la mucosa oral, la mucosa esofágica, piel, cuero cabelludo, uñas y ojos, además de la vulva. Aproximadamente, el 1% de la población probablemente desarrolle liquen plano; se cree que del 25 al 50% de las mujeres con liquen plano tienen síntomas vulvares. Se han descrito los síndromes vulvovaginal-gingival y penile-gingival. La enfermedad parece ser un trastorno inmune, mediado por células, que causa inflamación crónica. Similar al liquen escleroso, los síntomas son más comunes en mujeres postmenopáusicas a la edad de 50 y 60 años, usualmente incluyen prurito y puede evolucionar, a medida que la enfermedad progresa, para incluir ardor, dolor, y dispareunia. Pueden ocurrir, la aglutinación labial, pérdida de arquitectura del labio y el clítoris. La mucosa vaginal está involucrada, frecuentemente, en oposición al liquen escleroso, que raramente involucra la vagina (Fig. 2-7).

La relación entre el liquen plano y el cáncer vulvar no está bien establecida como la asociación entre liquen escleroso y cáncer. Pequeños estudios han sugerido un incremento en el riesgo de cáncer vulvar y los sujetos con liquen plano oral también tienen un riesgo mayor de cáncer oral. A comienzos de la década de los años 90, los casos reportados por Franck y Young, Lewis y Harrington y Dwyer *et al.*, reportaron incidencias de carcinoma vulvar de células escamosas en sujetos con liquen plano dentro de lesiones erosivas de liquen plano. En una revisión de 113 pacientes con liquen plano vulvar erosivo, seguida por Kennedy *et al.*, durante un periodo de 8 años, una mujer desarrolló cáncer vulvar. Curiosamente, 2 mujeres en esta cohorte, con liquen plano oral, posteriormente fueron diagnosticadas con cáncer oral o esofágico y 2 mujeres adicionales fueron diagnosticadas con adenocarcinoma cervical *in situ* y adenocarcinoma rectal. Hallazgos similares fueron reportados por Cooper *et al.*, De 114 mujeres con liquen plano vulvar erosivo, 7 desarrollaron VIN, una desarrolló carcinoma oral de células escamosas y 2 desarrollaron carcinoma anogenital de células escamosas del labio menor y el área perianal.

Diagnóstico y tratamiento

Las biopsias son importantes para un manejo apropiado; la excepción de biopsia es en la población pediátrica, la cual no se discutirá aquí. Antes de proporcionar cualquier tratamiento en una base a largo plazo, las biopsias deben ser realizadas en áreas representativas para asegurar un diagnóstico correcto. Las biopsias se enfocan en sitios de fisuras, ulceración, endurecimiento y de placas gruesas. La educación de las pacientes, con respecto a medidas higiénicas para mantener la vulva limpia y seca, es importante;

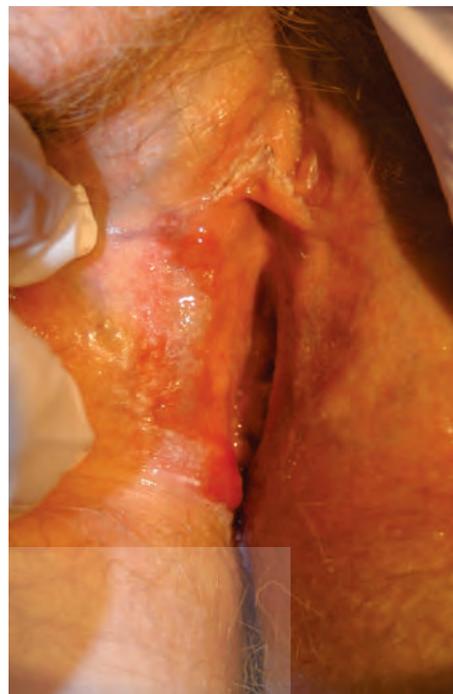


FIGURA 2-7 Liquen plano erosivo. (Cortesía del Dr. Lori Boardman, MD, ScM, University of Central Florida College of Medicine).

cualquier jabón, perfume, desodorantes u otros irritantes de contacto deben ser evitados. Debe tomarse una historia exhaustiva para evaluar las posibles causas del prurito vulvar. Después que se hayan descartado las lesiones potencialmente malignas, se pueden establecer las medidas locales para el control de los síntomas, especialmente el prurito (Tabla 2-4). Adicionalmente, la vaginitis infecciosa debe descartarse con una preparación húmeda salina, una preparación húmeda de hidróxido de potasio (KOH) y un cultivo de levadura para evaluar los hongos atípicos que pueden no verse en un microscopio simple.

Liquen crónico simple

La terapia para el liquen crónico simple es el tratamiento de la causa subyacente de la irritación y el prurito. Todos los agentes ambientales deben evitarse, incluyendo, lubricantes, toallas sanitarias y para la incontinencia, detergentes, perfumes y jabones. A menudo, una historia exhaustiva es necesaria para identificar las fuentes de irritación. Cualquier vaginitis subyacente, liquen plano o liquen simple requieren tratamiento. Para un liquen crónico simple aislado, un ungüento con esteroides de uso tópico como la triamcinolona al 0.1% o la hidrocortisona al 2.5% puede ser aplicado diariamente (después del baño para ayudar a sellar en lo húmedo) hasta que los síntomas mejoren, generalmente en 3 a 4 semanas. Si los síntomas son particularmente severos o un curso de esteroides de dosis baja es insuficiente, un ensayo de ungüento esteroide, de la más alta dosis, es aceptable. Usualmente, el prurito es más severo en las noches y un uso, a corto plazo, de ayudas

TABLA 2-4 Trastornos epiteliales no neoplásicos vulvares

Trastorno	Tratamiento
Liquen escleroso	Ungüento tópico esteroide de alta potencia
Liquen plano	Ungüento tópico esteroide de alta potencia
Liquen crónico simple	Corticoesteroide tópico después de evaluación y remoción de agentes ambientales ofensivos y tratamiento de vaginitis concurrente, liquen escleroso o liquen plano

farmacológicas para dormir puede ser necesario. El liquen crónico simple debe revolverse con la remoción del agente causal y tratamiento; si los síntomas persisten o recurrentes, el diagnóstico y la repetición de biopsias deben ser re-considerados.

Liquen escleroso

El liquen escleroso es una condición crónica, sin tratamiento curativo; el objetivo es el control de los síntomas. El tratamiento estándar para el liquen escleroso es un corticoesteroide tópico. Los regímenes típicos comienzan con un ungüento esteroide superpotente (es decir, ungüento de propionato de clobetasol al 0.05%) usado todas las noches hasta la resolución de los síntomas (usualmente 8 a 12 semanas). Debido a la cronicidad de liquen escleroso, la terapia de mantenimiento es necesaria después del tratamiento inicial; la aplicación de una a 3 veces por semana, por lo general, es suficiente. Muchas mujeres detendrán el tratamiento cuando sus síntomas mejoren, pero luego se presentan nuevamente, meses más tarde, con síntomas recurrentes. La terapia puede reiniciarse a los niveles de tratamiento por 6 a 12 semanas, haciendo énfasis en la terapia de mantenimiento. Teóricamente, el uso a largo plazo de esteroides tópicos puede resultar en estrías y adelgazamiento de la dermis, pero esto se observa infrecuentemente en el liquen escleroso. La testosterona tópica ya no es el tratamiento de elección para el liquen escleroso.

Un estudio aleatorio prospectivo por Bracco evaluó 79 pacientes con liquen escleroso, usando 4 diferentes regímenes de tratamiento: un curso de 3 meses de testosterona (2%), progesterona (2%), propionato de clobetasol (0.05%) y una preparación con crema base. Las pacientes experimentaron un mayor alivio de los síntomas con clobetasol (75%) que con testosterona (20%) u otras preparaciones (10%). La terapia de clobetasol fue el único tratamiento en el que las pacientes tuvieron un mejor resultado en una evaluación macroscópica e histológica después del tratamiento. Las recurrencias ocurrieron después de detener los esteroides, pero los síntomas se aliviaron cuando la terapia se reanudó. El clobetasol también fue más efectivo que la testosterona, en un ensayo aleatorio, realizado por Bornstein *et al.*, con una mejoría significativa, en una experiencia de alivio a largo plazo y de usuarios de clobetasol.

Lorenz *et al.*, reportaron que el 77% tenían remisión completa de los síntomas con la terapia de clobetasol, pero nuevamente observaron que la terapia de mantenimiento era necesaria después del tratamiento base. En la cohorte seguida por Cooper, discutida previamente, el 65% fue asintomático, el 31% tuvo una respuesta parcial y el 5% tuvo una respuesta deficiente después del uso de esteroides. Las mejorías también fueron observadas en los exámenes físicos; el 23% tuvo una solución total, el 69% tuvo una solución parcial (mejoría en la púrpura, hiperqueratosis, fisuras y erosiones, pero ningún cambio en el color ni textura), el 6% tuvo un resolución menor y el 2% no tuvo mejoría. Renaud-Vilmer *et al.*, observaron una tasa diferente de respuestas por grupo de edad, en mujeres tratadas con ungüento propionato de clobetasol al 0.05%. La remisión completa, definida como una resolución completa de síntomas, normalización de exámenes médicos y una regresión histológica de liquen escleroso fue observada en el 72% de las mujeres menores de 50 años, el 23% de las mujeres entre 50 y 70 años y el 0% en mujeres mayores de 70 años. La reincidencia fue del 84% a los 4 años, pero esto no se asoció con la edad del sujeto.

Ocasionalmente, el prurito vulvar es tan persistente que no puede ser aliviado con medidas tópicas. El tratamiento tópico también puede fallar si una hiperqueratosis significativa está presente. En tales casos, las inyecciones intradérmicas y lesionales de esteroides se han reportado como efectivas. Si las lesiones persisten y los síntomas no mejoran, después de un curso de esteroides tópicos potentes, las biopsias se deben repetir para confirmar el diagnóstico inicial. Nuevamente, es importante descartar el cáncer y VIN para asegurar un tratamiento apropiado. Otros regímenes se han reportado para el liquen escleroso resistente a corticoesteroides. Específicamente, la terapia fotodinámica y, con tacromilus, pueden tener cierta eficacia, pero son necesarios ensayos adicionales.

Liquen plano

El liquen plano es tratado de forma similar, con una evaluación completa, educación de la paciente y esteroides tópicos. Adicionalmente, el examen físico debe excluir la presencia del liquen plano en la piel, el cuero cabelludo, las uñas y la mucosa oral. Si está presente una enfermedad sistémica, puede ser útil la consulta con un dermatólogo. El tratamiento de lesiones vulvares debe empezar con un ungüento ultrapotente de esteroides (por ejemplo, de propionato de clobetasol al 0.05%) aplicándolo en las noches por 6 a 8 semanas. Si los síntomas mejoran, la frecuencia de aplicación puede reducirse a 2 a 3 veces por semana, por 4 a 8 semanas adicionales. Cooper *et al.*, reportaron que en una cohorte de 114 mujeres seguidas y tratadas para el liquen plano, el 71% de aquellas tratadas con corticoides tópicos ultrapotentes y que experimentaron alivio de los síntomas con el tratamiento. En el examen, el 50% experimentó la curación de las erosiones, pero ninguna paciente tuvo resolución de las cicatrices. Una vez que los síntomas de liquen plano tienen una remisión prolongada, las dosis efectivas más bajas se usan para la terapia de mantenimiento, que puede involucrar una administración

menos frecuente y esteroides de potencia inferior. Similar al liquen escleroso, los síntomas volverán, si no se usa la terapia de mantenimiento.

El liquen plano parece ser más resistente a la terapia que el liquen escleroso. En unas series pequeñas de mujeres con liquen plano vulvar, que no respondían a otros tratamientos, Byrd *et al.*, en la clínica Mayo reportaron que 15 de 16 sujetos experimentaron el alivio de los síntomas, después de un curso de tacrolimus tópico. El tiempo de respuesta medio fue de 4 semanas y 6 sujetos experimentaron una irritación leve, ardor u hormigueo, que se resolvieron con un uso persistente. La terapia con tacrolimus fue menos exitosa en sujetos seguidos por Cooper, que no respondieron al tratamiento de esteroides tópicos. De 7 pacientes tratadas, 3 tuvieron alivio completo de los síntomas, 3 tuvieron algún alivio y 2 no tuvieron mejoría en los síntomas.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE LA VAGINA (VAIN)

Perfil clínico

La incidencia de la neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) no está bien descrita. El primer reporte fue aparentemente realizado por Graham y Meigs en 1952. Reportaron 3 pacientes con carcinoma de la vagina, 2 intraepiteliales y uno invasivo, descubiertos a los 6, 7 y 10 años, respectivamente, después de una histerectomía total para CIS del cuello uterino. El análisis más reciente para la incidencia de VAIN, en Estados Unidos, publicado en 1977, reportó de 0.2 a 0.3 casos por 100.000 mujeres. La información publicada por Joura *et al.*, de un ensayo grande para una vacuna, dió una estimación más reciente; la incidencia de VAIN de alto grado, en el grupo placebo, en mujeres de 24 países entre los 16 y 26 años que fueron seguidas, con una media de 36 meses, fue de 21 casos en 9.087 mujeres. Pueden haber múltiples razones para una incidencia más alta, observada en los ensayos para la vacuna: un verdadero aumento en la incidencia desde 1977 similar al incremento visto por VIN, una alta tasa de diagnóstico debido a que las mujeres fueron seguidas con exámenes en serie o una población diferente, desde un contexto internacional más heterogéneo. VAIN tiene muchos de los mismos factores de riesgos asociados con la neoplasia intraepitelial cervical, incluyendo fumar, edad más temprana en el momento de la primera relación sexual, número alto de parejas sexuales e infección del virus del papiloma humano (HPV)

El CIS de la vagina es menos común que el del cuello uterino o vulva. Para el año 2009, la American Cancer Society estimó que 2.160 casos de cáncer invasivo de la vagina serían diagnosticados en Estados Unidos. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, el examen de rutina para VAIN y cáncer vaginal no se recomienda. Después de la histerectomía para la enfermedad benigna, la incidencia de VAIN es extraordinariamente baja y las directrices del American College of Obstetricians and Gynecology (ACOG) y la American Society for Colposcopy and Cer-

vical Pathology (ASCCP) no apoyan la citología en esta población. Estas directrices fueron escritas en parte con base en evidencia de Pearce *et al.*, Noller y Stokes-Lampard *et al.*, demostrando que un gran número de mujeres tendría un examen citológico y colposcopia innecesaria con el fin de diagnosticar un resultado poco común. Las excepciones a estas directrices incluyen mujeres que tienen una historia de exposición *in utero* a DES, son inmunosuprimidas o tienen una historia de displasia cervical o vulvar. Muchas mujeres han aceptado directrices históricas que recomiendan una citología vaginal al año y pueden necesitar el asesoramiento y educación de la paciente para aceptar estas nuevas directrices. En raras ocasiones, casos desafortunados de VAIN o cáncer invasivo pueden ser diagnosticados de forma ocasional en mujeres que se han sometido a histerectomía para enfermedades benignas, pero estos casos excepcionales no pueden manejar las directrices de detección.

Las pacientes con VAIN tienden a tener un antecedente o una neoplasia, coexistente en el tracto genital inferior. Esta es la situación usual en al menos la mitad a dos tercios de todas las pacientes con VAIN. En las pacientes que han sido tratadas para enfermedades en el cuello uterino o la vulva, VAIN puede aparecer por varios años, necesitando un periodo de seguimiento a largo plazo. Primero TeLinde, después Gusberg y Marshall y más tarde Parker *et al.*, indicaron que el 2, 1.9 y 0.9% de las pacientes, respectivamente, tuvieron recurrencias vaginales después de la histerectomía para una lesión similar en el cuello uterino. Más recientemente, Schockaert *et al.*, siguieron a 94 mujeres que tenían histerectomías y llevaban concurrentemente un diagnóstico de CIN II, CIN III o FIGO en etapa Ia1 de cáncer cervical. En un intervalo mediano de 35 meses, el 7.4% ($n=7$) desarrolló VAIN II+, incluyendo 2 cánceres vaginales. Ferguson y Maclure reportaron hallazgos positivos en la citología en 151 (20.3%) de 633 pacientes anteriormente tratadas. Este grupo grande incluye cánceres invasivo, e *in situ* del cuello uterino que fueron tratados con irradiación o histerectomía. La tasa de recurrencia a largo plazo para CIS de la vagina, es incierta, pero es suficiente para continuar cuidadosamente con el seguimiento.

VAIN y el cáncer invasivo se asocian con el HPV. La positividad de HPV en la literatura varía entre el 82 al 94% para VAIN, el 60 al 65% para el cáncer vaginal y el HPV-16 y -18 cuentan para la mayoría de los HPV positivos. En los primeros informes, la vacunación parece ser efectiva, al prevenir lesiones vaginales asociadas a HPV-16 y HPV-18, en las mujeres que recibieron vacunación antes de la exposición al HPV. El mapeo de HPV ha demostrado un lugar de integración de DNA idéntico entre las lesiones primarias de la displasia cervical y las lesiones displásicas tardías de la vagina y la vulva, indicando que la enfermedad tardía puede resultar de lesiones monoclonales de la displasia cervical primaria. La displasia vaginal parece imitar la displasia cervical con un alto grado de prevalencia de infección por HPV, en oposición a la displasia vulvar, que muestra asociaciones inconsistentes.

Usualmente, las lesiones aisladas pueden ser reconocidas colposcópicamente (Fig. 2-8). El hallazgo más frecuente es el epitelio acetoblanco; el mosaiquismo y el punteado también

pueden estar presentes y algunos autores han descrito una apariencia de "coloración rosa" o una textura ligeramente granular. El diagnóstico se confirma mediante biopsia. El grado de la lesión puede evaluarse con colposcopia y solución de Lugol. Casi todas las lesiones son asintomáticas, aunque una paciente ocasionalmente tendrá una descarga o una tinción postcoital. Un resultado citológico anormal, usualmente inicia el estudio diagnóstico. En casi todas las series, el tercio superior de la vagina está más frecuentemente involucrado (como es el caso con la variedad invasiva) y la pared posterior de la vagina parece ser la más susceptible.

Diagnóstico

Las pacientes con una citología anormal, que no tienen cuello uterino, o con una citología anormal y ninguna anomalía cervical visualizada, deben realizarse un examen cuidadoso del epitelio vaginal. El examen colposcópico de la vagina puede ser difícil de realizar. El espéculo más grande posible debe usarse y reposicionarse frecuentemente, para permitir la inspección de todas las superficies. Los hallazgos colposcópicos son similares a aquellos descritos para el cuello uterino. Cada una de las 4 paredes debe examinarse desde el ápice al introito, en pasos separados y secuenciales. Especímenes pequeños de biopsia se toman con pinzas de mandíbula de cocodrilo de Tischler o

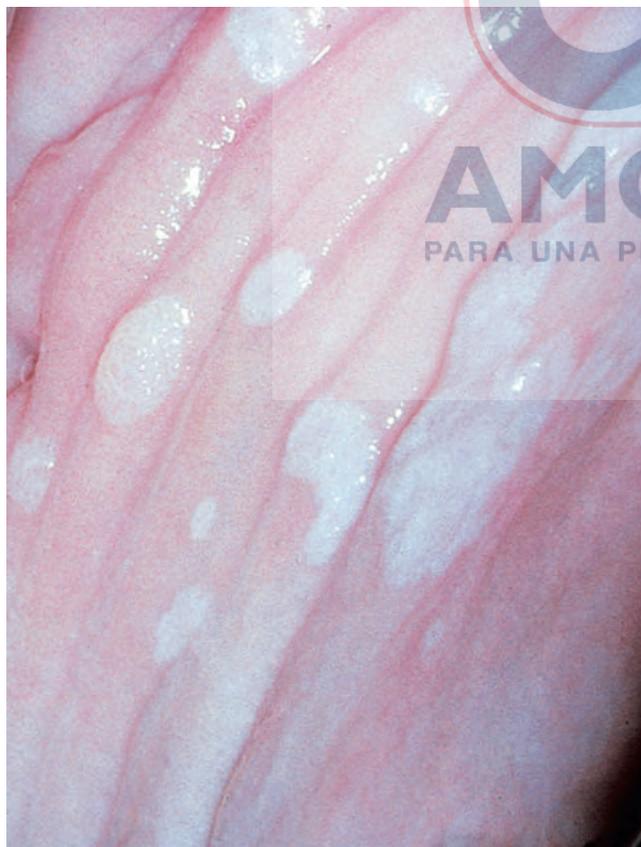


FIGURA 2-8 Carcinoma *in situ* de la vagina (vista colposcópica).

Kevorkian-Young. A veces, un gancho cutáneo esterilizado para tracción, en el sitio de la biopsia puede ser útil. La mayoría de las pacientes pueden tolerar estas biopsias sin anestesia local, pero el dolor anticipado de otras biopsias *vs* el dolor de la inyección de anestesia local, debe ser considerado. A menudo, la solución de Lugol es útil para delinear las lesiones de la vagina. El epitelio vaginal normal es de coloración café, mientras que las lesiones displásicas con niveles anormales de glucógeno permanecen pálidas. En la paciente postmenopáusica, el uso local de cremas de estrógenos por varias semanas ayuda a resaltar las áreas anormales para la identificación por colposcopia.

La mayoría de VAIN es multifocal; incluso si una lesión se identifica, se debe investigar la vagina completa para lesiones múltiples y coexistentes. Las lesiones son más comunes en el tercio superior de la vagina, pero se pueden encontrar áreas salteadas con VAIN adicional en la vagina inferior. En las lesiones difíciles de localizar, los métodos citológicos selectivos, como la obtención de citologías de diferentes locaciones de la vagina, pueden usualmente determinar con precisión el área de la anomalía para que así la atención se pueda centrar específicamente en el área de la más alta sospecha.

Manejo

Las escisiones locales del área involucrada han sido el pilar de la terapia. En muchos casos, una lesión aislada única puede ser removida fácilmente en el consultorio con fórceps de biopsia. Si áreas más grandes están involucradas, una colpectomía superior puede ser necesaria si la lesión se va a remover quirúrgicamente. Una solución diluida de pitresina o lidocaína con epinefrina, puede ser inyectada submucosamente al principio del procedimiento y facilitará grandemente la vaginectomía.

Como en el CIN, las modalidades ambulatorias de la terapia han sido investigadas para VAIN. Muchas pacientes han sido tratadas históricamente con 5-fluorouracil (5-FU), pero la toxicidad ha disminuido el entusiasmo para esta opción. Sin embargo, estudios realizados por Petrilli *et al.*, y Caglar *et al.*, indicaron que esta modalidad puede ser efectiva. Uno de los problemas con 5-FU es la selección del mejor modo de aplicación, dosis y duración del tratamiento. Varias técnicas se han sugerido con resultados equivalentes. Una cuarta parte del aplicador al 5% de 5-FU en crema, se inserta alto en la vagina cada noche, después que la paciente esté en la cama. La paciente puede ser instruida para cubrir la vulva y el introito con petróleo blanco, debido a que la crema se filtra al dormir. Un tampón pequeño o una bola de algodón en el introito también pueden ser útiles para prevenir la fuga. Debido a la irritación de la vagina y el periné, la crema debe ser removida con una ducha de agua tibia la mañana siguiente. Esto se hace cada noche por 5 a 8 días, seguidamente, por un periodo de descanso de 10 a 14 días y luego se repite el ciclo de aplicación. Usualmente, esto permite un tiempo adecuado de tratamiento, sin hacer que la paciente experimente la tremenda reacción que puede ocurrir con el uso prolongado. El tratamiento puede repetirse, si no se tiene éxito, después del primer ciclo. Las

inserciones semanales de crema de 5-FU, aproximadamente 1.5 g (un tercio de un aplicador), profundo en la vagina una vez por semana, al momento de dormir, por 10 semanas consecutivas también han demostrado ser eficaces. Poner bolas de algodón en el introito y la aplicación de barreras de petróleo en el periné y el introito vaginal, ayudan a prevenir la contaminación de 5-FU, del periné con irritación cutánea resultante. El bañarse a la mañana siguiente, lo cual es defendido por algunos, no es necesario con la instilación semanal. La conformidad de la paciente, es probablemente mayor y la toxicidad es menor con el segundo abordaje.

Dungar y Wilkinson observaron un hallazgo interesante en la vagina, después de la terapia de 5-FU, y esto ha sido confirmado por otros. Después del tratamiento, un área roja sugiere que una falta de epitelio escamoso puede estar presente. Encontraron que este representó el epitelio columnar, consistente con un proceso metaplásico en el cual el epitelio escamoso es remplazado con epitelio columnar. Llamaron a este hallazgo "adenosis vaginal adquirida." Estos cambios usualmente se encontraron en el tercio superior de la vagina, pero pueden extenderse al tercio medio. El epitelio columnar fue de un tipo endocervical de una baja secreción cuboidal o de moco. En algunos casos, se observó que el epitelio escamoso estaba sobre elementos glandulares. Las inflamaciones crónicas superficiales marcadas también estuvieron presentes. Esto también fue observado en la vagina después de la terapia láser.

La criocirugía ha caído, en gran medida, favoreciendo el tratamiento de VAIN y la terapia láser es la preferida, como una técnica de ablación. Con el fin de dar una guía acerca de la profundidad de la destrucción requerida por el láser, Benedet *et al.*, evaluaron 56 pacientes que oscilaban entre 22 a 84 años de edad. La medida del epitelio fue realizada en tejidos involucrados y no involucrados. El epitelio involucrado tuvo un engrosamiento medio de 0.46 mm (rango de 0.1-1.4). El tejido no involucrado fue más delgado y tuvo un engrosamiento medio de 0.28 mm. Ninguna diferencia estadística fue observada en el grosor del epitelio involucrado en las pacientes pre y postmenopáusicas; sin embargo, el epitelio no involucrado fue más delgado en las pacientes postmenopáusicas, en comparación con las pacientes premenopáusicas (0.25 vs 0.37 mm). Con base en este estudio, los autores creen que la destrucción de 1 a 1.5 mm únicamente destruirá el epitelio sin dañar las estructuras subyacentes.

Durante un periodo de 6 años, Townsend *et al.*, trataron 36 pacientes de 2 grandes hospitales, remitidas con láser de CO₂. En el 92% de las pacientes, las lesiones fueron completamente removidas mediante el láser, sin efectos secundarios importantes. Casi un cuarto de las pacientes, no obstante, necesitaron más de una sesión de tratamientos. Krebs trató 22 pacientes con 5-FU tópico y 37 pacientes con terapia láser. La tasa de éxito fue similar para los 2 tratamientos. El dolor y el sangrado han sido las complicaciones principales, pero parecen ser mínimos. La curación es excelente y la función sexual alterada no ha sido un problema. La técnica óptima de terapia láser para las lesiones vaginales no se ha determinado todavía, mientras que algunos investigadores sugirieron solo remover las lesiones identificadas, otros defendían el tratar la vagina completamente para evitar

que algunas lesiones quedaran sin tratar. Una investigación diagnóstica exhaustiva en la vagina, para descartar el cáncer invasivo, puede ser difícil, pero claramente es obligatoria. La evidencia de las series de vaginectomía muestra que el cáncer invasivo puede estar presente, al mismo tiempo, con VAIN. En las 105 pacientes con VAIN II o VAIN III, tratadas con vaginectomía por Indermaur *et al.*, el 12% ($n=13$) tenían cáncer invasivo en la patología final y 22% ($n=23$) tuvieron hallazgos negativos. Las lesiones multifocales, particularmente posthisterectomía, con ángulos vaginales profundos, pueden ser difíciles de tratar con el láser. Ganchos cutáneos pequeños y espejos dentales pueden ser usados como adjuntos para una terapia de láser exitosa.

Más recientemente, ha sido reportada la experiencia con crema de imiquimod al 5%, en el tratamiento de VAIN. En un estudio por Buck y Guth, 56 mujeres con VAIN (la mayoría con bajo grado), fueron tratadas con 0.25 g puestos en la vagina una vez a la semana por 3 semanas. De las 42 mujeres disponibles para un seguimiento, 36 (86%) fueron claras de VAIN en la evaluación colposcópica 1 semana o más tarde, después del tratamiento. Cinco enfermedades en pacientes necesitaron 2 ciclos de tratamiento y una necesitó 3 ciclos de tratamiento, antes de sanar sus lesiones. La exco-riación vulvar o vestibular fue reportada en solo 2 individuos. Ninguna ulceración vaginal fue observada.

La aspiración quirúrgica ultrasónica ha sido usada exitosamente por Robinson, von Gruenigen *et al.*, y Matsuo *et al.*, pero no es una técnica ampliamente practicada. Algunos han defendido la irradiación de la superficie usando un aplicador intravaginal, pero los efectos adversos pueden ser varios e incluir estenosis vaginal, síntomas urinarios y ulceración vaginal. Adicionalmente, la estenosis vaginal puede hacer muy difícil el seguimiento. La vaginectomía total, con la reconstrucción vaginal usando injerto de piel de grosor parcial, debe ser reservada para la paciente que ha fracasado en más terapias conservadoras, debido a que parece no haber beneficio de recurrencia de los procedimientos más invasivos.

La VAIN tratada usualmente recurre, independientemente del método de tratamiento, y no hay estándar claro de tratamiento. En series retrospectivas de 121 mujeres tratadas para VAIN entre 1989 y 2000 por Dogde *et al.*, el 33% de los sujetos experimentaron recurrencia de VAIN y 2% progresaron a cáncer invasivo; las lesiones multifocales tuvieron más posibilidades de recurrencia. Cuando se estratificó, según el tipo de tratamiento, VAIN recurrió en un 0% ($n=0/13$) de aquellas tratadas con vaginectomía parcial, 38% ($n=16/42$) de las que se trataron con láser y 59% ($n=13/22$) de las que se trataron con 5-FU. Sin embargo, Indermaur *et al.*, observaron una tasa más alta en su cohorte de pacientes tratadas con vaginectomía. De 52 pacientes disponibles para el seguimiento, que recibieron vaginectomía como tratamiento para VAIN II o VAIN III, 6 pacientes tuvieron una recurrencia en una media de 24 meses y una fue diagnosticada con cáncer invasivo. Sillman *et al.*, reportaron 94 pacientes con VAIN, quienes fueron tratadas por varios métodos. La tasa de remisión fue alta, pero el 5% de todos los casos progresó a una enfermedad invasiva a pesar de un seguimiento cercano.

La escisión incompleta de suficiente cúpula vaginal, con histerectomía, para CIS del cuello uterino con participación de los fórnicos, puede explicar una recurrencia temprana. El hallazgo de CIS, en el área de la cúpula vaginal, se da en un tiempo menor a 1 año después de la histerectomía, haciendo posible esta explicación. Por lo tanto, es importante realizar una evaluación preoperatoria de la vagina superior, mediante pruebas de Schiller o colposcopia en el momento de la histerectomía para CIS del cuello uterino. Esto permite que el cirujano determine con precisión qué tanto se debe remover de la vagina superior. También es aparente que CIS y la displasia pueden desarrollarse en la vagina como lesión primaria, sin una asociación con un proceso similar en el cuello uterino o la vulva. Todavía otras lesiones preinvasivas de la vagina pueden aparecer después de la terapia de irradiación para el carcinoma invasivo del cuello uterino. La información del hospital Anderson MD, sugiere que estas lesiones, después de la radiación, son premalignas y pueden progresar a cáncer invasivo si no son tratadas. Sin terapia, aproximadamente el 25% de las pacientes en estas series progresarán a un estado invasivo durante varios periodos de seguimiento. La terapia local debe ser ejecutada con cuidado debido a la irradiación previa.

NEOPLASMA INTRAEPITELIAL DE LA VULVA (VIN)

Perfil clínico

En 2004, el ISSVD aclaró el sistema de clasificación de la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) (Tabla 2-5). Debido a que no había evidencia que VIN I era una lesión precancerígena, fue eliminada. El término "VIN" ahora sólo se refiere a lesiones previamente clasificadas como VIN II o VIN III. En el sistema actual, no hay discriminación entre VIN II y III y las 2 clasificaciones distintas previamente se consolidaron como "VIN".

Existen dos subtipos distintos de VIN: tipo usual y tipo diferenciado. Los dos subtipos son diferentes en epidemiología, morfología y su asociación con el cáncer vulvar (Tabla 2-6). El tipo diferenciado puede ser llamado también VIN simple, mientras que el tipo usual puede ser llamado verrugoso, basaloide o VIN indiferenciada. En comparación al tipo usual, el tipo diferenciado tiende a ocurrir en mujeres mayores, ser unifocal y unicéntrico, ser encontrado en los bordes del carcinoma de células escamosas vulvares y en el contexto de liquen escleroso o plano y ser menos asociado con HPV. El tipo usual de VIN, con los subtipos verrugosos y basaloide, es encontrado en personas jóvenes, tiene una asociación fuerte con fumar cigarrillo, es usualmente multifocal, es menos frecuentemente menos encontrado en conjunto con el cáncer de células escamosas y está usualmente asociado con HPV. Hay una asociación entre VIN y el cáncer vulvar, pero la relación entre VIN y el cáncer vulvar es menos clara de lo que se conoce de la progresión de CIN al carcinoma escamoso cervical invasivo.

TABLA 2-5 Clasificación ISSVD 2003 de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN)*

- A. VIN, tipo usual
 1. Tipo verrugoso
 2. Tipo basaloide
 3. Tipo mixto (verrugoso, basaloide)
- B. VIN, tipo diferenciado

*Las clasificaciones previas de VIN II y III fueron consolidadas como VIN, y la clasificación previa de VIN I fue eliminada.

TABLA 2-6 Subtipos histológicos VIN y asociaciones

	Usual (verrugoso-basaloide, diferenciado)	Diferenciado (simple)
Edad	Mujer premenopáusica (30-40)	Mujer postmenopáusica (65)
% VIN general	Aproximadamente 95%	Aproximadamente 5%
Asociado a HPV	Sí	No
Tipo HPV	16	N/A
Factores de riesgo	Tabaquismo, inmunosupresión	Ninguno identificado
Distribución	Multifocal	Unifocal, unicéntrico
Histología de fondo	Liquen escleroso	
Progresión a	Cáncer de célula escamosa verrugoso y basaloide	Cáncer de célula escamosa queratinizada
	Cáncer invasivo	(Raro)

De acuerdo con el análisis de los datos de SEER por Judson *et al.*, la incidencia de CIS vulvar aumentó 411% entre 1973 y 2000, mientras las tasas de cáncer vulvar invasivo subieron un 20%. Existen varias hipótesis, con respecto a los cambios de incidencia de VIN: el incremento de la conciencia de los médicos y la evaluación de la enfermedad vulvar, aumento de la prevalencia del consumo de cigarrillo entre mujeres y la prevalencia de HPV. Las mujeres con una historia de enfermedad cervical preinvasiva o cáncer cervical están en un riesgo mayor de displasia vulvar preinvasiva. HPV es un factor de riesgo para la enfermedad vulvar, pero la progresión de la infección de HPV al precáncer y de este al cáncer invasivo, no está bien entendida. En contraste al cáncer cervical, que tiene una edad pico en la incidencia de displasia, seguida por una edad pico de cáncer invasivo (después de un periodo de latencia), el cáncer vulvar no tiene un curso de tiempo similar establecido. De hecho, la incidencia pico de VIN ocurre a mediados de los años 40, seguido de una declinación de la incidencia, mientras que la incidencia de cáncer vulvar invasivo continúa incrementado y nunca se estabiliza, alcanzando aproximadamente 13/100.000 mujeres de 80 años de edad.

Definitivamente, los casos reportados documentan el desarrollo de cánceres de células escamosas invasivas en lesiones del tipo usual de VIN en pacientes seguidas prospectivamente. En una revisión de más de 3.300 pacientes con VIN III, van Seters identificó el cáncer invasivo oculto en 3.2% de sujetos al momento de la escisión y un

adicional de 3.3% de desarrollo de cáncer durante el seguimiento. Chafe observó que el 19% de las mujeres, que fueron evaluadas exhaustivamente y en las que se pensaba que tenían VIN, actualmente tienen un cáncer invasivo en el espécimen de vulvectomía. Kagle *et al.*, reportaron en 66 mujeres con carcinoma de células escamosas vulvares; 39 (62%) tenían VIN sincrónica. En otros casos, parece que las lesiones invasivas pueden surgir *de novo*, en lugar de una lesión VIN precursora.

En una población de 405 mujeres seguidas para VIN II y III en Nueva Zelanda entre 1962 y 2003, el 2% de los casos recurrió como cáncer invasivo en un tiempo medio de 2.4 años y un 1.8% de los casos recurrió como cáncer invasivo en nuevos campos en un tiempo medio de 13.5 años. Adicionalmente el 11.6% de VIN, probados por biopsia, recurrieron antes del tratamiento (edad promedio de 24.6 años). Si la observación se considera en mujeres jóvenes, con pequeñas lesiones y una histología de tipo usual, los exámenes frecuentes con biopsias directas son necesarios. Barbero *et al.*, observaron que en 3 de 55 pacientes tratadas para VIN, su condición progresó a carcinoma en 14 meses a 15 años. Estas 3 pacientes oscilaban en edad entre los 58 y 74 años. En la cohorte de Nueva Zelanda, hubo 10 cánceres diagnosticados en pacientes no tratadas; Jones y McLean habían reportado previamente 5 de los casos diagnosticados entre 1970 y 1974 y un adicional de 5 casos fueron diagnosticados entre 1983 y 1992. El intervalo medio entre VIN y cáncer invasivo fue de 3.9 años (promedio 1.1-7.3 años).

El HPV está fuertemente asociado con un tipo usual de VIN, pero es menos comúnmente asociado con el tipo diferenciado de VIN. Hay una amplia variación en la presencia de HPV reportada en VIN, debido al cambio de la terminología y la clasificación de VIN y la sensibilidad mejorada de pruebas recientes de HPV. El tipo usual comprende la mayoría de los VIN y así una alta prevalencia de positividad de HPV se esperaría en estudios que no diferencian entre las dos histologías. En la literatura más recientemente publicada, el HPV está presente en 61 al 100% de VIN. El HPV-16 parece ser el tipo más común, contando con hasta el 91% de las infecciones en algunas series. La prevalencia de la infección de HPV en VIN y en cáncer vulvar disminuye con la edad, probablemente reflejando un cambio en la histología subyacente. La eficacia de las vacunas de HPV en prevenir la displasia vulvar y el cáncer se determinarán no solo por las propiedades de la vacuna, sino también por la prevalencia de la enfermedad vulvar relacionada con HPV en la población.

En publicaciones iniciales de estudios sobre la vacuna, parece haber eficacia contra VIN. Joura *et al.*, reportaron la eficacia de la vacuna al reducir específicamente contra VIN relacionado con HPV-16 o HPV-18 con un promedio de duración de seguimiento de 36 meses. Entre sujetos que permanecieron negativos para HPV, mientras recibieron las series de vacunas, la vacuna fue 100% eficaz; cero casos fueron diagnosticados en 7.811 mujeres vacunadas y 8 casos fueron diagnosticados en 7.785 mujeres que recibieron el placebo. Entre los sujetos que fueron HPV negativos, en el momento de la primera inyección, pero no necesariamente

permanecieron HPV negativos en la duración de las series de la vacuna, la vacuna fue 95% exitosa; 1 caso fue diagnosticado en 8.757 mujeres vacunadas y 20 casos fueron diagnosticados en 8.774 mujeres que recibieron el placebo. Un análisis también fue realizado sobre la incidencia de VIN, independientemente de la asociación de HPV, entre todos los sujetos, los expuestos y no expuesto a HPV al tiempo de la vacunación, y la tasa de VIN II/III fue reducida a la mitad en el grupo vacunado, pero no pareció haber algún beneficio para aquellas mujeres, que fueron expuestas a HPV en el momento de la vacunación.

La enfermedad es asintomática en más del 50% de los casos. En los casos persistentes, el síntoma predominante es el prurito. La presencia de distintas masas, el sangrado o la descarga fuerte sugiere fuertemente cáncer invasivo. La técnica de diagnóstico más productiva es la de la inspección cuidadosa de la vulva en luz brillante, durante el examen pélvico de rutina seguido por biopsias de las áreas sospechosas. Unos lentes de mano o colposcopio pueden ayudar mucho, especialmente después de la aplicación de ácido acético al 5% a la piel y al introito.

Diagnóstico

El valor de una inspección cuidadosa de la vulva, durante los exámenes ginecológicos rutinarios, no puede subestimarse; esta permanecerá siendo la técnica diagnóstica más productiva. Las formas de lesiones más leves de VIN, primero aparecen clínicamente como áreas planas que varían en densidad. Las formas más severas son observadas como pápulas o máculas, coalescentes o discretas, o solas o múltiples. Las lesiones en la superficie cutánea de la vulva usualmente aparecen como placas hiperqueratósas o liquenificadas, es decir, epitelio blanco (Figs. 2-9 y 2-10). Por contraste, la lesiones de la membrana mucosa son usualmente maculares y rosadas o rojas. Las lesiones vulvares son hiperpigmentadas en el 10 al 15% de las pacientes (Fig. 2-11). Estas lesiones varían desde caobas a un café oscuro y se destacan bruscamente cuando se observan solamente con el ojo desnudo.

La vulva entera, el periné y el área perianal deben ser evaluados para lesiones multifocales. Es común encontrar lesiones intraepiteliales en sitios hemorroidales. El uso del ácido acético es útil para identificar lesiones sutiles. En contraste, con la membrana mucosa del cuello uterino, el epitelio queratinizado de la vulva requiere aplicaciones de ácido acético por 5 minutos o más, antes de que muchas lesiones sean aparentes. La ubicación de numerosas bolas de algodón empapadas o esponjas en la vulva para la duración de tiempo deseada, es un método efectivo. Después que una lesión ha sido identificada, debe seguir el examen colposcópico de la vulva completa y el área perineal para descartar lesiones multicéntricas. Una lupa de mano también puede ser usada, lo que permite la vista de una área mayor en un solo momento en comparación con el colposcopio. En general, las lesiones multifocales son más comunes en las pacientes premenopáusicas, mientras que las pacientes postmenopáusicas tienen una tasa más alta de enfermedades unifocales.

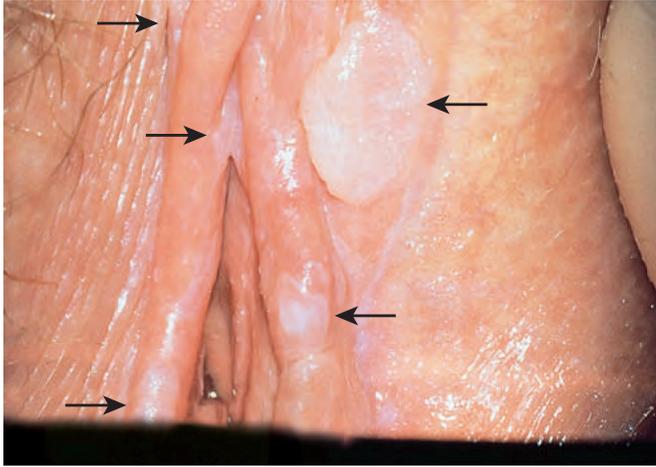


FIGURA 2-9 Lesiones blancas múltiples de la vulva causadas por neoplasia intraepitelial vulvar.

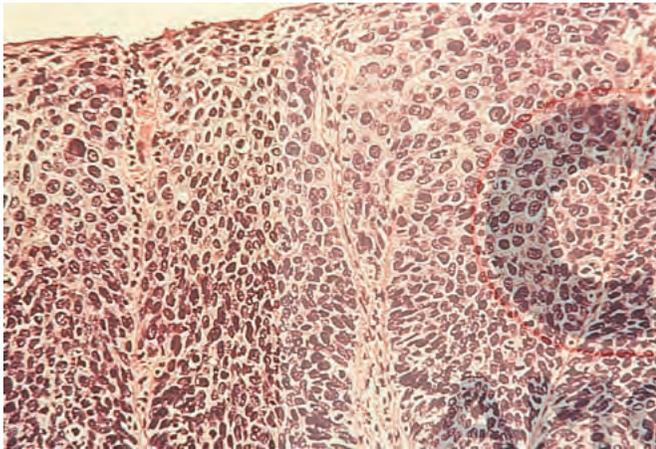


FIGURA 2-10 Sección histológica de carcinoma *in situ* de la vulva.

Algunos investigadores prefieren usar azul de tolueno para identificar las lesiones vulvares. Una solución acuosa, al 1% de colorante, se aplica al área genital externa. Después de la tinción, que dura de 2 a 3 minutos, la región es entonces lavada con solución de ácido acético de 1 al 2%. Los focos sospechosos de la actividad nuclear aumentada se vuelven profundamente teñidos (azul real), mientras que la piel normal se tiñe un poco o nada. Lamentablemente, las lesiones hiperqueratóticas, aunque neoplásicas, son solo ligeramente teñidas, mientras que las excoriaciones benignas, una observación que cuenta para las altas tasas de falsos negativos y falsos positivos.

El diagnóstico de VIN puede ser sutil. Para evitar retrasos, los médicos deben ejercer un alto grado de sospecha. La biopsia vulvar debe ser usada liberalmente. Se logra mejor bajo anestesia local con un punzón dermatológico de Keyes (4 a 6 mm de tamaño). Este instrumento permite la remoción de una muestra de tejido adecuado



FIGURA 2-11 Lesiones pseudopigmentadas de carcinoma vulvar *in situ*.

y orientación para seccionamiento futuro. El sitio de la biopsia puede ser hecho hemostáticamente con nitrato de plata, de Monsel o un pedazo de gelatina en polvo absorbible (por ejemplo, Gelfoam) cortada con un punzón de Keyes; Este es posicionado en el defecto cutáneo y se mantiene en el lugar con un pequeño vendaje por lo menos 24 horas. Especímenes adecuados de biopsia también pueden obtenerse con un instrumento de mandíbula de cocodrilo afilado si se tiene una apropiada tracción de la piel. El problema con las biopsias ordinarias con bisturí es que solo el epitelio superficial puede ser alcanzado. Si se usa esta técnica, se debe tener cuidado de muestrear las capas más profundas.

Lesiones pigmentadas

Las lesiones pigmentadas de la vulva son usualmente intraepiteliales, con excepción del melanoma, que se discutirá en el capítulo 8. Las lesiones pigmentadas cuentan por cerca del 10% de todas las enfermedades vulvares. La lesión pigmentada más común es un lentigo, que es una concentración de melanocitos en la capa basal de las células. Puede tener apariencia clínica de pecas, aunque es más comúnmente confundida con un nevo. Los bordes son difusos, pero no es

una lesión elevada. Un lentigo es benigno y el diagnóstico es usualmente hecho mediante inspección con aumento. Si existe cualquier duda, siempre debe realizarse una biopsia. VIN puede aparecer como una lesión pigmentada. Friedrich encontró que CIS de la vulva era más frecuente en las lesiones pigmentadas que en el nevo. Las lesiones pigmentadas hiperqueratosas y elevadas característicamente son indicios de CIS y se debe hacer una biopsia.

Las papulosis bowenoides son una variante de una lesión pigmentada, observada por algunos dermatólogos, por algún tiempo. Estas son pápulas pigmentadas pequeñas que se desarrollan y esparcen rápidamente. De acuerdo con los dermatólogos, por lo general, estas pápulas manifiestan regresión espontáneamente. Histológicamente, al menos en la vulva, estos son carcinomas *in situ* de células escamosas. Estas lesiones se reportan con un patrón de DNA aneuploide. Muchas autoridades no han encontrado pápulas bowenoides de la vulva que manifiesten una regresión espontánea. Independientemente de las características clínicas, si VIN está presente histológicamente, los médicos deben tratar a la paciente de acuerdo con esto.

El manejo de los nevos puede ser conservador. Usualmente, un nevo puede ser detectado solo microscópicamente. Desafortunadamente, un nevo simple y un melanoma temprano no pueden ser diferenciados en la evaluación clínica. La biopsia escisional de estas áreas pigmentadas, lisas y elevadas, puede ser realizada fácilmente por el médico en el consultorio. Si el nevo cambia de color, tamaño y forma, debe removerse para propósitos diagnósticos. Después de remover un nevo, ninguna terapia adicional es necesaria, independientemente de si es un tipo compuesto, intradérmico o de conjunción.

Manejo

La escisión quirúrgica ha sido el pilar de la terapia para VIN, aunque la técnica láser es frecuentemente usada y los inmunomoduladores recientemente han ganado prominencia. Una ventaja importante de la escisión quirúrgica es que una valoración histológica completa es realizada; luego, las lesiones con invasión temprana pueden ser encontradas. La mayoría de las lesiones localizadas son tratadas efectivamente por una amplia escisión local con una aproximación de extremo a extremo del defecto. La piel vulvar y la membrana mucosa son usualmente elásticas y los resultados cosméticos son satisfactorios después de una sanación sin complicaciones. Una revisión Cochrane está actualmente en progreso evaluando los beneficios e inconvenientes de los distintos tipos de las intervenciones quirúrgicas y el tratamiento más apropiado para VIN puede ser más claro en el futuro.

Escisión

Una amplia escisión local es el tratamiento más comúnmente realizado para VIN. El objetivo de la cirugía para VIN es obtener márgenes de JMM libres de enfermedad. El estado de la margen y los resultados histológicos están

disponibles en los resultados patológicos finales, lo cual es un beneficio del procedimiento escisional. Modesitt *et al.*, reportaron que las recurrencias fueron 3 veces más altas (46 vs 17%) cuando los márgenes fueron positivos para VIN II y III residuales. En el estudio de nueva Zelanda, discutido anteriormente, el 50% de aquellas con márgenes positivos vs el 15% de aquellas con márgenes negativos, necesitaron un tratamiento adicional. Hillemanns *et al.*, mostraron una tasa de recurrencia general del 43% en sujetos analizados retrospectivamente, que fueron tratados heterogéneamente con láser, terapia fotodinámica, escisión o vulvectomy. Ninguna paciente recurrió en el grupo de la vulvectomy ($n=8$). En la historia natural revisada por van Seters *et al.*, 1.921 pacientes fueron tratadas quirúrgicamente. La recurrencia fue observada en el 19% después de la vulvectomy, 18% después de una vulvectomy parcial y 22% después de una escisión local. La recurrencia fue significativamente inferior, después de los márgenes quirúrgicos libres (17%), y después de los márgenes quirúrgicos positivos (47%). La progresión a una enfermedad invasiva ocurrió en 58 pacientes, 52% después de la vulvectomy y 48% después de una escisión local. En esta revisión retrospectiva, el abordaje quirúrgico probablemente fue seleccionado con base en las características individuales de la paciente, para que aquellas consideradas con un mayor riesgo de cáncer invasivo puedan recibir con más frecuencia vulvectomías. Sin embargo, no hay evidencia definitiva o un ensayo controlado aleatorio que muestre que la vulvectomy está asociada con mejores resultados y que la morbilidad asociada con un procedimiento es mucho más grande. Una escisión local amplia es el proceso aceptado para proceder para VIN.

En las series por Modesitt *et al.*, descritas anteriormente, 17 de 73 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer invasivo en el momento del tratamiento para VIN III. De forma similar, 16 de 78 pacientes que fueron sometidas a escisión quirúrgica para VIN III tuvieron cáncer invasivo en el informe por Husseinzadeh y Recinto. Para evitar volver a la sala de operaciones, para una nueva escisión más profunda y disección de nódulos linfáticos, las biopsias deben ser realizadas liberalmente, antes de la intervención. Se pueden requerir biopsias múltiples. Un seguimiento postoperatorio adecuado con biopsias repetidas para cualquier lesión sospechosa también es esencial.

Ocasionalmente, una vulvectomy del revestimiento está indicada. Con lesiones multicéntricas (Fig. 2-12) la piel involucrada puede extirparse y sustituirse con un injerto cutáneo de grosor parcialmente tomado de las nalgas o de la parte interna del muslo. La vulvectomy de revestimiento y el procedimiento de injerto de piel, fueron introducidos por Rutledge y Sinclair en 1968 (Fig. 2-13). Su propósito era reemplazar la piel en riesgo, en el sitio vulvar con epidermis ectópica de un sitio donante. Creasman después reportó una modificación del procedimiento con preservación del clítoris. Cualquier lesión del glande es raspada con una hoja de bisturí y el epitelio del glande se regenera sin pérdida de la sensación. En más de 100 pacientes tratadas, los autores no reportaron complicaciones de dispareunia o de respuesta sexual disminuida. Los beneficios de la vul-

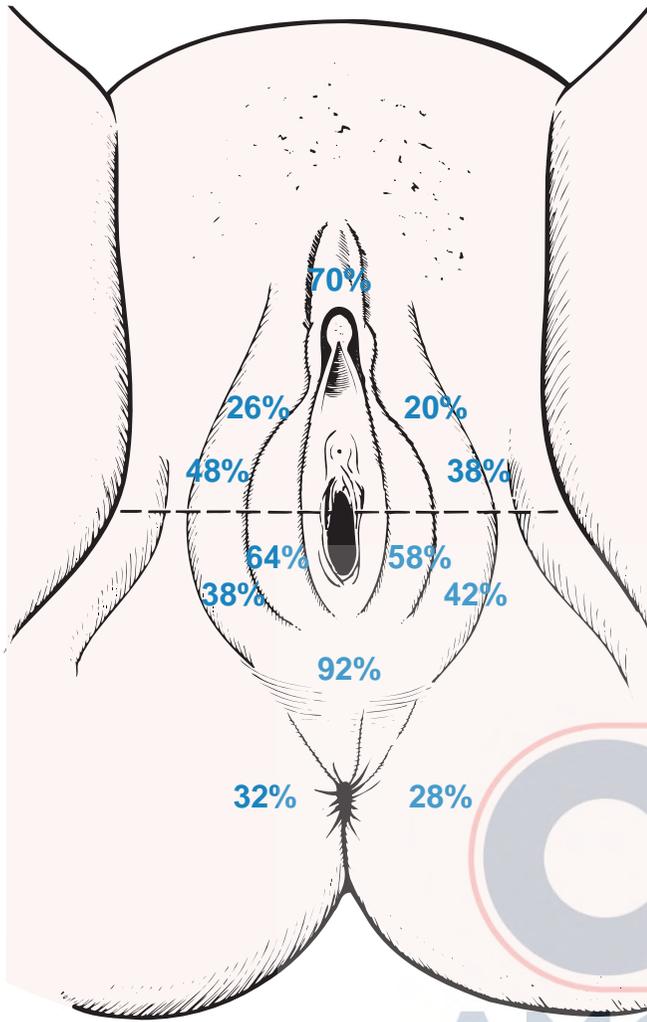


FIGURA 2-12 Parcela de localizaciones de la lesión en 36 pacientes tratadas por carcinoma multifocal *in situ* de la vulva.

vectomía de revestimiento y el procedimiento de injerto de piel son la preservación del tejido subcutáneo de la vulva y un mejor resultado funcional y estético (Fig. 2-14). En las pacientes mayores, una vulvectomía puede ser preferible, debido a que la vulvectomía de revestimiento y una operación de injerto de piel requieren un descanso prolongado en cama (6 a 7 días) para permitir que el injerto de grosor dividido pueda adherirse al lecho del injerto. Así, el potencial de la morbilidad está aumentando. Los deseos de las pacientes sobre los resultados cosméticos y la función sexual, no obstante, deben tenerse en cuenta, independientemente de la edad de la persona.

Láser

La terapia ablativa es una alternativa para la escisión. La desventaja de la terapia ablativa es que puede resultar una úlcera necrótica en la vulva y la herida puede sanar lentamente. Una recuperación completa puede tomar alrededor de 3 meses. A menudo, el área tratada es muy dolorosa

TABLA 2-7 Vaporización láser CO²: Vulva

Instrumento	Láser CO ² , colposcopio, micromanipulador
Densidad de poder	600-1000 W/cm ²
Profundidad de destrucción	Áreas sin cabello <1 mm
Áreas con cabello	>3 mm
Márgenes laterales	"cepillado"
Anestesia	General, local
Analgesia	Dolor postláser significativo: narcóticos

la mayoría del tiempo. Muchos consideran la terapia láser el tratamiento de elección en el manejo de VIN, particularmente para aquellas que tienen enfermedad multifocal. Townsend *et al.*, trataron 33 pacientes con terapia láser y reportaron éxito en 31 (94%), pero 14 pacientes necesitaron 2 o más tratamientos y 2 necesitaron 5 tratamientos láser. Los resultados publicados por Baggish y Dorsey fueron similares; se creyó que 32 de 35 pacientes habían sido curadas de su enfermedad, 26 de 35 pacientes necesitaron 3 o más tratamientos y 2 mujeres tuvieron 6 tratamientos. En la revisión del artículo de 253 pacientes tratadas con láser, el 23% tuvo recurrencias.

Solo una pequeña porción de la vulva puede ser tratada de manera ambulatoria. Las pacientes necesitan anestesia general, si áreas amplias de la vulva son tratadas al mismo tiempo. También se han reportado sangrado e infecciones. Los resultados estéticos parecen ser excelentes. Parece que la terapia láser puede ser aceptada como modalidad de tratamiento, pero las pacientes deben ser cuidadosamente evaluadas, antes del tratamiento, para descartar un carcinoma invasivo (Tabla 2-7). Se requiere una mayor experiencia con el láser para esta terapia, que es necesaria para la vaporización cervical. La profundidad de la destrucción debe ser controlada. Una herida muy profunda puede resultar en úlceras a largo plazo, lo que puede tomar tiempo para curar y causar una incomodidad considerable. Benedet *et al.*, evaluaron 165 mujeres con VIN. De 122 pacientes con VIN III, el grosor promedio del epitelio fue de 0.52 mm (rango de 0.1-1.9 mm). En pacientes con folículos pilosos involucrados con VIN, la profundidad promedio involucrada fue de 1.9 mm (rango de 1-3.4 mm). Solo 19 pacientes tuvieron participación apendicular. La edad no parece afectar el grosor del epitelio involucrado. Las lesiones multifocales estuvieron presentes en el 64% de todas las pacientes. Los sitios más comunes fueron el labio menor, la horquilla posterior y el periné. Basados en este estudio, los autores creen que 1 mm de destrucción de epitelio sin vello es un tratamiento adecuado. Si los apéndices de la piel están involucrados, se necesitan de 2.5 a 3 mm (Fig. 2-15). Cuando se realice una escisión, no lleve el nivel de quemadura a la grasa subcutánea. También, limpie el carbon del sitio quirúrgico durante el procedimiento y asegúrese que la dermis inferior blanca brillante sea preservada. Reid ha definido planos quirúrgicos en la vulva como guía de la terapia láser. El primer plano es solamente la superficie del epitelio, que incluye la membrana basal.

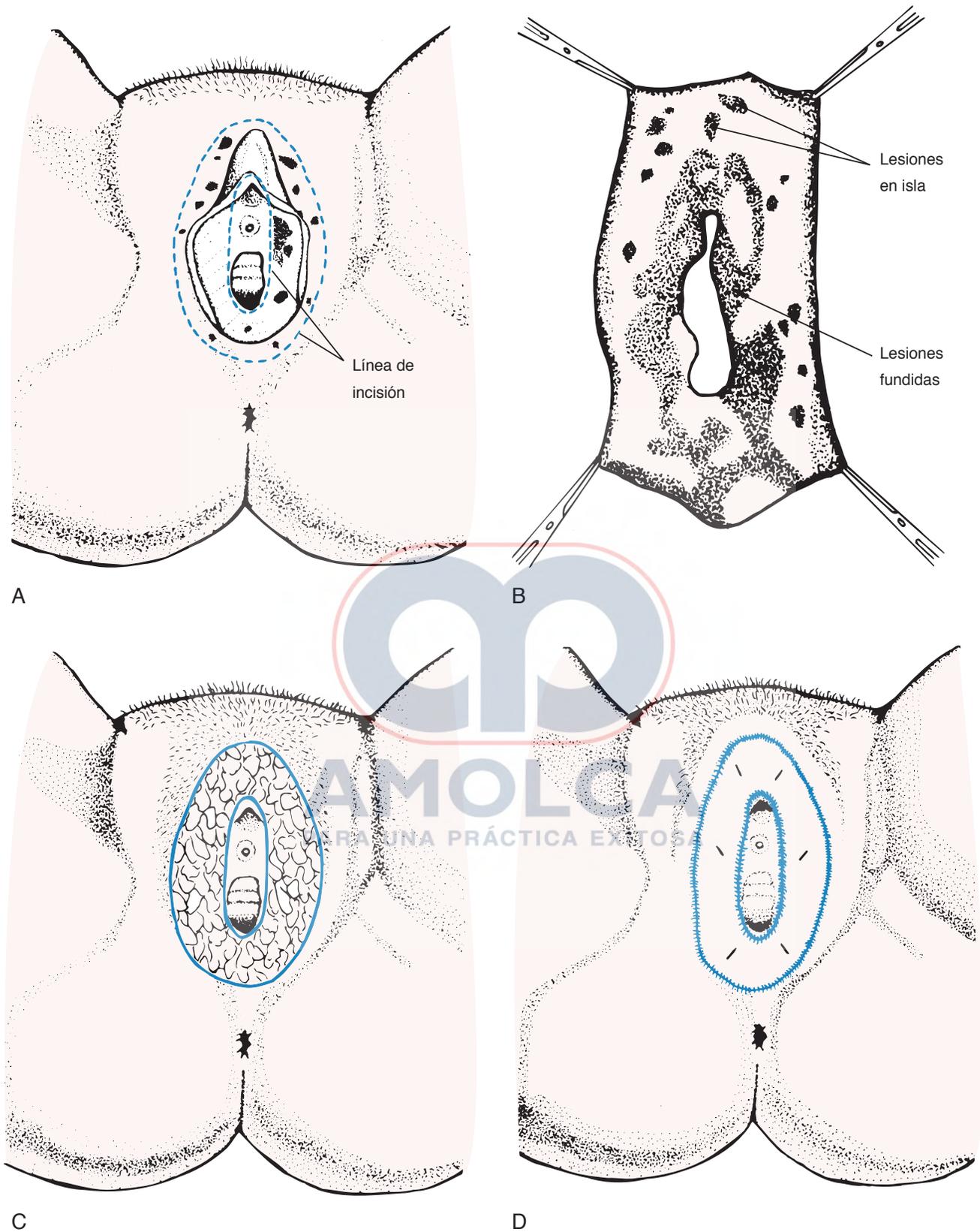


FIGURA 2-13 Vulvectomía superficial e injerto de piel. **A**, Extirpe todas las áreas de participación en bloque. **B**, Las lesiones se pueden aislar o fundidas. **C**, Preserve todo el tejido subcutáneo como el lecho del injerto. **D**, Suture el injerto de piel al lecho del injerto.



FIGURA 2-14 Los resultados cosméticos excelentes están presentes después de vulvectomía superficial e injerto de piel para neoplasia intraepitelial vulvar (VIN).

Los restos de células opalescentes se observan a través de la carbonización. La cicatrización es rápida, con buenos resultados estéticos. El segundo plano involucra la papila dérmica, con necrosis, que se extiende al área profunda papilar. La apariencia es de color amarillo homogéneo, que se asemeja a un paño de gamuza. Nuevamente, la cicatrización es rápida, con una buena estética. El tercer plano afecta el área superior y media reticular donde se encuentran los conductos pilosebáceos. Algo de hipertrofia puede aparecer en el área durante el proceso de curación. El cuarto plano afecta el área reticular profunda y pueden visualizarse “granos de arena.” La recuperación es lenta y, usualmente, ocurre por granulación desde los lados. Un injerto de piel podría necesitarse. La destrucción del tercer plano es adecuada para el tejido que contiene vello; el plano uno a dos es la profundidad necesaria para la piel sin vello.

Después de una terapia láser, la vulva es cubierta con silvadene. Es importante hacer baños de asiento, usar lidocaína tópica y lavar la vulva con agua, después de orinar

o defecar. Un secador de pelo es usado para secar el área. Se usan repeticiones de aplicaciones de esteroides, después de cada lavado y secado. Un anestésico local puede ser aplicado para controlar el dolor leve a moderado. La medicación oral para el dolor, incluyendo narcóticos, puede ser necesaria. El dolor más severo es, usualmente, evidente de 3 o 4 días después de la terapia láser. La terapia láser es particularmente efectiva alrededor de las áreas donde la escisión puede conducir al debilitamiento del esfínter externo.

Aspirador quirúrgico ultrasónico cavitacional

Un aspirador quirúrgico ultrasónico cavitacional (CUSA) es una opción ablativa usada menos frecuentemente. En un ensayo prospectivo aleatorio, von Gruening *et al.*, compararon los resultados de la ablación láser vs CUSA. La recurrencia fue similar en ambos brazos del ensayo (25% en general), pero las personas tratadas con CUSA tuvieron menos dolor postoperatorio y menos cicatrices. Otros efectos adversos, incluyendo infección, disuria, adhesiones y descarga fueron similares en ambos grupos.

Imiquimod

La crema imiquimod al 5% es un modificador de la respuesta inmune con un antiviral indirecto y propiedades antitumorales. Activa macrófagos y células dendríticas para estimular el interferón alfa (IFN) y otras citoquinas que provocan una respuesta inmune específica de antígeno. La crema imiquimod fue vista primero como efectiva y segura en el tratamiento de las verrugas genitales asociadas con HPV y después fue evaluada y demostró ser prometedora para el tratamiento de VIN. En la fase II, del ensayo completado por Le *et al.*, 33 pacientes con VIN fueron tratadas por 16 semanas con aplicación de imiquimod al 5%; 6 personas adicionales no pudieron completar el estudio. A las 20 semanas, 21 de 33 pacientes tuvieron una respuesta completa (desaparición completa de las lesiones visibles y regresión histológica), 9 de 33 tuvieron una respuesta parcial (se disminuyó un 50% de las medidas de referencia) y 3 tuvieron lesiones estables. En un ensayo, al azar, controlado, doble ciego, mathieson *et al.*, trataron 21 pacientes con imiquimod al 5% y 10 con placebo. hubo una respuesta completa en 17 de 21 sujetos en el grupo de tratamiento (regresión histológica completa) y 0 de 10 pacientes en el grupo placebo. Debido a los efectos secundarios, la dosis fue reducida en 14 de 21 mujeres en el grupo de tratamiento. Van Seters *et al.*, reportaron resultados similares, pero también incluyeron 12 meses de seguimiento desde su ensayo controlado aleatoriamente. En 26 pacientes tratadas con imiquimod, se observó una regresión histológica y virológica en 1 y 2 pacientes, respectivamente. En las 26 mujeres que recibieron placebo, fue observada una regresión histológica y virológica en 15 y 14 pacientes, respectivamente. La progresión a una enfermedad invasiva ocurrió en 1 paciente, en el grupo de tratamiento (que inicialmente tuvo una respuesta débil y parcial con imiquimod) y 2 pacientes en el brazo placebo. El tratamiento fue reducido a una vez por semana por

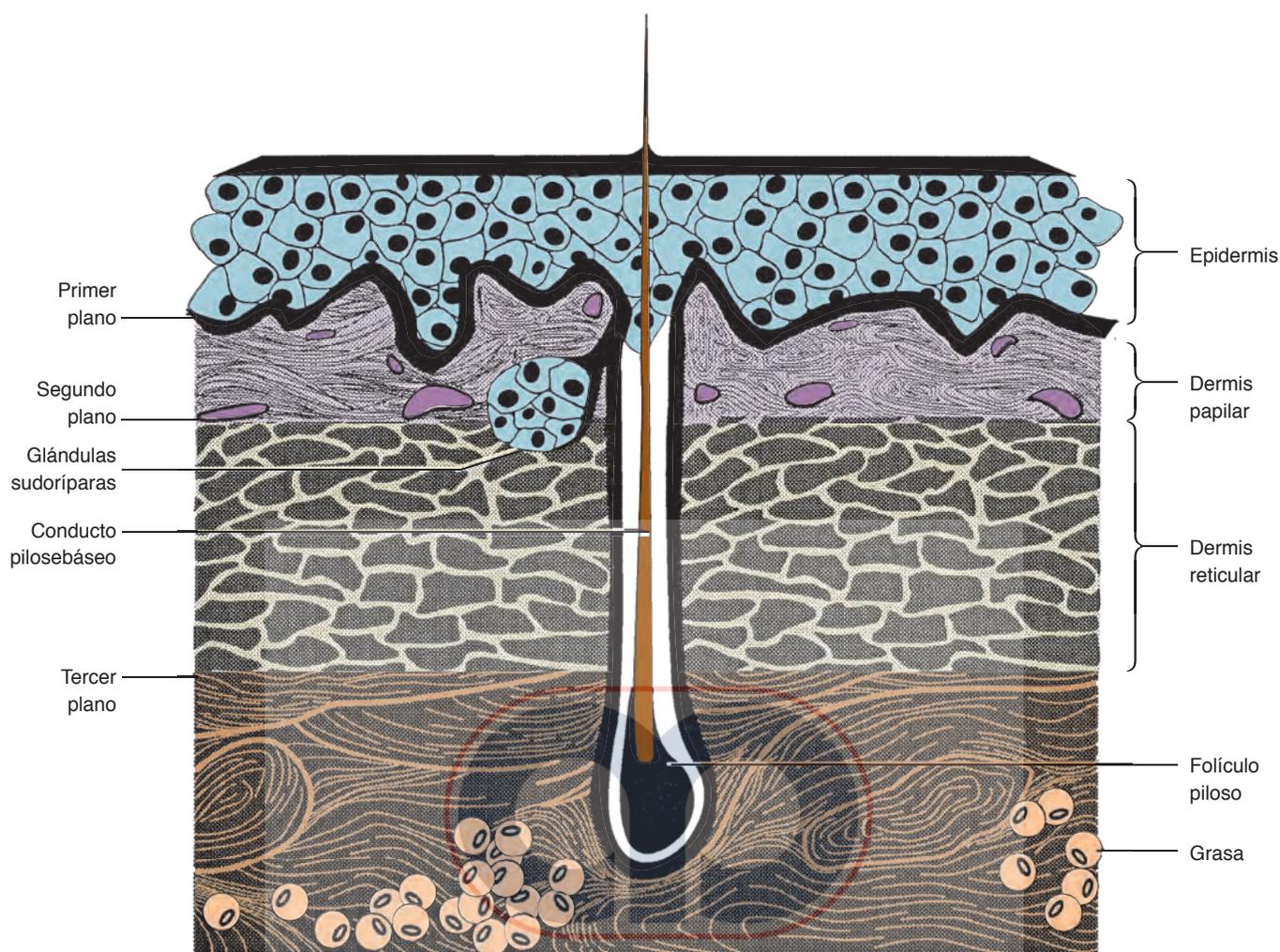


FIGURA 2-15 “Planos” para terapia de neoplasia intraepitelial vulvar usando un láser.

AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

aplicación en 5 mujeres que recibían imiquimod debido a inflamaciones severas. Los efectos secundarios, reportados por investigadores, incluyen eritema, erosión, vesiculación y edema, fueron significativamente peores en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo. A 20 semanas y 12 meses, no obstante, el prurito autorreportado y el dolor fueron significativamente mejores en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo. El cidofovir, un agente antiviral con actividad en contra del HPV, también ha sido reportado como tratamiento para VIN en una pequeña muestra.

Uno de los beneficios obvios del imiquimod es evitar la cirugía desfigurativa. Ensayos aleatorios son prometedores en su uso como la terapia primaria para VIN y ha sido relativamente bien tolerada, pero han sido necesarias las reducciones de dosis en todos los ensayos para un número considerable de pacientes. Los ensayos previamente mencionados, varían en la aplicación, frecuentemente desde una vez por semana hasta 3 veces por semana, cuando se tolera. Debido a que algunos de los beneficios principales

están relacionados con la calidad de vida, será importante evaluar los efectos secundarios y las complicaciones de imiquimod vs los procedimientos escisionales. Incluso en mujeres que no recibieron una respuesta completa, una respuesta parcial fue observada en muchas de ellas. La reducción en el tamaño de la lesión puede ser otra aplicación potencial de la terapia, particularmente si la enfermedad está presente en una distribución multifocal, en el esfínter o en el clítoris. Otra pregunta importante para los ensayos futuros es, ¿Los moduladores inmunes tienen algún efecto en VIN no asociada con HPV?; es posible que el tratamiento de VIN diferenciado en mujeres mayores no deba ser demorado por un curso de imiquimod. Debido a que la clasificación de ISSVD ahora ha cambiado, los ensayos futuros deben evaluar específicamente la eficacia en VIN de tipo usual vs VIN de tipo diferenciado.

En resumen, es importante recordar que estas lesiones a menudo se desarrollan en mujeres jóvenes que permanecen asintomáticas. Las mujeres deben ser educadas para realizarse autoexámenes vulvares y así identificar lesiones

tempranas. Los exámenes físicos realizados por un médico, probablemente, se convertirán inadvertidamente en menos frecuentes a medida que las directrices para citologías continúen evolucionando y el autoexamen podría volverse más importante en el futuro. Las mujeres postmenopáusicas deben ser instruidas en la importancia del examen vulvar cada año, incluso si la citología no se necesita. Esto podría conducir a una terapia exitosa que pueda ser menos

radical. El diagnóstico temprano depende de un examen vulvar cuidadoso, debajo de una luz brillante a intervalos regulares. La biopsia se debe realizar en cualquier lesión sospechosa y si el informe histológico confirma neoplasia intraepitelial, debe seguirse un examen para un foco multicéntrico. La terapia de elección depende de la extensión de la enfermedad, la locación de las lesiones y los deseos personales de la paciente.

Para la lista de referencias completa, ver en el DVD.

