



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL:**

**INFECCIÓN VPH Y LESIÓN ESCAMOSA  
INTRAEPITELIAL DE LA VULVA EN PACIENTES  
INFECTADAS Y NO INFECTADAS POR EL VIRUS  
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

*AUTORA:*

*María Cristina Centeno Mediavilla*

*DIRECTORES:*

*Antonio Gil Moreno*

*Assumpció Pérez-Benavente*

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA I MEDICINA  
PREVENTIVA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA - 2016**



A mis padres y hermanos,  
y a Sergio  
por su amor.



## Agradecimientos

Al Profesor Jordi Xercavins, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por su apoyo y por su perseverancia para que llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Antonio Gil, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, porque siempre me ha dado su apoyo y confianza para coordinar la Unidad de Diagnóstico Precoz y para terminar este proyecto que no había sido inicialmente suyo.

A la Dra Assumpció Pérez-Benavente, Jefa de la Unidad de Ginecología Oncológica y codirectora de tesis en la última etapa, por su ayuda en la ejecución de la misma.

A Melissa Bradbury por su inestimable colaboración en la recogida de datos, análisis inicial y elaboración del artículo publicado.

Al resto de compañeros de la Unidad de Ginecología Oncológica, por su trabajo en equipo.

Al Dr. Angel García, ginecopatólogo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Valle de Hebrón de Barcelona, por su colaboración directa en el proyecto, con los informes de los márgenes y los tipos histológico, así como la iconografía.

Al Dr. Xavier Vidal, de la Unitat de Suport de Metodologia en la Investigació Biomédica por el estudio estadístico, por su afabilidad y paciencia para llevar adelante el proyecto.

A Puri, e Inma y a Toñi que desde mis inicios y hasta hoy han estado siempre a mi lado, en el trabajo diario.

Y a mi familia, porque están conmigo aunque no estén a mi lado.



## Tabla de contenido

### INFECCIÓN VPH Y LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE LA VULVA EN PACIENTES INFECTADAS Y NO INFECTADAS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA1

I. INTRODUCCIÓN .....	11
I.1 Epidemiología de la infección VPH.....	11
I.2 Biología del VPH .....	16
I.3 Historia natural de la infección VPH: .....	22
I.4 Infección VPH de la vulva .....	27
I.5 VIN. Características epidemiológicas, clínicas e historia natural. ....	28
I.5 a. Definición y Clasificación.....	28
I.5.b Epidemiología. ....	33
I.5.c Historia natural de la VIN. ....	38
I.5.d Clínica .....	40
I.5.e Diagnóstico .....	41
I.6 MANEJO DEL VIN .....	42
I.6.a Tratamiento quirúrgico.....	43
I.6.b Vaporización láser .....	44
I.6.c Tratamiento médico .....	46
I.6.d. Observación sin tratamiento.....	47
I.6.e. Elección del Tratamiento .....	48
I.7 RECURRENCIAS VIN Y CARCINOMA OCULTO.....	50
I.8 VIN y VIH .....	52
I.9 HSIL (Anal, AIN). ....	53
I.10 Prevención de la lesión intraepitelial de la vulva y cáncer de vulva. ....	55
II HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	59
III OBJETIVOS.....	63
OBJETIVO PRINCIPAL (End point).....	63
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	63
IV PACIENTES Y MÉTODOS .....	67
IV.a. Diseño: .....	67
IV.b. Pacientes: .....	67
IV.c. Diagnóstico: .....	69
IV.d. Tratamiento:.....	71
IV.e. Seguimiento:.....	73
IV.f. VARIABLES EN ESTUDIO: .....	76
IV.g. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	79
V. RESULTADOS .....	83



<b>OBJETIVO 1: Estudiar la distribución de los casos de VIN en el tiempo. ....</b>	<b>84</b>
<b>OBJETIVO 2: Estudiar factores epidemiológicos asociados a VIN:.....</b>	<b>86</b>
<b>Se estudiaron los siguiente factores: Edad, infección VIH, presencia de líquen escleroso, tabaquismo, adicción a otras drogas y otras causas de inmunosupresión. ....</b>	<b>86</b>
<b>OBJETIVO 3: ESTUDIAR LA ASOCIACIÓN CON LESIONES EN OTRAS LOCALIZACIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR: CIN Y VAIN, Y EL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE ELLOS EN AMBOS GRUPOS .....</b>	<b>93</b>
<b>OBJETIVO 4: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....</b>	<b>98</b>
<b>OBJETIVO 5: RIESGO DE CARCINOMA OCULTO Y FACTORES ASOCIADOS.....</b>	<b>104</b>
<b>OBJETIVO 6: RIESGO DE PROGRESIÓN.....</b>	<b>110</b>
<b>OBJETIVO 7: RIESGO DE RECIDIVA: APARICIÓN DE LA PRIMERA RECIDIVA .....</b>	<b>111</b>
<b>OBJETIVO 8: ESTUDIAR LOS FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE LA LESIÓN VIN A CARCINOMA INFILTRANTE .....</b>	<b>113</b>
<b>OBJETIVO 9: ESTUDIAR LOS FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE RECIDIVA.....</b>	<b>123</b>
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>147</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>167</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>173</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS: .....</b>	<b>183</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS: .....</b>	<b>185</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**



## I. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología de la infección por el VPH
2. Biología del VPH
3. Historia natural de la infección por el VPH
4. Infección por el VPH de la vulva.
5. VIN: Definición, Clasificación, Incidencia, Características epidemiológicas. Clínica. Historia Natural, Progresión a Carcinoma.
6. Tratamiento del VIN
7. Recurrencias del VIN
8. VIN y VIH
9. AIN
10. Prevención del VIN

### I.1 Epidemiología de la infección VPH.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente. Se estima que el 70-80% de la población presentará una infección por VPH a lo largo de la vida.

El conocimiento de las verrugas genitales producidas por el VPH se remonta a la antigüedad. Zur Hausen (1) implica al VPH en la carcinogénesis a mediados de los años 70. Pero no es hasta el desarrollo de las técnicas de amplificación (PCR) del ácido desoxirribonucleico (ADN) en los años 90 cuando se ha conocido la prevalencia real de la infección.

En la mayoría de los casos la infección transcurre de forma subclínica y no se suele descubrir hasta que aparecen los cambios citopáticos en la citología cervical en la mujer.

Kousky (2) describe en el año 1997 (Fig. 1) cómo en la población americana, las formas clínicas con aparición de condilomas no superan el 1% de la población, las formas

visibles a la colposcopia se detectan en un 4%. Un test de ADN del VPH detecta una prevalencia de un 10%, y con un test serológico se eleva a un 60%. Sólo un 25% de la población no presenta ningún contacto con el VPH.

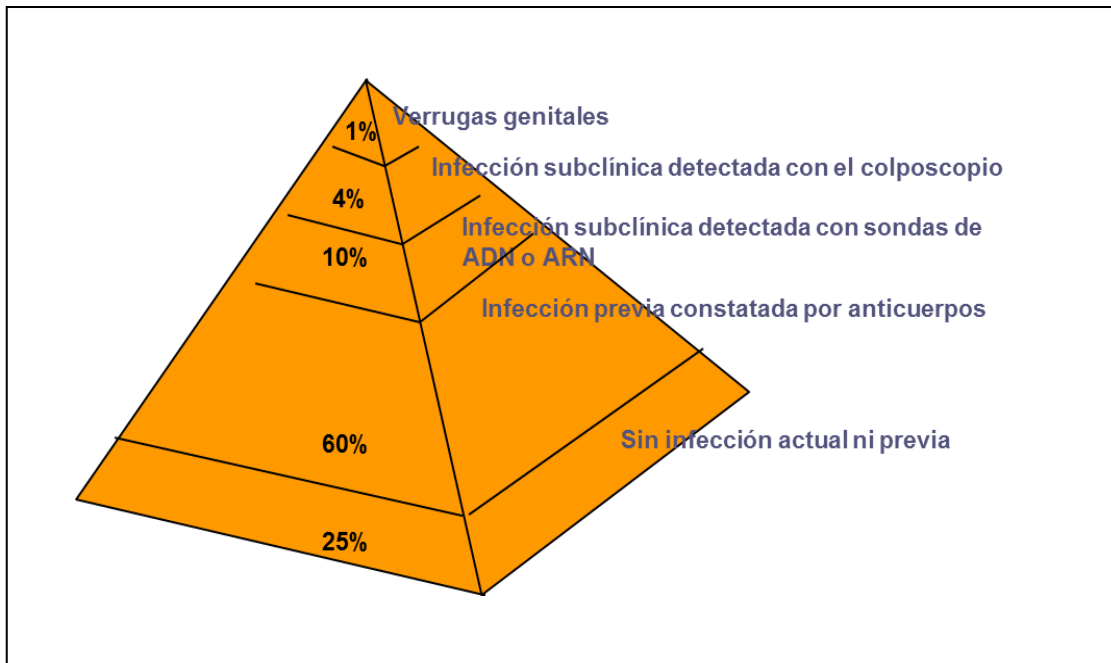


Fig. 1 Infección VPH en USA (Modificado de Kousky L. Am J Med 1997;102(5A):3-8

Con el desarrollo de la técnica de la PCR también aparecen los trabajos que demostraron la causalidad de la infección VPH en el carcinoma cervical(3). En 1995 (3) la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en un estudio de 1.000 cánceres de 22 países detecta ADN de VPH en el 93,5 % de los casos. En 1999 (4) tras la mejora de la técnica de PCR lo hace prácticamente en el 100% de los cánceres. En un tercer trabajo (5) con 2.430 casos de cáncer cervical y 2.536 controles, la Odds Ratio (OR) asociada a la infección por el VPH 16 fue de 434.5 (278.2–678.7). La infección por el VPH 16 en el cáncer de cérvix supone la mayor fracción atribuible conocida a una causa específica de cáncer en la especie humana.

Desde entonces el número de publicaciones sobre la infección por el VPH ha aumentado constantemente y junto a los ensayos clínicos que han validado la vacuna se ha producido un gran avance en el conocimiento de la historia natural de la infección por el VPH en la mujer. La infección por el VPH es más frecuente en la etapa

inicial de la vida sexual. Aparece ya tras los primeros contactos sexuales. El riesgo acumulado de infección VPH a los 24 meses del debut sexual es del 38,9 por cien y similar al riesgo de infección tras un nuevo compañero sexual en mujeres con experiencia sexual previa, que es del 38,8% (6). Incluso con un único compañero sexual, el riesgo de infección a los 12 meses de iniciar las primeras relaciones sexuales es del 28,5% (7). Al estudiar la prevalencia de la infección en relación a la edad (8) se observa un pico entre los 20-30 años coincidiendo con la mayor actividad sexual de la vida. Posteriormente disminuye con la edad hasta los 35 años, y se mantiene estable hasta que a los 50-60 años, en algunas regiones del mundo se detecta un nuevo aumento. Actualmente se discute si es debido a un nuevo repunte en la actividad sexual, a una mayor persistencia de las infecciones o a la reactivación de infecciones antiguas. (Fig.2).

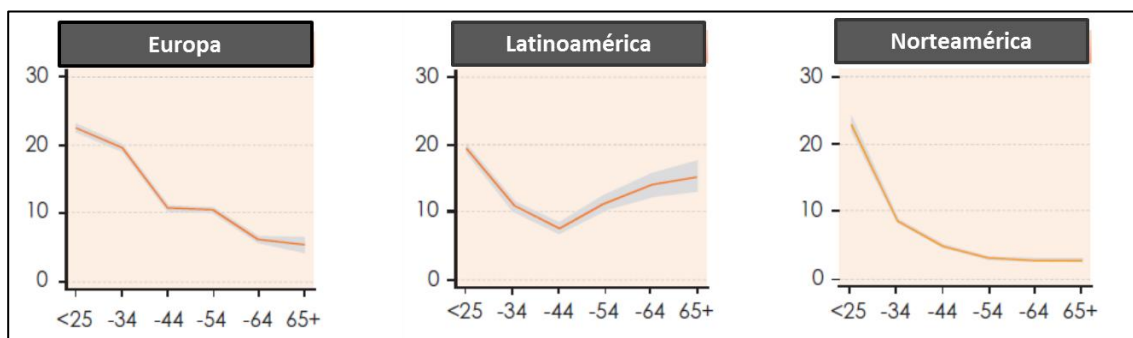


Fig. 2 Prevalencia VPH en mujeres con citología normal según edad y continente, modificado de Bruni(8).

Los factores de riesgo asociados a la presencia de VPH en la mucosa cervical son el elevado número de compañeros sexuales, los hábitos sexuales del compañero sexual, la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales, no utilizar condón y el tabaquismo.

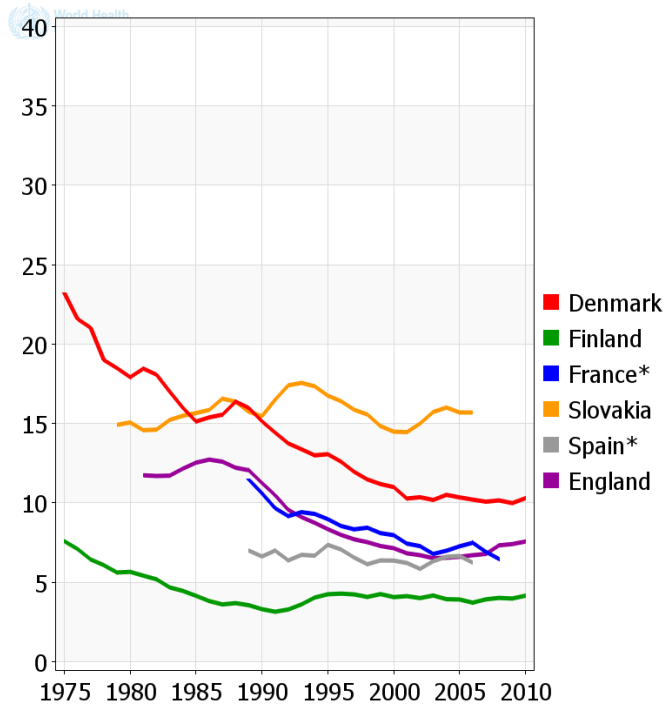


Fig. 3 Tendencia de la Incidencia de cáncer de cérvix en diferentes países en los años 1975-2010. Globocan 2012

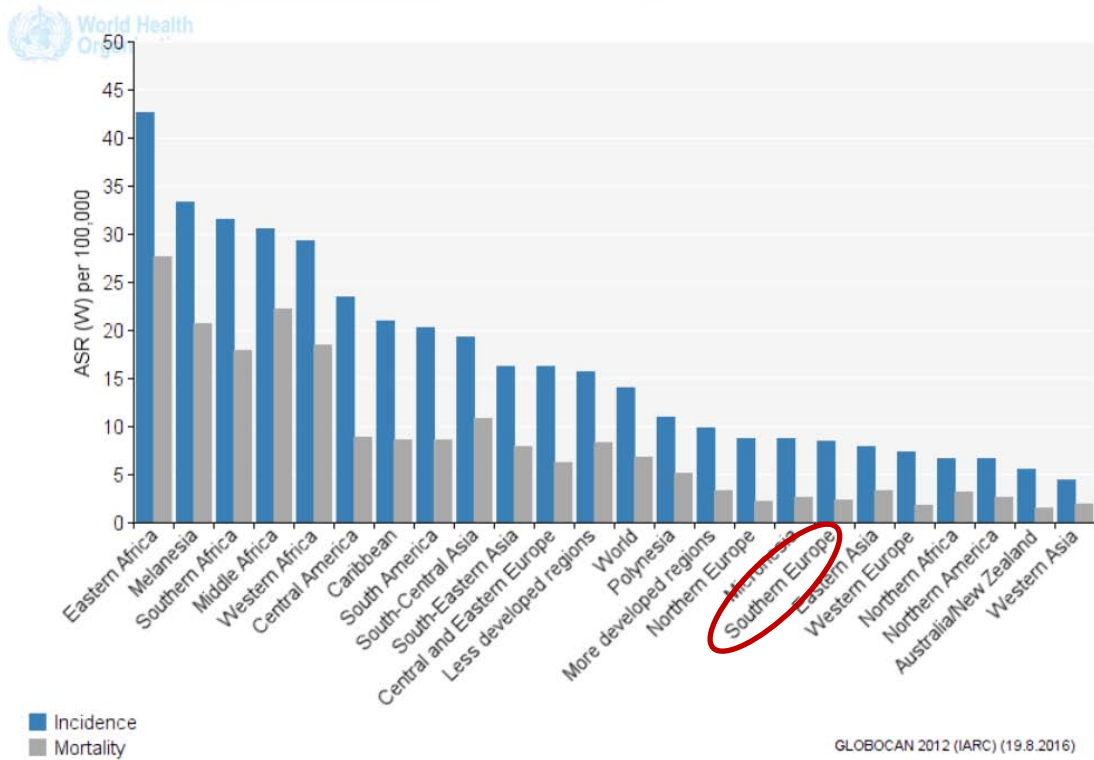


Fig. 4 Incidencia y mortalidad ca de cérvix en diferentes regiones del mundo en 2012. GLOBOCAN.

España es un país tradicionalmente con una prevalencia de cáncer de cérvix de las más bajas del mundo como se ve en las Fig. 3. y Fig. 4. Sin embargo, la prevalencia de infección por el VPH (9) en España en el año 2012 fue del 40% en la segunda década de la vida y disminuyendo hasta un 10% a los 35 años de forma similar a la de los países desarrollados. Los hábitos sexuales han sufrido un cambio drástico en la mujeres jóvenes (10) en las últimas décadas. Esto podría traducirse en un aumento de lesiones precursoras del tracto genital inferior o de cáncer de cuello uterino, si falla la prevención del cáncer de cérvix en nuestro país.

La mayoría de las infecciones cervicales por el VPH regresan espontáneamente. Es necesaria la persistencia de la infección por el VPH y la existencia de otros cofactores para que tenga lugar la aparición de un cáncer. Los cofactores se clasifican en tres grupos: (1) cofactores medioambientales o exógenos como la anticoncepción hormonal, el hábito tabáquico, la paridad y otras infecciones de transmisión sexual; (2) cofactores virales, como son determinados tipos específicos, variantes de VPH, la carga y la integración virales; y (3) cofactores del huésped, como las hormonas endógenas, los factores genéticos y la función inmunitaria.

- *Paridad*. La Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos del Cáncer de Cérvix (ICESCC) (11) observa una asociación estadística entre la elevada paridad, la edad temprana de la primera gestación y el cáncer. Es un cofactor de progresión a cáncer pero no de la adquisición de la infección por el VPH.
- *Hábito tabáquico*. La ICCEC (12) concluye que las mujeres fumadoras presentan un riesgo mayor de CC (RR= 1:66). Los posibles mecanismos implicados serían una reducción de la respuesta inmunitaria local y los daños genéticos directos producidos por carcinógenos del tabaco.
- *Uso prolongado de anticonceptivos orales (CO)*. La IARC califica a los anticonceptivos orales como oncogénicos para el cérvix. Un meta-análisis de la ICCEC (13) observa que las usuarias actuales de CO durante 5 años o más presentan un riesgo mayor de CC (RR= 1.90). Este riesgo disminuye progresivamente una vez suspendido el uso de CO hasta desaparecer en 10 años.



- *Factor viral.* De los más de 35 tipos de VPH que infectan la mucosa cervical, el tipo 16 es causante del 50-60% de los CC en todo el mundo, el tipo 18, del 10-20%, el tipo 45, del 4-8% y el tipo 31 del 1-5 % de casos. El tipo viral es el cofactor más importante en la oncogénesis.
- *Inmunodepresión.* La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia a una mayor incidencia y persistencia de infección por el VPH, de las lesiones precursoras y de los cánceres asociados a la infección por el VPH (14). La infección por el VIH es el segundo cofactor más importante para la lesión escamosa intraepitelial (SIL), después de la infección por el VPH 16 (15). El esperado aumento del cáncer cervical en las mujeres infectadas por el VIH (VIH +) no se ha producido en los países con programa de cribado, pero sí está aumentando en países africanos. En cambio, sí se ha producido un aumento del cáncer anal en los pacientes VIH+, para el que no existe cribado (16).

La prevalencia de la infección por el VPH en el varón es menos conocida. El estudio HIM (17) observa una prevalencia del 65%, sin relación con la edad. Los factores de riesgo asociados a la detección de VPH en el varón son no estar circuncidado, no utilizar condón, el tabaquismo y un mayor número de contactos sexuales (18). La prevalencia para los 4 tipos de la vacuna del VPH tetravalente entre los varones heterosexuales que participaron en el ensayo clínico de esta vacuna era, al inicio del estudio, del 9%, mientras que la de los hombres que tienen sexo con hombres (MSM) fue del 23% (18).

## **I.2 Biología del VPH**

Los virus VPH son una familia de virus ADN de la que se conocen más de 100 tipos. Se caracterizan por ser muy específicos de especie, de tejido diana y localización. Los VPH que infectan a los humanos, se dividen en cutáneos y mucosales. Los mucosales infectan la mucosa genital. Se han aislado de la mucosa del tracto genital inferior unos 40 tipos y entre ellos 15 en carcinomas.

Los VPH se clasifican según su potencial oncogénico en VPH de bajo riesgo (VPH BR), y VPH de alto riesgo oncogénico (VPH AR). Existe un tercer grupo de tipos con probable potencial oncogénico (5). Ver Tabla I.

Clasificación VPH	Tipos VPH
Bajo riesgo oncogénico	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108
Probable riesgo oncogénico	26, 53 y 66
Alto riesgo oncogénico	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82

Tabla I: Clasificación de los VPH según riesgo oncogénico.

Los VPH de bajo riesgo oncogénico se asocian a condilomas y lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL), y los VPH de alto riesgo se asocian a lesiones de bajo y alto grado (HSIL), a carcinomas y a adenocarcinomas de todo el tracto genital inferior, incluyendo cérvix, vagina, vulva, pene, escroto y ano. En los últimos años se ha descubierto su asociación a cánceres de la mucosa de la cavidad oral.

El VPH(19), es un virus de la familia Papovaviridae formado por un ADN circular de doble cadena de 8.000 pares de bases, rodeado de una cápsula proteica-icosaédrica. Su genoma está constituido por tres regiones: regiones temprana, tardía y región larga de control de la transcripción, que podemos ver en la Fig. 5.

La *región temprana* está formada por los genes de transcripción temprana (E1 a E7), que codifican proteínas que controlan la transcripción y replicación virales y la transformación celular. La *región tardía* la forman los genes (L1 y L2) codificadores de las proteínas de la cápsula. Y en la tercera, la *región larga de control de la transcripción*(LCR), se localizan los promotores que inician la transcripción.

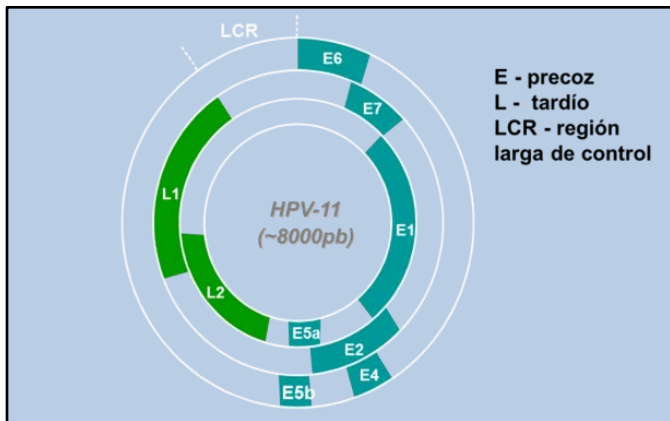


Fig. 5 Genoma del VPH. Adaptado de Phelps WC.

Para que tenga lugar una infección por VPH, las partículas víricas deben penetrar en las células de la capa basal de un epitelio escamoso a través de pequeñas soluciones de continuidad. Se ha propuesto que se requiere la infección inicial de una célula mitóticamente activa, como las células de reserva que dan lugar a la zona de transformación del cérvix. Dada la diversidad de los tipos de VPH y sus enfermedades asociadas, debemos ser cautelosos al hacer generalizaciones con respecto a la vía de infección (20).

En las formas benignas de la infección VPH (19) (condilomas y lesiones de bajo grado), el ADN viral se localiza mayoritariamente formando un episoma en el exterior del núcleo celular. Inicialmente se infectan las capas basales del epitelio, donde tiene lugar la replicación de los genes tempranos mientras que en las capas superiores del epitelio tiene lugar la replicación de los genes tardíos L1 y L2. Con ella se constituye la cápsula viral, se agrega al ADN y se completa la formación de partículas víricas. Y estas partículas a su vez, pueden infectar otros queratinocitos como se observa en la Fig. 6.

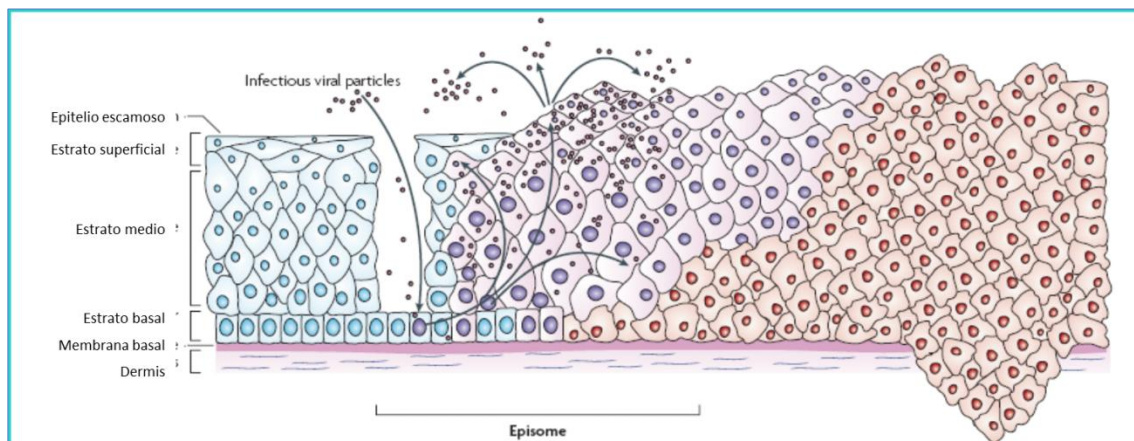


Fig. 6 Esquema del ciclo reproductivo del VPH en el epitelio escamoso, en forma episomal e integrada.

En la infección por un tipo VPH de alto riesgo, el genoma viral se integra al ADN del núcleo del queratinocito. Utiliza su maquinaria para aumentar su replicación, pero sin llegar a completarse, sin formarse partículas víricas. Con la integración, la rotura del genoma viral se produce habitualmente en la región E1-E2, represora de la región de control. Esto provoca una sobreexpresión continua de los genes tempranos E6 y E7 y la transcripción de sus proteínas (pE6 y pE7). Éstas influyen en el ciclo celular aumentando su división. Si a esto se le añaden los errores genéticos y las alteraciones cromosómicas, se favorece la transformación maligna de la célula infectada por el VPH.

Los trabajos de Durst y Hafner (21) encuentran una gran cantidad de pE6 y pE7 tanto en las formas de infección episomal como en las infecciones con genoma de VPH integrado. Sería pues la expresión de oncogenes integrados los causantes de la transformación. Se desconoce el nivel de sobreexpresión de oncogenes virales necesarios para iniciar la carcinogénesis y mantener el fenotipo transformado. Y este nivel podría ser específico para cada tumor.

Las proteínas transformadoras E6 y E7 interactúan con distintas proteínas celulares reguladoras del ADN celular, de las que p53 y pRB (gen supresor del retinoblastoma) son las más conocidas.

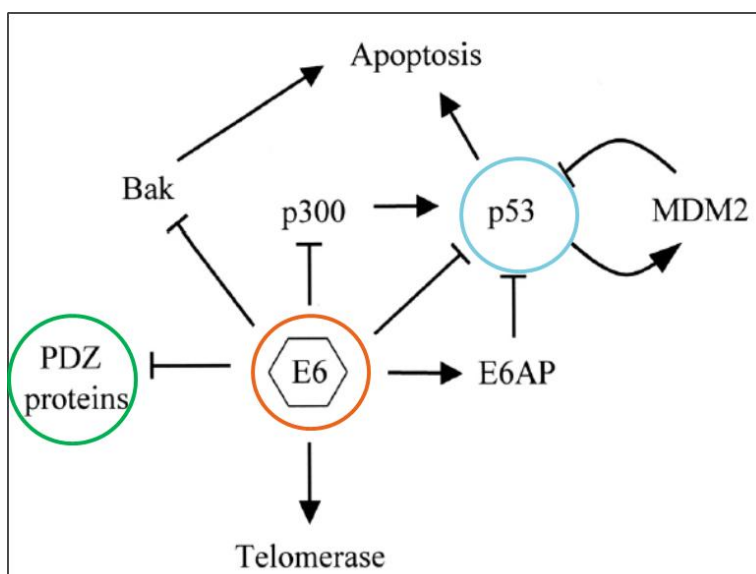
*La proteína celular p53* (22) tiene una doble función reguladora: una función represora sobre la duplicación celular y otra función inductora de la apoptosis cuando aparecen lesiones graves del genoma celular. En condiciones normales se encuentra en bajas

concentraciones, pero ante la presencia de daño de ADN celular, la p53 aumenta y ejerce su función represora para la fase S del ciclo celular (duplicación celular). Se trata de un mecanismo de defensa para impedir la transmisión de errores genéticos. La pE6 de los virus VPH de alto riesgo inhibe la función de p53. Al unirse a ella facilita su degradación. Esto explica que la p53 no se encuentre o se encuentre en cantidades bajas en el cáncer asociado a VPH.

La interacción E6–p53 es la más conocida pero no es suficiente para explicar la propiedad oncogénica de E6 (22). E6 también puede interactuar con otras proteínas de la célula huésped (ver Fig. 7): la proteína asociada a la E6 (E6AP), la proteína unida a E6 (E6BP), c-myc, p300/CBP, paxillin, proteínas PDZ, el regulador de interferon factor 3, y el antagonista homólogo de Bcl-2 /killer(Bak).

La interacción de E6 de VPH de alto riesgo oncogénico con las proteínas PDZ del huésped, se relaciona con su capacidad de transformación celular (19). Las proteínas PDZ se requieren para el desarrollo normal, la adhesión celular, el crecimiento y la diferenciación celular. Al unirse E6 a PDZ, éstas se degradan y con ello permiten la disregulación del crecimiento celular normal e inducen hiperproliferación, transformación, y carcinogénesis.

La pE6 tiene también la propiedad de activar la telomerasa, sólo presente en células embrionarias. Los telómeros, que eventualmente pueden producir inestabilidad cromosómica y senescencia, son mantenidos por la pE6 a través de la telomerasa.



La *pRB* (23) es otra proteína involucrada en la regulación del ciclo celular. Posee un papel clave en la replicación y en la reparación del ADN, la prevención de la apoptosis, la diferenciación de la célula y la senescencia celular. La forma activa actúa inhibiendo la duplicación celular al bloquear el paso de G1 a fase S.

La oncoproteína pE7 de los VPH de alto riesgo se une a la pRB, y ésta pierde su función y permite que la célula pueda entrar en la fase S, y se inicien los procesos de transcripción (duplicación) celular.

En la célula sana la pRb frena la transcripción de p16 ciclasa, por lo que la pE7 aumenta los niveles de p16. Los cánceres asociados a VPH se caracterizan por presentar un nivel elevado de p16.

E7 puede alterar el control del ciclo celular por otras vías: Puede inhibir la senescencia de la célula inducida por la *proteína de leucemia promielocítica* (PML). También se une a EF2-1 permitiendo la activación de la transcripción, entre otras acciones. La pE7 se asocia a la remodelación de la cromatina.

*La interacción E6 y E7* (20): Es importante la acción de E6 y E7 en la misma célula y al mismo tiempo. Ambas oncoproteínas pE6 y pE7 tienen propiedades transformantes y proliferantes sobre las células infectadas, pero únicamente la hiperexpresión de la E7 conduce a la proliferación, y la E6 potencia esta acción.

Las oncoproteínas E6 y E7 también cooperan en la inducción de un número anormal de centrosomas, en la formación de polos de huso mitótico aberrantes, y en la inestabilidad genómica (24).

En resumen, la célula infectada por VPH de alto riesgo tiene menor capacidad de controlar el ciclo celular, de reparar las mutaciones y las alteraciones cromosómicas, de responder a los estímulos de diferenciación celular y a una menor vigilancia inmunológica. La acumulación progresiva de múltiples pequeñas anomalías aumentaría las posibilidades de desarrollar un cáncer, como se puede ver en la Fig. 8.

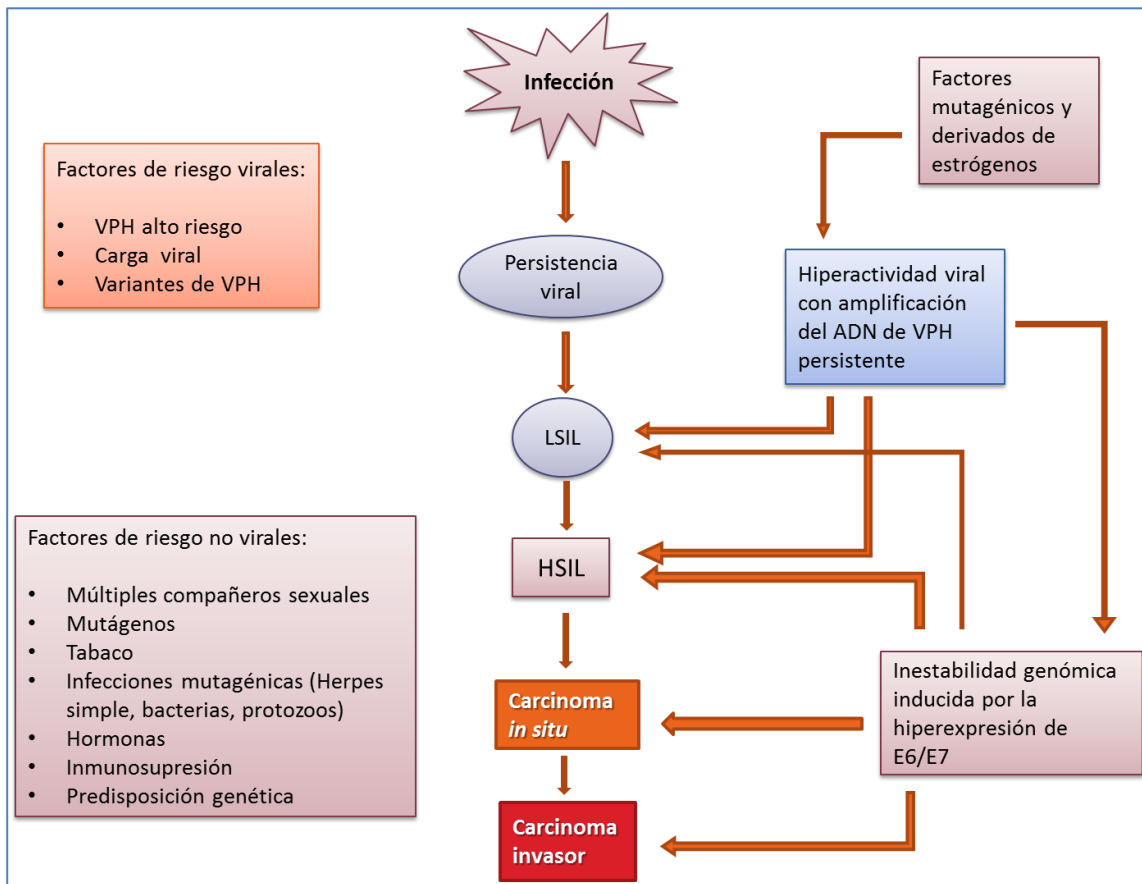


Fig. 8 Esquema del mecanismo fisiopatológico de la oncogénesis del cáncer cervical.

### I.3 Historia natural de la infección VPH:

La infección cervical por VPH aparece muy poco tiempo después del inicio de las relaciones sexuales (6,26-27). A esta edad la prevalencia e incidencia son muy elevadas, y son frecuentes las infecciones múltiples. La duración media de la infección en este grupo de edad es de 8-9 meses (25), dependiendo del tipo (los tipos 16 y 18 son más duraderas) y otros factores genéticos y ambientales. Cerca del 90% de las infecciones a esta edad van a regresar espontáneamente (26) en 2 ó 3 años, como se ve en las Fig. 9 y Fig. 10.

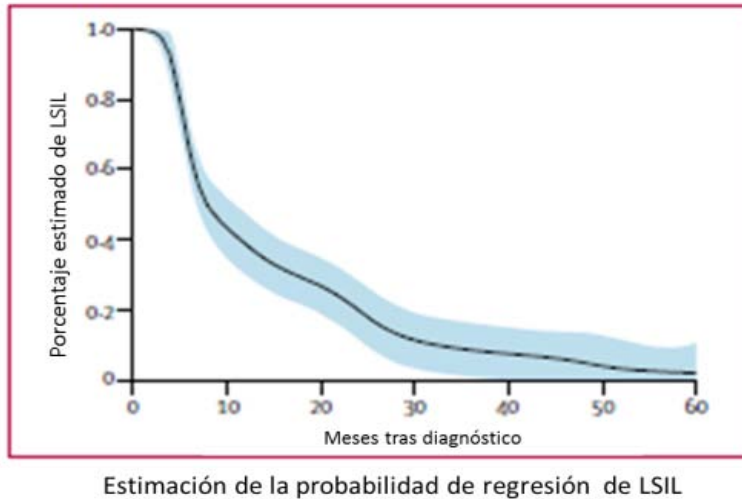


Fig. 9 Regresión LSIL en mujeres jóvenes. Mosciki (26).

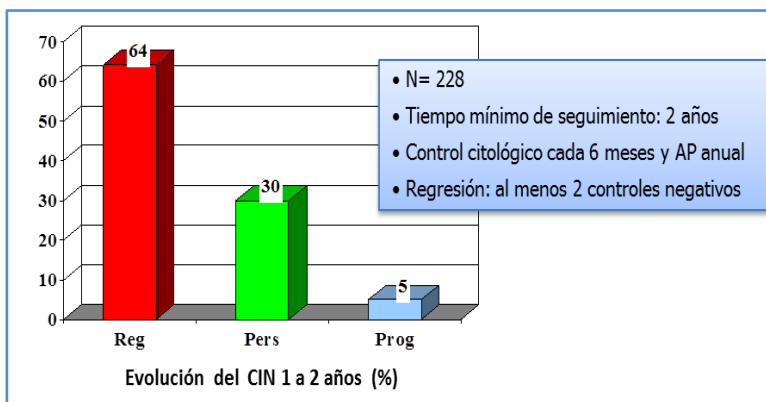


Fig. 10 Evolución CIN 1 en todas las edades a los 2 años. Centeno C et al., datos no publicados.

Existen pocos datos en mujeres de más de 35-40 años, pero se sabe que el riesgo de infección por el VPH, aunque es menor, se mantiene a lo largo de toda la vida (27), la duración de la infección es mayor (28) y mayor el riesgo de progresión a CIN 3 (29).

La aparición de una lesión HSIL está asociada a la duración de la infección(31-33). La infección persistente se define como aquella que persiste en 2 tomas realizadas con un intervalo de 6-24 meses.

Aunque se han aislado todos los tipos de VPH AR (30) en las lesiones precursoras, los estudios de Khan MJ (29), Kjaer SK (31) y De Sanjosé (32) han demostrado que los tipos



16 y 18 se asocian con más intensidad a la persistencia de la infección, a la progresión y se encuentran en mayor porcentaje en los carcinomas cervicales que el resto de los tipos de VPH.

Khan (29) observa que la progresión a CIN 3 en un periodo 10 años en las mujeres con infección inicial por VPH 16, 18 u otro tipo VPH de alto riesgo fue de 17, 13 y 3% respectivamente, como vemos en la Fig. 11.

Kjaer (31) por otra parte, observa una progresión a CIN 3 en un periodo de 12 años del 25, 19 y 6 % para las mujeres con infección inicial por el VPH 16, 18 y por el grupo de tipos no 16-18-31-33 respectivamente. Pero si la infección persiste en una segunda determinación, el riesgo de progresión a CIN 3 se eleva al 47, 27 y 3% para los tipos 16, 18 y los tipos no 16-18-31 y 33, respectivamente (ver Fig. 12).

De Sanjosé observa los tipos 16 y 18 en el 71% de los carcinomas.

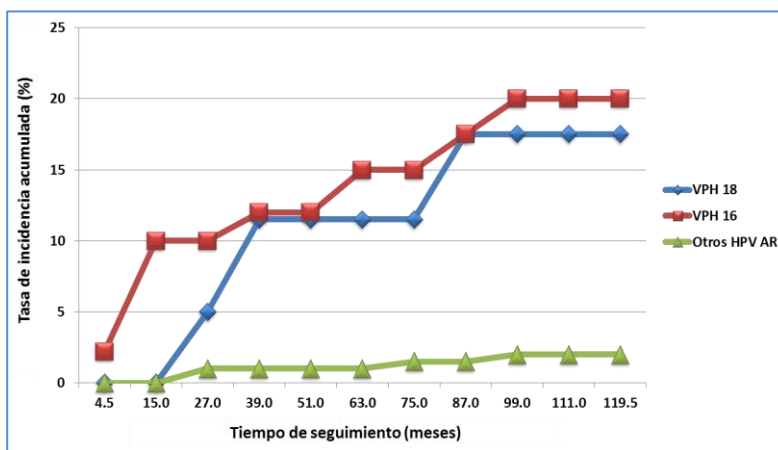


Fig. 11 Incidencia de CIN 3 en 10.000 pacientes según tipo de infección VPH inicial. Modificado de Khan MJ (29)

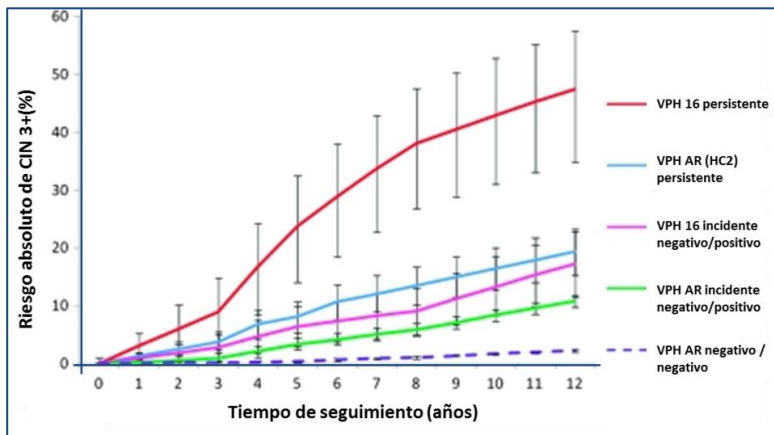


Fig. 12 Riesgo de CIN 3+ en pacientes con citología basal normal, según el estado de infección VPH, modificado de Kjaer (31)

En carcinomas de otras localizaciones como la vulva, ano, vagina y orofaringe la proporción de los tipos 16 y 18 es aún mayor. Estos carcinomas y sus lesiones precursoras son mucho menos frecuentes y menor es el conocimiento de la historia natural de la infección por el VPH en estas localizaciones.

Desde los inicios de la pandemia de VIH, se detectó una asociación entre el VIH y determinados tipos de cáncer, como el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el cáncer de cérvix en la mujer. En 1993 los 3 cánceres son clasificados como criterio de enfermedad de SIDA (33). A través de registros poblacionales se ha observado una incidencia de CC en la población infectada por el VIH de 2-22 veces mayor que en la población general (34). En Cataluña los registros de cáncer de Gerona y Tarragona ponen de manifiesto un incremento de CC en las mujeres VIH + respecto a las mujeres VIH seronegativas (negativas) de 42 veces y de 24 veces para el CIN 3 (35). Los autores lo atribuyen a la baja prevalencia del CC en la población general, al elevado porcentaje de consumidoras de drogas parenterales en las mujeres VIH+ y al pobre acceso de esta población al cribado oportunista del CC.

En las mujeres VIH+, la prevalencia y persistencia de la infección por el VPH es mayor, y también mayor la prevalencia de lesiones precursoras (16). Un meta-análisis (36) describe una prevalencia de VPH del 36% en mujeres con citología normal. Los tipos más frecuentes fueron el 16, 58, 18, 52, 31 y 33. El tipo 16 es menos frecuente

proporcionalmente en las citologías normales (36), pero en los cánceres la distribución de los tipos fue similar a las mujeres VIH negativas. En nuestra serie de 121 pacientes consecutivas VIH + observamos una tasa de infección por el VPH del 41% en el total del grupo, y de un 26% en los casos con citología normal (Centeno C et al 1996, datos no publicados).

Este aumento se atribuye a una mayor susceptibilidad a la infección y a una disminución de la capacidad para aclarar la infección asociada a la alteración de la inmunidad celular (37). Existiría una sinergia entre ambos virus en la mucosa del tracto genital inferior.

La introducción del tratamiento antiretroviral altamente activo (TARGA) y la mejora de la inmunidad de los pacientes VIH no se han traducido en una disminución significativa de los cánceres asociados a VPH. Como consecuencia del aumento de la supervivencia de los pacientes, el cáncer anal es el que más ha aumentado en los varones MSM con SIDA, probablemente debido a la falta de programa de cribado para este cáncer.

Del conocimiento de la historia natural de la infección por el VPH quedan todavía lagunas como la posibilidad de la existencia de una forma latente, no detectable con los métodos actuales. Su reactivación en condiciones de inmunosupresión como la edad avanzada u otras causas podría explicar el aumento de la prevalencia de la infección que se detecta con la edad en algunos países. Las pacientes inmunodeprimidas por el VIH y el trasplante de células hematopoyéticas son una oportunidad para el estudio de las reactivaciones (nueva determinación positiva tras la regresión espontánea de una infección VPH específica) no asociadas a una actividad sexual reciente.

Finalmente, otra laguna en el conocimiento de la historia natural del VPH es la capacidad de protección de los anticuerpos séricos específicos aparecidos tras una infección por el VPH. Tras una infección natural por VPH aparecen anticuerpos en sangre únicamente en la mitad de los casos y su aparición no se relaciona con su regresión. Viscidi (38) en 2004, observó que la presencia de AC para determinado tipo de VPH no se asoció a una disminución de la incidencia de infección por el mismo tipo, y concluye que no son protectores. Los ensayos clínicos de la vacuna frente al VPH han

aportado luz a este tema: La presencia de AC frente a determinado tipo de VPH no protegería totalmente de nuevas infecciones, pero sí se ha observado que a mayor cantidad de AC menor riesgo de nuevas infecciones por el mismo tipo (39), indicando que probablemente generan cierto grado de protección.

#### **I.4 Infección VPH de la vulva**

Poco se conoce de la historia natural de la infección VPH de la vulva. La baja prevalencia del cáncer de vulva y sus lesiones precursoras ha suscitado menos interés por la infección en esta localización. Las series publicadas son escasas y en algunos casos las muestras examinadas no han sido exclusivamente de la vulva, sino que incluían también vagina y/o área perianal.

A pesar de ello, los escasos datos dejan entrever que la incidencia y prevalencia de infección VPH en la vulva/vagina es similar a la del cérvix (40)(41), al menos en cuanto a los tipos VPH de alto riesgo. Parece ser que los tipos VPH de bajo riesgo oncogénico tendrían mayor tropismo por el epitelio escamoso de la vulva y vagina (42).

Es de interés el estudio de la infección vulvar por el VPH de un grupo de mujeres aborígenes del Norte de Australia (43), que presentan una prevalencia inesperadamente elevada del carcinoma de vulva y de su lesión precursora VIN. La incidencia del carcinoma de vulva en esta región es 50 veces mayor que la de la población total australiana y la del VIN es cinco veces mayor. En cambio, la prevalencia de la infección cervical por el VPH fue similar en ambas poblaciones y la infección vulvar en la población aborígen fue tan solo 1.5 veces superior (ver Fig. 13). Los autores concluyen que la causa de esta diferencia habría que buscarla en otros cofactores como el tabaco y factores genéticos.

Esta discrepancia en la prevalencia de infección por el VPH en diferentes lugares del área genital ha sido descrita por otros autores como Brown. Otros en cambio como Cañadas(44), obtienen una prevalencia de VPH vulvar paralela a la del cérvix.

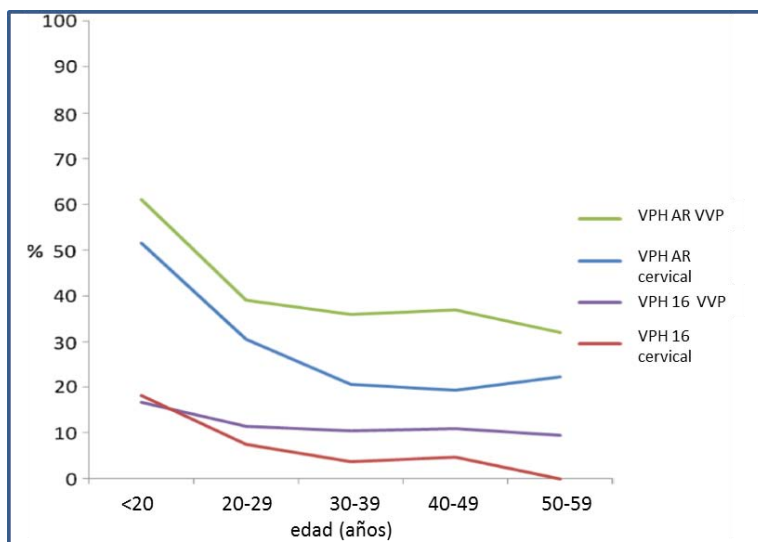


Fig. 13 Prevalencia de VPH de Alto riesgo y de VPH 16 en vulva(VVP) y cérvix (43).

## I.5 VIN. Características epidemiológicas, clínicas e historia natural.

### I.5 a. Definición y Clasificación.

El término neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) recomendado por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva (ISSVD), surgió en 1986 para referirse a la enfermedad precursora del carcinoma escamoso de la vulva. El VIN sustituye a términos confusos utilizados en el pasado como la eritroplasia de Queyrat, carcinoma in situ simplex y enfermedad de Bowen.

La VIN se clasificó inicialmente en VIN tipo 1, 2 y 3 por analogía con el CIN, según las anomalías citológicas y arquitecturales se limiten al tercio inferior, a dos tercios inferiores o afecten a más de dos tercios del grosor del epitelio.

En 2004 (45), con el avance en la conocimiento de la enfermedad, la ISSVD modifica la nomenclatura. La VIN 1 deja de considerarse lesión precursora porque no tiene potencial oncogénico. Por otro lado, las lesiones afectan a la mayor parte del grosor del epitelio, y son raras las que sólo afectan a dos tercios del epitelio (antiguo VIN 2).

Además la VIN presenta una considerable heterogeneidad morfológica, acorde con su diferente etiología.

Por todo ello, la ISSVD (45) (46) recomienda una clasificación *histológica*, y distingue dos categorías de lesiones precursoras, reunidas bajo el término VIN:

1. *VIN común o clásica* asociada a la infección por el VPH.
2. *VIN diferenciada*, no asociada a infección VPH, pero sí a enfermedades inflamatorias crónicas de la vulva como el liquen escleroso o simple.
3. *VIN no clasificable*, no presenta características de ninguna de las dos anteriores.

En el año 2012, el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia unifican la terminología (47) para todas las lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior asociadas a la infección por el VPH. Se diferencian 2 tipos de lesión, la de bajo grado, o infección productiva de escaso potencial oncogénico y la de alto grado, reconocida como la lesión precursora con riesgo de progresión. Después, entre paréntesis, se especifica el origen histológico de la lesión. Esta nueva terminología se denomina LAST, acrónimo de "*Lower Anogenital Squamous Terminology*".

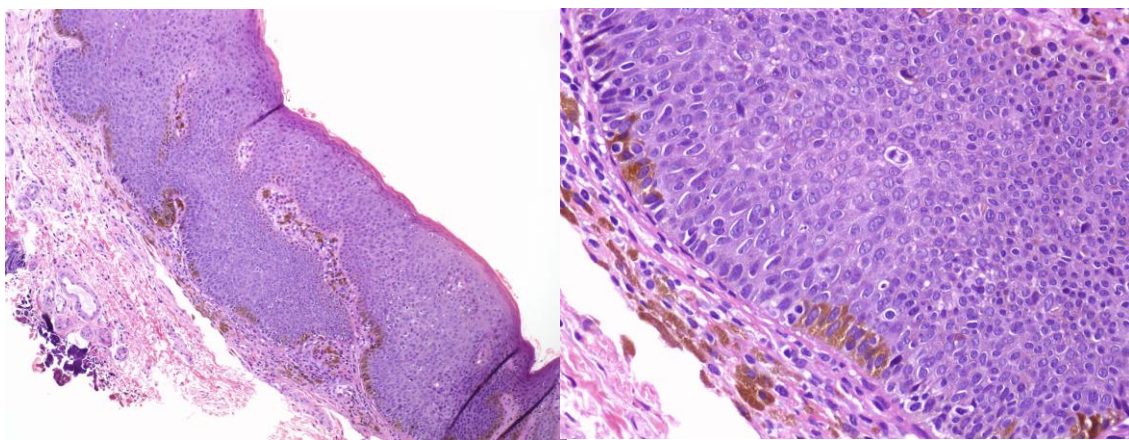
En 2015 la ISSVD (48) adapta su terminología a LAST con alguna modificación. Así, las lesiones precursoras vulvares ahora se clasifican en:

1. LSIL (vulvar, condiloma, efecto VPH): no es VIN, no tiene potencial oncogénico.
2. HSIL (vulvar, VIN tipo común).
3. VIN tipo diferenciado.



*VIN común condilomatosa (Warty)*

*VIN común basaloide*



*Fig. 14 VIN común condilomatosa, VIN basaloide e imágenes histológicas de VIN tipo común. Cortesía A. García.*

El *VIN tipo común* es el más frecuente y constituye aproximadamente el 90% de los casos. Histológicamente se caracteriza por una clara desorganización de la arquitectura de todo el grosor del epitelio, una relación núcleo-citoplasma elevada, atipia nuclear prominente, y la presencia de mitosis atípicas, ver Fig. 14. Mediante pruebas de histoquímica, la tinción para p16 es positiva y la p53, negativa.

En la clasificación de 2004, se subdividía a su vez (46), en la forma o patrón *condilomatosa*, Fig. 14, la forma *basaloide* y el patrón *mixto*. La forma condilomatosa, se caracteriza por la multifocalidad, con múltiples lesiones pigmentadas, por afectar a mujeres más jóvenes, presentar un menor potencial oncogénico y un cierto potencial de regresión espontánea. La forma basaloide, se caracteriza por presentarse como una lesión única de color blanco o grisáceo, afectar a mujeres de mediana edad y tener un

potencial oncogénico algo mayor, sin apenas capacidad de regresión espontánea. En la práctica, ambas formas coinciden en la misma paciente, y se catalogan como mixtas, haciendo que esta clasificación finalmente haya caído en desuso.

El *VIN tipo diferenciado*, Fig. 15, también llamado *simplex* es mucho menos frecuente. Representa sólo el 2-10% de las biopsias de VIN. Su diagnóstico es difícil y puede pasar desapercibido porque el aspecto de los queratinocitos neoplásicos es altamente diferenciado y carece de una clara desorganización arquitectónica. Prueba de ello es la gran variabilidad interobservador en el diagnóstico de este tipo de VIN (49). Las anomalías celulares con eosinofilia del citoplasma y alteraciones de la cromatina y mitosis atípicas quedan confinadas a la capa basal y parabasal, mientras que las capas superiores presentan una correcta diferenciación, sin signos o con signos mínimos de atipia. Destacan las crestas interepiteliales alargadas, tal como podemos ver en la Fig. 15. Puede confundirse con la hiperplasia escamosa o dermatitis. Se acompaña de liquen escleroso (LS) e hiperplasia escamosa en el 80% de casos (50). Afecta a mujeres de edad avanzada y se trata de la forma precursora del carcinoma vulvar diferenciado (51). Las pruebas de histoquímica son diferentes de la VIN común: la p16 es negativa, mientras que la p53 positiva en el 85-90% de los casos.



*VIN diferenciada o simple. (DOIA, Atlas Dermatología)*



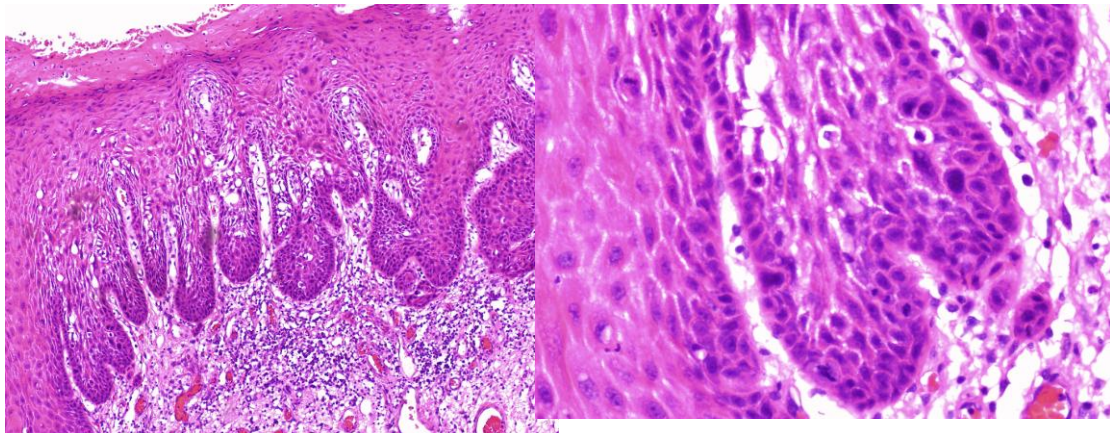


Fig. 15 Imagen clínica e histológica de VIN tipo diferenciado. (Cortesía A.García)

Ambos tipos de VIN son etiológicamente diferentes y se comportan de forma distinta respecto al potencial invasor. La primera posee un potencial oncogénico menor y cuando progresa lo hace a un carcinoma tipo basaloide o condilomatoso (tipo *Warty*). La VIN diferenciada, en cambio, siendo muy poco frecuente (52) cuando se diagnostica la mayor parte de las veces se encuentra en los márgenes de un carcinoma de tipo diferenciado. Hasta ahora la relación VIN tipo diferenciado con el carcinoma era meramente circunstancial, pero recientemente se ha podido comprobar el antecedente de VIN diferenciado no diagnosticado en biopsias previas a carcinoma(53).

En la tabla siguiente (Tabla II) vemos resumidas las características de ambos tipos de VIN.

	VIN común	VIN diferenciada
Frecuencia relativa	90%	10%
Edad	<50	>50
VPH	90%	10%
Otras SIL	si	no
Condilomas	si	no
Tabaco	si	no
Otras dermatias	no	si
Riesgo de progresión	10%	40%
Tipo de Carcinoma	Basaloide	Diferenciado

Tabla II. Características diferenciales de los dos tipos de VIN.

## **I.5.b Epidemiología.**

La prevalencia del carcinoma de la vulva y de su correspondiente precursor es mucho menor que la del cáncer cervical y CIN. El cáncer de la vulva es la 4ª tumoración en frecuencia de los genitales por detrás del cérvix, endometrio y ovario y se ha mantenido estable en tasas de alrededor del 1/100.000 mujeres. La prevalencia de VIN también es baja, con tasas similares, y en series históricas, incluso menores que la del cáncer de vulva.

En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de la neoplasia vulvar intraepitelial junto al resto de las neoplasias del tracto genital inferior. Este aumento no se ha traducido en un aumento paralelo de la incidencia del carcinoma de vulva, que ha permanecido relativamente estable. Algunos autores observan un aumento de la incidencia del carcinoma en el rango de edad por debajo de los 50 años (54), pero otros, no (55).

En Estados Unidos, el VIN y el cáncer vulvar invasor aumentan a razón de 2.4% anual, principalmente en mujeres jóvenes (56). El VIN que actualmente representa ya el 57% de las neoplasias vulvares (57), ha pasado a ser más frecuente que el carcinoma invasor. Judson(57) describe cómo la incidencia de VIN en Estados Unidos durante el periodo 1973-2000 ha aumentado de 0,56 a 2,56 casos por 100.000, es decir se ha multiplicado por 4, como podemos ver en la Fig. 16. Para Sturgeon(58), la incidencia de VIN se duplicó en doce años (1975-1987), especialmente en mujeres jóvenes.

Datos similares aparecen en el Registro del Cáncer de Noruega(59), donde la incidencia del VIN se ha multiplicado por 3 en los últimos 40 años. Este ascenso continúa en la última década (1992-2005) en el registro holandés(55).

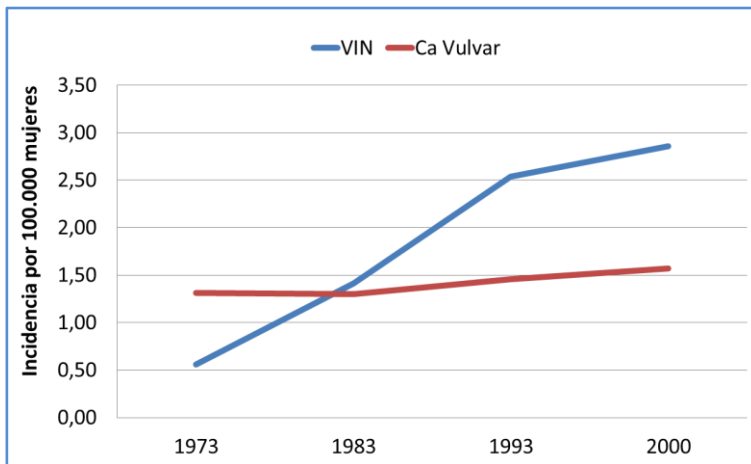


Fig. 16 Incidencia de VIN y cáncer de vulva en USA en los años 1973-2000 (57).

La razón de este aumento hay que buscarla en el mayor diagnóstico precoz y/o un aumento real de la incidencia de la enfermedad, secundario a cambios en la conducta sexual que comportan una mayor exposición a la infección por el virus VPH.

En Estados Unidos(57), la incidencia de VIN en relación a la edad ha cambiado en las últimas décadas. En los años 70 se caracterizaba por un aumento gradual hasta la 7ª década de la vida. En los 80, pasó a tener una distribución bimodal con un pico entre los 40-49 años y un segundo a los 70-79 años. Y en los 90, destaca un sólo pico a los 40-49 años que disminuye gradualmente hasta el final de la vida. Esta evolución es consecuencia del aumento de VIN principalmente en el grupo de edad de los 40-49 años. (Ver Fig. 17).

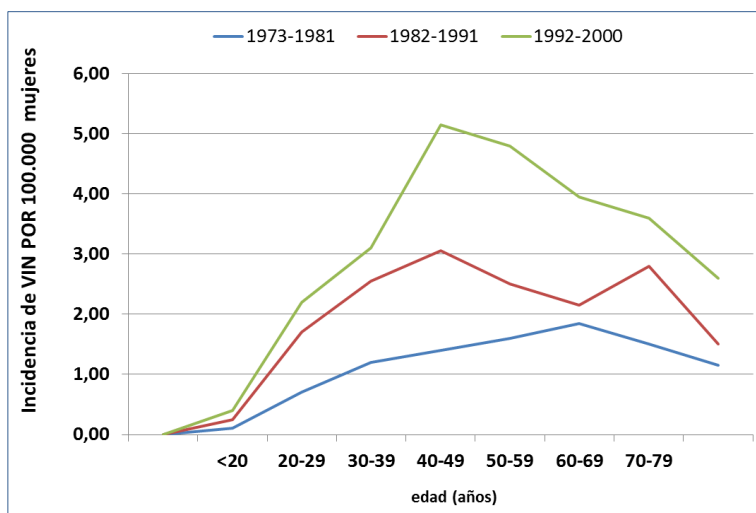


Fig. 17 Incidencia de carcinoma in situ de vulva por edad y año de diagnóstico. Modificado de Judson (57).

En cambio en este mismo periodo (1973-2000), la incidencia de cáncer invasor de vulva aumentó discretamente un 20% (57) como podemos ver en la Fig. 16 y Fig. 18.

La distribución por edad del cáncer invasor difiere de la del VIN. El cáncer aumenta después de los 50 años, sin presentar un pico de incidencia, como vemos en la Fig. 18.

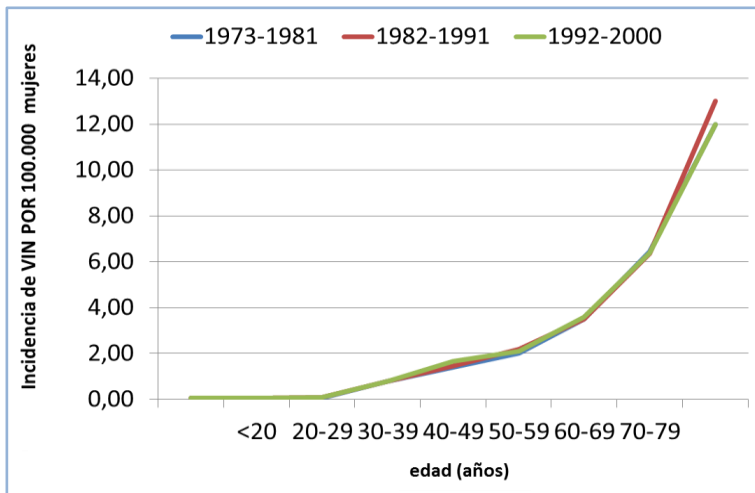


Fig. 18 Incidencia de cáncer de vulva según edad a través de 30 años. Modificado de Judson(57).

Al aumento de la incidencia de VIN podría seguirle un aumento del cáncer de vulva en los próximos años, pero la falta de conocimiento de la historia natural del VIN y de la repercusión del aumento de su diagnóstico y su tratamiento, impiden realizar una predicción sin riesgo de equivocarnos.

La asociación de cáncer de vulva y el VPH está bien establecida. Pero a diferencia del cáncer de cérvix, sólo el 25-40% (60)(61) de los cánceres vulvares están relacionados con el VPH.

De Sanjosé (61) y De Vuyst (60) observan infección por VPH en el 90% del VIN tipo común. La prevalencia global de VPH en el total de cánceres invasores de vulva varía del 25% (61) al 40% (60), pero por tipos histológicos la prevalencia es del 70% en los basaloides y del 11% en los diferenciados. El tipo VPH 16 fue el más frecuente (>75%) (61)(62), y con mayor predominio que en el cérvix, seguido de los tipos 33, 18 y 45 que fueron mucho menos frecuentes.

Van de Nieuwenhof (51), de 130 carcinomas de vulva, observa VIN común en el 20%, todos ellos positivos para la p16, y todos excepto 1 con VPH de alto riesgo. Interpreta que en los carcinomas con VIN común asociada, el VPH tiene un papel etiológico. El 80% restante de carcinomas se asociaron a VIN diferenciado. De éstos, el 10% presentaron infección por VPH pero ninguno fue positivo para p16. En estos casos el VPH fue un mero espectador y no el agente causal. La supervivencia global a los 5 años fue del 77%. Pero los carcinomas asociados a VIN común tienen mejor pronóstico con una supervivencia del 100%, frente al 70% de los asociados a VIN diferenciado.

Los datos existentes apuntan a que la relación del VIN-cáncer vulvar con el tabaco, es más intensa que con el cáncer de cérvix. El estudio de la ICCEC (12) observa una asociación entre el tabaco y el CC con un  $RR = 1.60$  (95% IC: 1.48–1.73), frente a una asociación entre el tabaco y el VIN y el CV con unas  $OR = 6.4$  (95% IC = 4.4–9.3) y  $3.0$  (95% IC = 1.7–5.3) respectivamente (63). Goffin(62) observa una asociación entre el tabaco y el VIN 3 con una  $OR$  de  $8.3$  (95% IC= 2.0–33.7). Khan(64), a su vez, observa que las mujeres fumadoras con VIN tienen un riesgo 30 veces superior de recurrencia.

Otro factor de riesgo asociado a la lesión de la vulva es la inmunosupresión crónica, cuya forma más frecuente es la infección por el VIH. A mediados de los años 90, Abercrombie (65) publica los primeros datos de una prevalencia de VIN muy superior en las pacientes VIH+. Estos datos se consolidan con otros autores (66)(67) y el meta-análisis de Frisch en el año 2000 (68). La aparición de una lesión VIN en las mujeres VIH+ depende del nivel de CD4 y del uso de antiretrovirales desde el inicio de la enfermedad (66) como se observa en la Fig. 19. Estos datos son diferentes del cáncer de cérvix, donde no existe una clara relación con la inmunosupresión. El tabaco en cambio no resultó ser un factor de riesgo para la aparición de VIN en las mujeres VIH+.

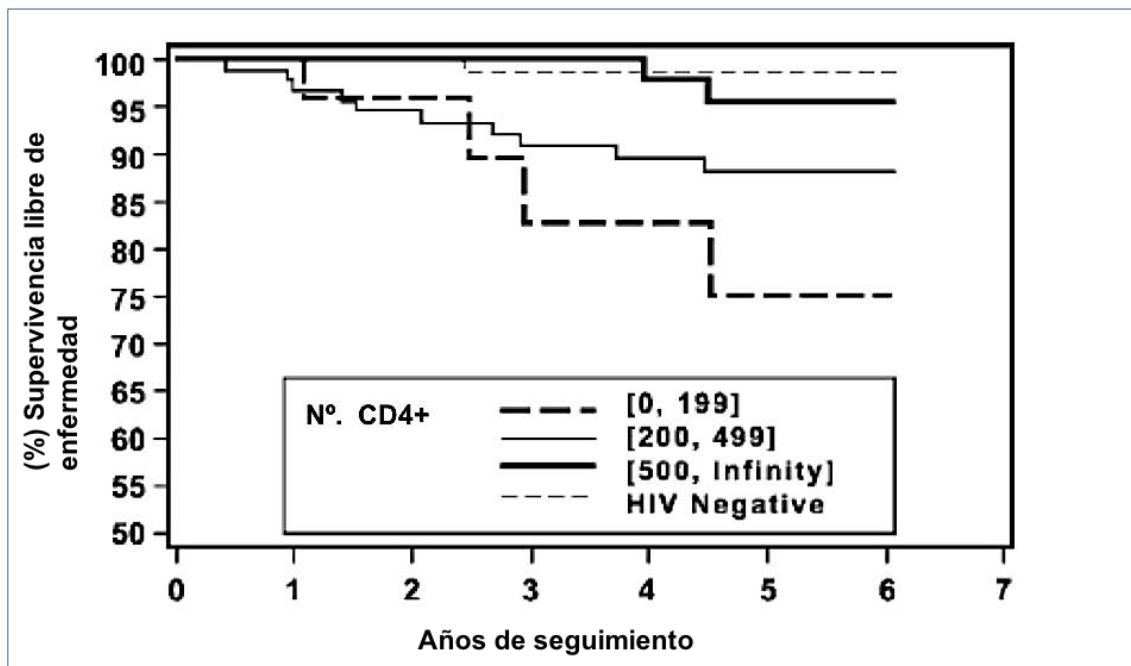


Fig. 19 Curva de Kaplan-Meier aparición de VIN, VaIN y Perianal en mujeres infectadas por VIH según número de CD4, comparado con mujeres VIH negativas. Modificado de Jamieson 2006 (66).

Con la mejora de la supervivencia de las personas infectadas por el VIH ha aumentado el número de lesiones preinvasoras y cáncer de la vulva para los que son más importantes la duración de la infección VIH (14) que el grado de la inmunosupresión inicial.

La inmunosupresión iatrogénica en los pacientes trasplantados también se asocia a un mayor riesgo de lesiones asociadas a VPH. El meta-análisis de Grulich(67), describe una relación poco intensa con el cáncer de cérvix, pero muy intensa con el de vulva, con una SIR de 22.76 (15.8-32.7). De nuevo, la inmunosupresión aparece como un cofactor relevante para el carcinoma de vulva.

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria caracterizada por una anomalía genética relacionada con la reparación del ADN. Se caracteriza por una elevada probabilidad de padecer ciertos tipos de cáncer como los tumores escamosos de cabeza y cuello y el cáncer de vulva (69). Aunque no se ha confirmado esta asociación epidemiológica (70) parece que las vías moleculares dañadas en la AF

permitirían la amplificación de las proteínas E7, que participan en el control del ciclo celular (71).

### **I.5.c Historia natural de la VIN.**

Es diferente para los 2 tipos:

#### *HSIL (VIN tipo común):*

Las dos formas clínicas de VIN tipo común, condilomatosa y basaloide tienen cierto potencial de malignización, y también cierto potencial de regresión, mayor para la forma condilomatosa.

En la serie más amplia de VIN (72) de 405 casos, Jones observa una tasa de regresión espontánea del 11%. La edad media de las pacientes con regresión fue de 24 años, y ésta tuvo lugar en un plazo medio de 9,5 meses. Se trataba de lesiones pequeñas, multifocales, pigmentadas y de localización preferentemente perineal, es decir, el patrón condilomatoso del VIN tipo común.

La posibilidad de regresión espontánea de la VIN tipo común da pie a su observación sin tratamiento, pero debe realizarse bajo un control minucioso, por el pequeño riesgo de progresión.

Entre las 63 pacientes de la serie que no fueron tratadas, el 16% progresaron a cáncer en un tiempo medio de 4 años (1.1-7.3años). La edad media de estas pacientes fue de 55 años. El porcentaje de progresión a carcinoma de las pacientes tratadas fue de 3,8 %. Al 2% se le considera fallo de tratamiento con un tiempo medio de progresión de 2 años, y el 1.8 % restante carcinomas “de novo” con un intervalo medio de aparición de 13 años.

En la revisión de la literatura de Van Seters (73) con 3.322 casos de VIN, se describe una tasa de progresión del 9% para la VIN no tratada y del 3,3 % después de tratamiento. El tiempo medio de progresión a carcinoma fue de 4,5 años. Apareció regresión espontánea en el 1.2% de casos, la mitad de ellos en mujeres embarazadas.

Van de Nieuwenhof (55) describe una progresión media para la VIN común del 5.6%, y destaca que ésta aumenta de forma significativa con la edad, a la vez que disminuye el tiempo medio de progresión, como se ve en la Fig. 20.

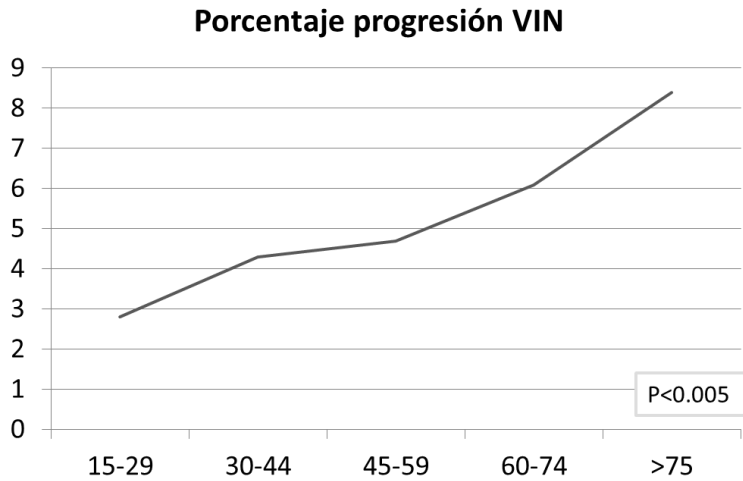


Fig. 20 Porcentaje de progresión de VIN a Carcinoma según la edad. Modificado de Van de Nieuwenhof (55).

#### *VIN tipo DIFERENCIADO*

Es la lesión precursora del carcinoma escamoso diferenciado de la vulva. El liquen escleroso (LE) es la dermatosis que se asocia con más frecuencia a la VIN diferenciada y al carcinoma diferenciado de vulva. Pero si se revisa (74) el diagnóstico previo de liquen en los casos que posteriormente han progresado a carcinoma, un 42% de los casos son reclasificados como VIN tipo diferenciado. Los casos de LE que progresan a carcinoma presentan mayor paraqueratosis, disqueratosis, hiperplasia y atipias en las células basales. El hallazgo de estas características en un liquen escleroso, obligará a la paciente a seguir un control riguroso por su mayor riesgo de progresión.

Aunque algunos autores consideran el LE como una condición premaligna, su riesgo de transformación maligna una vez tratado no es superior al 2-5%, y el riesgo de aparición de una VIN diferenciada en un liquen, de un 9% (75).

El porcentaje de VIN tipo diferenciado en los márgenes de un cáncer invasor es del 20% y el de liquen escleroso del 33%.



No existe regresión espontánea de la VIN diferenciada. Van de Nieuwenhof(76), observa un riesgo de progresión del 36%, 5-6 veces más que la VIN común y con un intervalo significativamente menor. La VIN diferenciada, cuando se diagnostica, la mayoría de casos acompaña ya a una lesión invasora o aparece en el seguimiento de la misma. Sólo el 26% de casos se diagnostican antes de su progresión(77). Esto obliga a la exéresis quirúrgica completa de la lesión y un seguimiento posterior estricto.

En la serie de 12 casos de VIN diferenciada de Yang y Hart (50), la edad media de las pacientes fue de 66 años. En la piel adyacente había hiperplasia de células escamosas en 10 casos y liquen escleroso en 4. El 85% eran p53 positivas. Durante el seguimiento 4 casos (33%) progresaron a carcinoma, todos ellos de la variedad queratinizada. Los autores concluyen que la VIN diferenciada está fuertemente asociada al carcinoma escamoso de la vulva y puede ser considerada su precursor.

#### **I.5.d Clínica**

El VIN se acompaña de sintomatología en el 50% de los casos en forma de prurito, irritación y sensación de hinchazón o tumor vulvar. Los síntomas se confunden con candidiasis o condilomatosis. El 50% restante sólo se detectan durante la exploración clínica. De ahí la importancia de la exploración de la vulva, sobre todo en pacientes con factores de riesgo.

Las lesiones pueden localizarse tanto en el área pilosa como en la mucosa, y preferentemente en la mitad posterior de la vulva.

Pueden ser únicas o múltiples, y adoptan un aspecto totalmente polimorfo. Su color puede ser blanco, rojo o marrón. Las lesiones blancas son debidas a hiperqueratosis, las rojas a un aumento de la vascularización, secundaria a una respuesta inflamatoria o a angiogénesis. La superficie puede ser lisa, papilar o rugosa.

Las lesiones multifocales son más frecuentes en mujeres jóvenes, observándose en el 60% de las pacientes de 20 a 34 años, frente a sólo el 10% en las de más de 50 años.

Se sitúan en periné y zona perianal en el 51% de casos. Se observó VPH mayoritariamente del tipo 16 en más del 90% de casos.

Cuando la lesión está asociada a una dermatosis, la clínica estará solapada a la misma. Si se trata de liquen escleroso, predominará la sintomatología de prurito y la localización será predominantemente paracliteroidea, en forma de placas hiperqueratósicas que pueden acompañarse de fisuras, áreas ulceradas y signos de liquenificación. En la literatura, se describe la localización preferentemente cliteroidea de los cánceres asociados a liquen (41%).

### **I.5.e Diagnóstico**

No existe estrategia de cribado para la prevención del cáncer de vulva a través del diagnóstico del HSIL (VIN tipo común) y VIN tipo diferenciado.

El diagnóstico se basa en la simple exploración, acompañada o no de colposcopia y de la biopsia dirigida. La colposcopia permite la detección de lesiones multifocales pequeñas, la delimitación geográfica de las lesiones, la visualización de patrones vasculares y otros signos de invasión precoz. También ayuda a dirigir las biopsias. Otras veces puede dar lugar a confusión, al hacer visibles infecciones subclínicas por el VPH sin valor clínico o infecciones por otros gérmenes como la candidiasis vulvar. El azul de toluidina permite detectar el VIN pero presenta numerosos falsos positivos, motivo por el cual ya no se utiliza en la práctica clínica.

La biopsia de vulva está indicada (78) ante una lesión cuya impresión clínica no nos permita un diagnóstico definitivo, si tras un diagnóstico clínico no responde al tratamiento de la forma esperada, cuando no podemos descartar malignidad, si tiene un patrón vascular atípico o se trata de una lesión previamente estable que cambia bruscamente su aspecto morfológico.

También debe hacerse una biopsia en caso de sospecha de condilomas en las mujeres menopáusicas, y en mujeres de todas las edades con diagnóstico clínico de condilomas que no responden al tratamiento tópico.

Los signos sospechosos de invasión son (79):

- Lesiones exofíticas, nodulares, extensas
- Induración de la base
- Ulceración
- Áreas engrosadas, hiperqueratósicas
- Vascularización atípica
- Crecimiento rápido del tamaño de la lesión.

La biopsia se realiza con punch de Keyes, bajo anestesia local.

La citología tiene una sensibilidad muy baja, y no se recomienda como herramienta de diagnóstico de rutina ante la sospecha de un VIN.

Las lesiones extensas requieren múltiples biopsias para descartar la invasión precoz del estroma. Es importante la realización de fotografías o diagramas precisos para el seguimiento de los casos extensos, recurrentes o difíciles. El carcinoma oculto, es decir el hallazgo de invasión del estroma en la pieza de exéresis de una lesión previa de VIN aparece hasta en el 18-22% de los casos según las series.

En más del 50% de los casos, el VIN, se asocia a lesiones VPH en otras localizaciones del tracto genital inferior, principalmente la neoplasia intraepitelial cervical. El estudio cervical y vaginal mediante citología y colposcopia es por tanto obligatorio.

## **I.6 MANEJO DEL VIN**

Actualmente no existe un tratamiento ideal del VIN, y la conducta terapéutica sigue siendo motivo de discusión.

Las opciones terapéuticas oscilan desde tratamientos tan radicales como la vulvectomy superficial, hasta la simple observación.

Los objetivos del tratamiento del VIN son tres:

1. El control de la sintomatología.
2. La prevención secundaria del cáncer vulvar.
3. La preservación de la anatomía y función sexual de la vulva.

El tratamiento de la lesión precursora de la vulva tiene una dificultad añadida debido a su escasa prevalencia. Son muy escasos los ensayos clínicos controlados y estudios con un número de casos que permita obtener resultados con una potencia suficiente. La serie de VIN publicada más numerosa es de 405 casos (72) y se ha recogido en un periodo de 20 años.

## **I.6.a Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico ha evolucionado hacia técnicas cada vez más conservadoras porque la tasa de recurrencias es elevada independientemente del tratamiento aplicado y porque se presenta en mujeres cada vez más jóvenes, en las que una cirugía extensa podría causar problemas sexuales y psicológicos.

La tasa de recurrencias varía del 3 al 88% de los casos, siendo la media del 30%.

Así, la vulvectomy cutánea, ampliamente aceptada para el tratamiento del VIN en los años 70, ha sido reemplazada por la escisión local amplia y la vaporización láser. Ambas técnicas obtienen resultados satisfactorios sin diferencias, si se dan las circunstancias adecuadas (80).

### ▪ *Exéresis local amplia*

Se considera el tratamiento de elección, ya que permite descartar la presencia de una invasión oculta, y el estudio de los márgenes de la pieza. La presencia de un carcinoma

oculto ocurre entre el 2 y el 22% de los casos, con una media del 10%, datos nada despreciables, y mayores que en el caso del cérvix, donde el diagnóstico de carcinoma aparece en un 4% de los HSIL.

El estado de los márgenes de la pieza de exéresis del VIN está aceptado como factor asociado a la recurrencia de la lesión por la mayoría de autores. Se aconseja la exéresis con margen de 0,5 a 1 cm más allá de la lesión visible, evitando dañar el clítoris, uretra, ano u otras estructura críticas.

- *La vulvectomía cutánea*

La “*Skinning vulvectomy*” consiste en la exéresis de gran parte de la superficie de la vulva con una profundidad de 2-3mm. El objetivo es tratar las lesiones con margen suficiente y evitar la aparición de nuevas lesiones, pero a cambio se requieren técnicas de reconstrucción o injertos para conseguir el cierre de la herida. En una serie de 21 vulvectomías (81), los autores no observaron ningún caso de invasión y sólo 3 casos multicéntricos, por lo que finalmente desaconsejan la vulvectomía en favor de las técnicas ablativas.

Puede ser útil para el tratamiento de lesiones múltiples, extensas y confluentes que pueden aparecer en pacientes inmunodeprimidas.

Es importante la profundidad de la exéresis (82). La profundidad de la VIN es mayor en áreas pilosas que en las no pilosas. En las áreas no pilosas el 99.5% de los casos no superan 1,03 mm de profundidad y en las áreas pilosas el 99.5% de los casos no superan 2,03 mm de profundidad. Estos hallazgos sugieren que la extirpación de la VIN a una profundidad de 1,0 mm en la piel sin vello y de 2,0 mm en la piel con vello, es apropiada.

## **I.6.b Vaporización láser**

- *Vaporización con láser CO2*

El tratamiento del VIN es más difícil en la mujer joven, por la extensión y multifocalidad de las lesiones y su localización de preferencia en el área perineal. A veces se requieren exéresis muy extensas, con la necesidad de plastias y/o injertos para conseguir la aproximación de los bordes de la herida. En estos casos, los resultados estéticos y funcionales no siempre serán aceptables. En cambio el riesgo de carcinoma oculto en la mujer joven es muy bajo.

Esto ha alentado el desarrollo de técnicas destructivas como el láser, que ha ido ganando popularidad aún en ausencia de ensayos clínicos controlados que confirmen resultados similares a la exéresis en la prevención del cáncer de vulva.

Los buenos resultados cosméticos, siempre que no se supere un milímetro de profundidad, la preservación de la anatomía de la vulva y la mayor capacidad para individualizar y adaptar el tratamiento a las lesiones está en la base de la aceptación del láser de para el tratamiento del VIN.

Su utilización bajo control colposcópico permite una destrucción precisa y controlada de las zonas afectadas. El tratamiento es ambulatorio, el riesgo de complicaciones mínimo y permite realizar más de un tratamiento si es necesario.

Pero no está exento de riesgos: La falta de estudio histológico obliga a descartar una lesión invasora mediante la exploración y colposcopia previas. Para minimizar el riesgo de obviar un cáncer se requieren especialistas expertos en el manejo de VIN, de la colposcopia y del láser.

Las complicaciones se relacionan con la extensión del área tratada y la profundidad de destrucción. Puede aparecer dolor intenso en el postoperatorio, retraso en la cicatrización, alopecia y pérdida de pigmentación, alteración de la anatomía, orificios en los labios, sinequias, vulvodinia, dispareunia y obstrucción de los orificios de las glándulas de Bartholino. Todo ello se evita si la profundidad de la destrucción no supera el milímetro, y en manos expertas.

- *Técnica combinada (vaporización láser y escisión local).*

En un 15-20% de los casos, la VIN afecta simultáneamente áreas pilosas y no pilosas. En estas situaciones es posible la combinación de ambos métodos. Esta opción

posibilita la obtención de tejido para el estudio histológico, obtiene mejores resultados cosméticos y es una alternativa a técnicas más radicales como la vulvectomía superficial.

- *Exéresis con láser.*

La cirugía con láser de la vulva se popularizó en los años 70, gracias al escaso daño térmico que produce en el tejido tratado. Pero existen muy pocos estudios publicados acerca de la exéresis con láser (83). Es más dificultosa y requiere de mayor experiencia, pero permite el estudio histológico de la pieza extirpada añadido al buen resultado cosmético y funcional. La técnica se basa en la visualización colposcópica de los planos quirúrgicos del estroma durante el proceso como describe Reid(84).

### **I.6.c Tratamiento médico**

- *Imiquimod.*

Se trata de un inmunomodulador indicado para el tratamiento de los condilomas externos. Se utiliza también fuera de ficha técnica para el tratamiento de VIN, para el que existen series publicadas de hasta 50 casos, y dos ensayos clínicos randomizados (85)(86). En una revisión (87) de los estudios publicados, se obtienen respuestas completas o parciales en un porcentaje elevado de casos (80%), con buena tolerancia al tratamiento y recurrencias similares a la exéresis quirúrgica. A falta de mejor evidencia científica, el tratamiento con imiquimod puede ser una alternativa al tratamiento de la VIN común en mujeres jóvenes, en las que la evolución a carcinoma es muy poco frecuente. No existen ensayos clínicos que comparen imiquimod con la cirugía en el tratamiento de VIN.

- *Tratamiento médico con Cidofovir tópico*

Cidofovir es un análogo del nucleótido citidina con potente acción antiviral *in vivo* e *in vitro* frente a varios virus ADN, y también frente al VPH. Está indicado para el tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes con SIDA. No se conoce con certeza el mecanismo de acción frente al VPH. “In vitro” disminuye la expresión de

E6 y E7 y aumenta la cantidad de las proteínas Rb y p53, reguladoras del ciclo celular. Tras ser utilizado con éxito en el tratamiento de condilomas en pacientes VIH positivos(88), se propuso su uso para el tratamiento del VIN y el CIN (89). Se han publicado una serie de 12 pacientes VIH negativas con VIN (90) y otra serie de 33 pacientes VIH positivos con lesiones perianales y VIN (91). La tasa de respuestas completas fue del 33% y 15% respectivamente. Un ensayo clínico (92) en fase II de 180 pacientes observó una respuesta completa del 45% tanto con cidofovir como con imiquimod, y ésta se mantuvo 12 meses después en el 80% de casos. Faltan resultados a más largo plazo para mejorar la calidad de la evidencia.

- *La fototerapia dinámica*

Consiste en la sensibilización selectiva de la lesión mediante la aplicación de una molécula fotosensibilizante (sin actividad propia), y tras un plazo de tiempo se expone la zona a una luz de longitud de onda específica que produce la destrucción del tejido donde se halla la molécula. Su utilización en VIN se describe desde 1993. Se realiza mediante la aplicación de un parche adhesivo de ácido 5-aminolevulínico (ALA), precursor de la protoporfirina IX (fotosensibilizador). Hasta la fecha, ha sido utilizada en el tratamiento de la VIN en series cortas (93)(94), en la que se obtienen remisiones del 30-70% de casos y unas tasas de recurrencias similares al láser y exéresis local. Las ventajas de la fototerapia son la preservación de la anatomía y la baja tasa de complicaciones, aunque existen reacciones locales más o menos importantes. Se requieren estudios controlados comparativos para poder introducir su uso en la clínica.

#### **I.6.d. Observación sin tratamiento**

En el complejo manejo del VIN también existe lugar para la observación sin tratamiento. La recomendación inicial es el tratamiento de todos los casos, pero excepcionalmente se puede optar por hacer un seguimiento. Existe muy poca evidencia sobre la regresión espontánea de la lesión vulvar. De un modo similar a la HSIL (cervical), las pacientes más jóvenes tendrían mayor posibilidad de regresión, a la



vez que menor de progresión. Así la mujer joven, con lesiones tipo condilomatoso sería la de mayor capacidad de regresión. También la joven que se encuentra en una situación de inmunodepresión transitoria a corto plazo, una vez revertida, su lesión podría regresar espontáneamente o responder mejor a una terapia tópica. El embarazo, habitualmente en edades jóvenes, es otra de las posibles indicaciones, especialmente si las lesiones son múltiples o no susceptibles de exéresis con anestesia local. Durante el embarazo los tratamientos tópicos no están indicados.

### **I.6.e. Elección del Tratamiento**

El tratamiento está dirigido a la eliminación de todas las lesiones y se debe individualizar, con el objetivo de preservar la anatomía normal y la función sexual en función de:

- La lesión: (Topografía) Localización, extensión, focalidad y tipo histológico.
- De la paciente: Edad, estado inmunológico, gestación, y posibilidad de seguimiento.
- Experiencia del cirujano.

En la revisión de 2016 de Cochrane Database sobre las Intervenciones médicas y quirúrgicas para el tratamiento VIN común (95), se analizan los resultados de 6 ensayos clínicos y 4 cohortes sin randomizar. Ninguna de ellas compara tratamiento médico y quirúrgico entre sí, aunque existe un ensayo clínico en marcha que compara Imiquimod con cirugía que podrá aportar datos en el futuro.

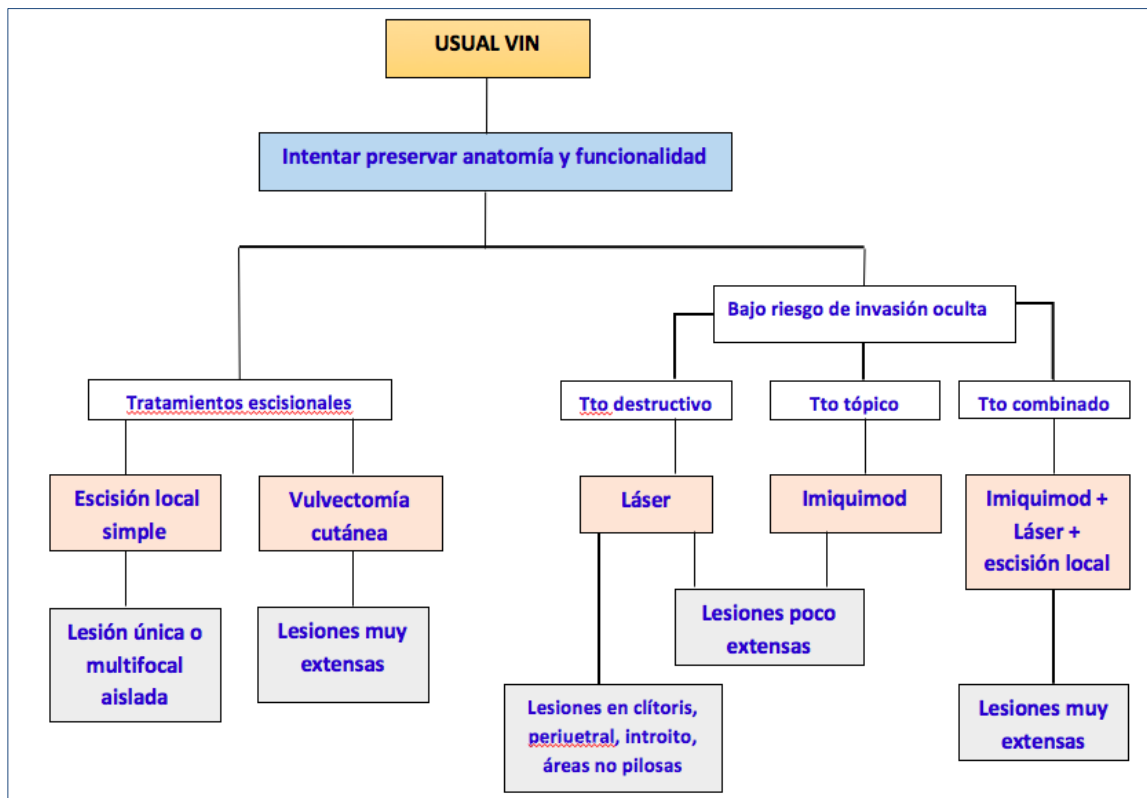
Dicha revisión concluye que el tratamiento con Imiquimod supera al placebo con una evidencia de buena calidad, pero sólo existe evidencia de moderada calidad de que esta mejora sea sostenida en el tiempo. La tasa de curación con cidofovir es similar a Imiquimod en un solo ensayo clínico de 180 pacientes (92) , (evidencia de moderada calidad). La información en pacientes inmunocomprometidos es muy escasa, y no existen datos sobre otros tratamientos médicos. En cuanto a la cirugía un único estudio no randomizado aporta evidencia de moderada calidad, de que la vaporización

láser sería igual de efectiva que la exéresis local amplia en cuanto a la supervivencia sin enfermedad.

Existen unas recomendaciones generales para el tratamiento del VIN (78):

- Se recomienda el tratamiento de todas las mujeres con HSIL (vulvar VIN tipo común) y VIN tipo diferenciado. Ante la posibilidad de invasión oculta, el tratamiento debe ser la exéresis local amplia si sospechamos un cáncer, aunque la biopsia sea HSIL.
- Si no sospechamos invasión, el HSIL (VIN tipo común) puede tratarse mediante exéresis, laser e imiquimod (fuera de ficha técnica).
- Las pacientes tratadas de un VIN, estarán en riesgo de recurrencia y progresión durante toda la vida.
- Una vez tratada la lesión VIN y que no hayan aparecido nuevas lesiones a los 6 y 12 meses, la mujer deberá seguir a partir de entonces, una inspección visual anual.

La Guía de la AEPPC 2015 VIN(96) propone el siguiente algoritmo para la VIN común, Fig. 21.



## **I.7 RECURRENCIAS VIN Y CARCINOMA OCULTO.**

Si el tratamiento del VIN puede llegar a ser un reto importante cuando se trata de lesiones múltiples y extensas, existe otra dificultad añadida: la frecuencia de la aparición de recurrencias. Éstas pueden aparecer en el mismo lugar, o en nuevas localizaciones. En la vulva no podemos controlar la infección VPH como en el cérvix, y la extensión de la superficie de la vulva permite que siempre exista tejido susceptible de ser nuevamente modificado.

El porcentaje de recurrencias es elevado independientemente del tratamiento efectuado. Las series de pacientes tratadas son pequeñas para obtener diferencias significativas entre los diferentes tipos de tratamiento, y el meta-análisis de van Seters tampoco observa diferencias. Fehr (97), en su serie de 411 casos de VIN-AIN obtiene menos recurrencias con la vaporización láser.

Un factor asociado a la recurrencia de la lesión es el estado de los márgenes de la pieza extirpada. Varios autores como Jones (72), Van Seters (73), Modesitt (98) describen un mayor porcentaje de recurrencias cuando éstos son positivos, en torno al 50%, que cuando los márgenes están libres de lesión, con un 15 %.

La mayoría de recurrencias aparecen en nuevas localizaciones. Es decir, son nuevas lesiones que aparecen en una zona donde persiste el factor oncogénico (Persistencia del campo oncogénico) (72).

En la serie de Jones, tras un seguimiento de 14 años, el 50% de los casos habían recibido un segundo tratamiento, la mayoría de ellos en los 5 primeros años. (Fig. 22).

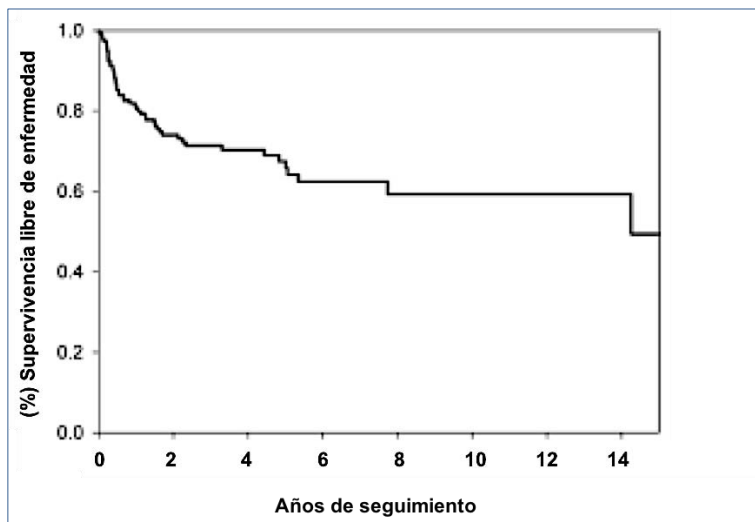


Fig. 22. Supervivencia libre de segundo tratamiento (Recidiva) en función del tiempo en años desde el tratamiento inicial. (Jones, 2005)

La multifocalidad de la lesión, también favoreció la aparición de recurrencias, según describe Rodolakis (99).

Khan (64) observa que las mujeres que continúan fumando después del tratamiento tienen un riesgo 30 veces superior de recidiva. Walbillich(100) también asocia el hábito de fumar con un riesgo dos veces mayor de presentar una recidiva de la enfermedad.

Se denomina *cáncer oculto* el que se descubre en el estudio histológico de la pieza extirpada con finalidad terapéutica de forma similar al tratamiento del HSIL (cervical), en el que un 2-5 % de los casos el estudio histológico final de la pieza de conización revela un carcinoma microinvasor o invasor.

El porcentaje de carcinoma oculto para el VIN, es del 3 - 22% de VIN III, según las series. Llama la atención la dispersión de este dato. El límite superior (22%) corresponde a la serie de Modesitt (98) en la que se describen 16 casos, de los que 10 eran microinvasores. Van Seters (73) sugiere que este elevado porcentaje de casos de microinvasión podría ser un sobre diagnóstico. Dada la forma papilar de la unión dermo-epidérmica, sería posible confundir las papilas con focos de microinvasión.

La revisión de 3.322 casos de VIN recoge únicamente 3,2 % de casos de carcinoma oculto (incluyendo los casos de microinvasión).

Polterauer (101) encuentra un 10% de carcinomas ocultos en 186 casos de VIN 2-3. Observa también exéresis incompleta de la lesión (márgenes positivos) en más del 50% de casos, asociada de forma independiente a la multifocalidad de la lesión.

## I.8 VIN y VIH

Las pacientes inmunodeprimidas, tienen mayor riesgo de VIN y carcinoma invasor de vulva. Los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tienen 4 veces más riesgo de ser infectados por el VPH.

Es bien conocida la elevada prevalencia tanto de las lesiones intraepiteliales de vulva, vagina y ano así como de los condilomas vulvares en la paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (102). El riesgo de padecer VIN en la mujer infectada por VIH varía de 0,5 a 37% según las series(102). Esto refuerza la recomendación de la realización de un test VIH a todas las pacientes diagnosticadas de VIN, especialmente cuando se trata de lesiones extensas.

Los pacientes infectados por el VIH presentan un riesgo significativamente aumentado de padecer todos los carcinomas in situ asociados a VPH y también los correspondientes cánceres invasores aunque el riesgo es menor para los invasores.

Chiasson(103) en 1997 describe una prevalencia de lesiones vulvares del 6% en mujeres VIH positivas frente a un 1% en las VIH negativas con factores de riesgo para presentar dichas lesiones. En todos los casos se trataba de condilomas, a excepción de 2 casos de VIN entre las mujeres VIH positivas. Conley (104) en 2002, encuentra una incidencia de VIN y condilomas 16 veces mayor en el grupo de mujeres VIH +, frente a las negativas. Los factores de riesgo asociados a la aparición de VIN fueron la infección por el VIH, la infección cervical por el VPH al inicio del estudio, el tabaco y la adicción a drogas por vía parenteral. Ferenczy (105) en 2003 describe el riesgo elevado que presentan estas pacientes a desarrollar un cáncer en el área anogenital externa. Las recurrencias son muy elevadas, del 50-80% de casos, y dependen del recuento de

CD4+. Quedaba por determinar el efecto del TARGA sobre el tratamiento y progresión de la enfermedad.

Posteriormente, Jamieson (66) en 2006 obtiene los mismos datos de incidencia que Conley y Massad (106) en 2011, observa una incidencia de 0.42 y 0.07 casos por 100 mujeres.año de VIN respectivamente (aproximadamente 6 veces mayor). Se diagnosticaron 55 y 3 casos de VIN 2 respectivamente y 2 casos entre las VIH positivas progresaron a carcinoma de vulva estadio en IB. La aparición de VIN se asoció a un umbral de CD4+ por debajo de 500.

Desde la publicación de las primeras series de VIN en mujeres VIH positivas, se detecta una tasa de recidivas tres veces más frecuente que en la paciente inmunocompetente (107).

Existen muy pocas series de pacientes con VIN infectadas por VIH para la evaluación de las diferentes modalidades de tratamiento. Massad (106), trata 38 pacientes VIH +, mediante ablación, exéresis y tratamiento tópico o combinación de 2 métodos pero considera que no puede evaluar los resultados al no tener confirmación histológica de la curación de la lesión. Las series más amplias de VIN con 405 (72) casos y 303 (100) sólo incluyen 5 y 9 casos de mujeres infectadas por VIH. En 2013 se evalúa el tratamiento con Cidofovir en 20 varones y 9 mujeres todos VIH positivos en los que obtiene un 51% de respuesta parcial (>50%) o completa (91).

Se necesitarían estudios a gran escala, multicéntricos, de la historia natural de la HSIL (VIN tipo común) en mujeres VIH-positivas con los sujetos control adecuados para determinar tasas precisas de fracaso del tratamiento y de progresión y relacionarlos con el posible efecto beneficioso del TARGA (105).

## **I.9 HSIL (Anal, AIN).**

El cáncer anal es una enfermedad poco frecuente en la población general, con una incidencia aproximada de 1.0 por 100.000, pero está aumentando en ambos sexos (108). En determinados grupos de riesgo es mucho mayor, como los hombres que

tienen sexo con hombres (MSM) e infectados por VIH, en los que la incidencia alcanza los 131 casos por 100.000 (109), y en las mujeres con historia de cáncer cervical y vulvar e inmunodeprimidas (110). De este último grupo, aunque se acepta como grupo de riesgo no se conoce su incidencia con exactitud.

Los factores de riesgo reconocidos para el cáncer anal coinciden con los del VIN tipo común, como tener múltiples parejas sexuales, el tabaco, la inmunodepresión, la infección por el VIH, y la historia de neoplasia genital asociada a VPH. A ellos hay que añadir el practicar sexo anal receptivo.

El cáncer anal está asociado a la infección por VPH en más del 80% de casos, mayoritariamente por los tipos VPH 16 y 18 y al igual que en el resto del tracto genital inferior, se han descrito en el ano lesiones precursoras HSIL (Anal, AIN).

La prevalencia de las lesiones precursoras del ano es muy elevada en varones MSM. En mujeres VIH+, el antecedente de lesión cervical LSIL + y la infección anal por VPH 16 son factores de riesgo de padecer HSIL anal (111). El antecedente de VIN también sobresale como factor de riesgo para la lesión anal (112). Es lógica esta relación ya que el área perianal en la mujer forma parte con la vulva.

Actualmente existe evidencia de la progresión de HSIL (anal, AIN) a carcinoma anal en varones MSM y VIH +, con una tasa del 1.5 a 2% en un periodo de seguimiento de 3 a 5 años, según los autores (113)(114). Sin embargo, no existe evidencia de que el diagnóstico y tratamiento de la lesión precursora HSIL (anal) disminuya la incidencia del cáncer anal en este grupo de riesgo.

Las recomendaciones para el diagnóstico precoz del cáncer de ano son el tacto anal y preguntar por síntomas de cáncer anal (dolor y sangrado) en pacientes VIH + y pacientes con VIN y/o CIN o cáncer cervical y vulvar. Se puede considerar la práctica de citología anal siempre que se pueda ofrecer la anoscopia de alta resolución (HRA) y el tratamiento de la HSIL (anal) (115).

## **I.10 Prevención de la lesión intraepitelial de la vulva y cáncer de vulva.**

Siendo el 90% de los casos de VIN del tipo común y 90% (61) los casos en los que se detecta infección por VPH de alto riesgo oncogénico, una gran parte de la HSIL vulvar podría evitarse mediante la vacuna del VPH.

La vacuna tetravalente, en los ensayos clínicos, demostró en la población por protocolo una eficacia del 100% para la VIN y VAIN de alto grado asociados a los tipos de la vacuna, y del 50% de VIN y VAIN independientemente del tipo de VPH (116). Hay que señalar que el porcentaje de VIN asociados a la infección por los tipos 16 y 18 es del 75-80% (61).

Con la vacuna frente al VPH es posible prevenir la gran mayoría de la VIN tipo común. Se trata de un pequeño beneficio añadido a la prevención del cáncer cervical y CIN, porque tanto la lesión precursora como el cáncer de la vulva son poco prevalentes. Pero la dificultad de su tratamiento por lo frecuente de las recurrencias, el daño sobre la anatomía de la vulva y la función sexual le hacen ganar importancia.

En caso de confirmarse la eficacia a largo plazo de la vacuna sobre la prevención del cáncer asociado al VPH, se podrían prevenir los casos de cáncer de vulva del tipo basaloide, que no superan el 30%, si bien son los que afectan a mujeres más jóvenes. El cáncer de vulva originado por la otra vía de la oncogénesis, el carcinoma escamoso tipo diferenciado, no podrá beneficiarse de la vacuna VPH.





## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



## II HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con la experiencia en el manejo de la lesión intraepitelial de la vulva observamos que el VIN presenta muchas recidivas y a pesar de su baja prevalencia y la del cáncer de vulva, la paciente tratada de un VIN tendrá siempre un riesgo elevado de recidiva y cierto riesgo de progresión.

Por su baja prevalencia no se conoce con detalle la historia natural del VIN, su riesgo de progresión y la eficacia de los diferentes métodos de tratamiento, de los que podemos decir que en conjunto ninguno es óptimo dada la frecuencia de las recurrencias aun con los márgenes libres de lesión.

Las pacientes seropositivas para el VIH, constituyen un grupo de riesgo para todos los cánceres asociados a VPH y sus lesiones precursoras, y sin embargo existen pocos datos en la literatura sobre ellas. Su riesgo para el desarrollo de lesiones vulvares por VPH es elevado, por la elevada prevalencia de la infección VPH y por la disminución de su inmunidad.

Con la aparición de la pandemia del VIH la comunidad científica inicialmente mostró su preocupación por un aumento de la frecuencia del cáncer de cérvix en estas pacientes, pero a medida que su supervivencia aumenta, otros cánceres asociados al VPH han empezado a cobrar importancia.

En el momento actual en el que asistimos a un aumento de toda la patología asociada al VPH, y en el que la infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica de larga evolución, es importante conocer los factores asociados a la aparición de VIN, los riesgos de recidiva y progresión a carcinoma vulvar tanto en la mujer sana como en la mujer VIH positiva.

La hipótesis de trabajo consiste en que la infección por el VIH influiría en la historia natural del VIN de forma que aumenta el riesgo de progresión a carcinoma. También influiría en la respuesta al tratamiento del VIN, favoreciendo la aparición de recurrencias de la enfermedad.



### **III OBJETIVOS**



### III OBJETIVOS

#### OBJETIVO PRINCIPAL (End point):

Calcular las tasas de progresión de VIN a carcinoma vulvar y de recidiva de VIN en la paciente sana y en la paciente infectada por VIH y su relación con:

1. La edad
2. Infección por el VIH
3. Tabaquismo
4. Presencia de liquen escleroso
5. Enfermedad multicéntrica
6. Enfermedad multifocal
7. Tipo histológico
8. Tipo de tratamiento
9. Estado de los márgenes

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Observar la tendencia de distribución de los casos de VIN en el tiempo en los 15 años del estudio.
2. Calcular el riesgo de carcinoma oculto tras el diagnóstico de VIN.
3. Estudiar si las siguientes variables son factores de riesgo para la presencia de carcinoma oculto:
  - a. Edad
  - b. Infección por el VIH
  - c. Presencia de Liquen escleroso
  - d. Tipo histológico de VIN
  - e. Tabaquismo
  - f. Presencia de CIN y/o VAIN (Enfermedad multicéntrica)



4. Estudiar los factores epidemiológicos asociados a VIN: edad, presencia de condilomas, liquen escleroso, tabaco.
5. Estudiar la asociación de VIN con lesiones intraepiteliales en otra localización del tracto genital inferior, CIN y VAIN en ambos grupos.
6. Estudiar las características clínicas del VIN en ambos grupos de pacientes.
7. Estudiar los tipos de tratamiento utilizados en ambos grupos y sus resultados.

## **IV PACIENTES Y MÉTODOS**



## **IV PACIENTES Y MÉTODOS**

### **IV.a. Diseño:**

Se trata de un estudio de cohortes observacional retrospectivo, en el que se recogen las características clínicas de los casos de VIN 2-3 según la clasificación de la ISSVD de 1986 y VIN de la clasificación de 2004 tratados en el ámbito hospitalario del Hospital Vall d'Hebron.

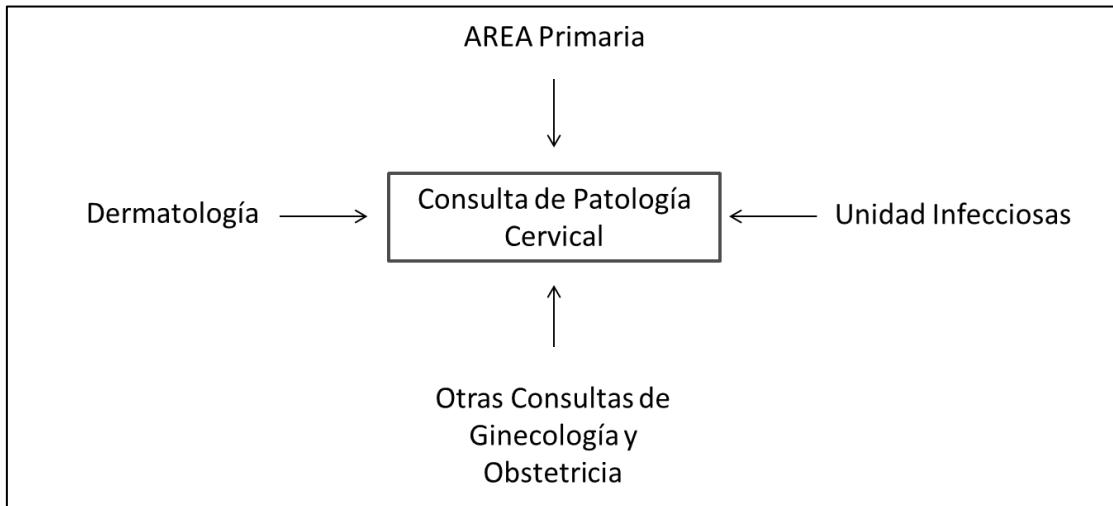
Nuestro hospital es centro de referencia en el tratamiento de pacientes infectados por VIH y del tratamiento de lesiones preinvasoras e invasoras de cáncer genital del área de Barcelona Nord, de 400.000 habitantes.

### **IV.b. Pacientes:**

Las pacientes acuden a la consulta de Patología Cervical remitidas desde (Ver Fig. 23) :

1. Las Áreas de Asistencia Primaria correspondientes a Barcelona Nord (Muntanya). Las pacientes con sospecha diagnóstica o con biopsia que confirma VIN son remitidas a Unidad de Patología Cervical.
2. El Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vall d'Hebron. Las mujeres seropositivas para el virus de la inmunodeficiencia humana son remitidas a la Unidad de Patología Cervical para la prevención de las neoplasias asociadas a la infección VPH: cérvix, vagina y vulva. Dentro del protocolo de manejo de la paciente VIH + se realiza una exploración vulvar en cada visita para descartar la presencia de VIN.
3. El Servicio de Dermatología del Hospital Vall d'Hebron. De forma muy ocasional nos remiten pacientes para su diagnóstico y/o tratamiento una vez diagnosticada.

4. Otras consultas del Servicio de Ginecología del Hospital, ante la sospecha clínica de lesión vulvar.



*Fig. 23 Diagrama de flujo de las pacientes: Procedencia de las pacientes que acuden a la Consulta de Patología Cervical*

#### Criterios de inclusión

- Lesión vulvar con diagnóstico histológico de VIN por pequeña biopsia

#### Criterios de exclusión

- VIN tipo 1 de la clasificación de la ISSVD 1986.
- Focos de microinvasión del estroma.
- Antecedente de carcinoma de vulva.

Periodo de Estudio: Se inicia la recogida de datos en el año 2000. Se recuperan datos de las pacientes que se controlan en la Unidad por haber presentado VIN con anterioridad. La fecha final de reclutamiento es noviembre 2011, de tal manera que todas las pacientes incluidas tuvieran 2 años de seguimiento.

Se recogen datos demográficos, factores de riesgo, datos de la infección por el VIH y las características clínicas de la lesión, el tratamiento, las recidivas y aparición de carcinoma invasor hasta noviembre de 2013.

#### **IV.c. Diagnóstico:**

El diagnóstico se realiza mediante la biopsia de la o las lesiones vulvares. En la primera década del estudio la VIN se clasifica según la Sociedad Internacional para el estudio de las Enfermedades Vulvares (International Society for the Study of Vulvar Diseases, ISSVD) en VIN 1-2-3. Inicialmente se recogen los 3 tipos de VIN, pero tras la nueva clasificación de las ISSVD de 2004, descartamos las VIN tipo 1 y restringimos el estudio a las VIN 2-3, ahora denominadas HSIL (Vulvar).

Consideramos VIN multifocal aquella en la que aparecen lesiones en varias localizaciones de la vulva. Denominamos enfermedad multicéntrica aquella en la que aparecen lesiones en más de un área del tracto genital inferior, cérvix, vagina y vulva.

Primera visita:

Se realiza exploración a simple vista y posteriormente vulvoscopia tras la aplicación de ácido acético al 5%. Anotación escrita de las características clínicas de las lesiones y representación gráfica de la o las mismas.

Si no disponemos de estudio histológico procedemos a la biopsia de cada una de las lesiones, siempre que no sean más numerosas de 2-3. En tal caso, elegiremos las lesiones de mayor tamaño, grosor, irregularidad de la superficie o más sospechosas de invasión. Tras infiltración con lidocaína al 2% se obtiene una muestra con punch de Keyes, u ocasionalmente con pinza de sacabocados. En caso necesario suturamos con punto de 2/0 de vycril® para la hemostasia.

Características sospechosas de invasión:

- Nodularidad

- Induración
- Ulceración
- Áreas engrosadas
- Vascularización atípica
- Crecimiento rápido del tamaño de la lesión

Posteriormente se continúa con la evaluación del resto del tracto genital inferior mediante:

- Citología cervical mediante extensión en porta-objetos.
- Test de ADN del VPH mediante Hybrid Capture® 2 (Digene Corporation, Gaithersburg, USA)) con sonda de tipos de VPH de bajo riesgo: 6, 11, 42, 43, 44 y una sonda de tipos de VPH de alto riesgo con 13 tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Se realizó a partir del año 2000.
- En los casos en los que la sonda de tipos de VPH de alto riesgo es positiva se utiliza la misma muestra para realizar un segundo test de genotipado.
  - Hasta 2005, se utiliza la técnica de amplificación ADN de reacción en cadena de proteínas (PCR), mediante la utilización de primers GP5+, GP6+.
  - Desde 2005 y hasta el final del estudio, mediante la técnica CLART® HPV2 (Genómica S.A.U. Madrid, España), que detecta 21 tipos de VPH de alto riesgo: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 70, 73, 82 y los tipos de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 71, 72, 81, 83, 84, 89.
- Colposcopia
- Biopsia de imágenes anormales en la colposcopia.

#### IV.d. Tratamiento:

Una vez confirmada la lesión histológica se indica tratamiento de la lesión de forma consensuada con la paciente mediante uno de los siguientes métodos.

1. Imiquimod, 3 aplicaciones a la semana, con las mismas recomendaciones que en la indicación de condilomas genitales. Se supervisa el tratamiento cada 5-6 semanas hasta la remisión de las lesiones y caso de intolerancia o no mejoría se indica otro tratamiento.
2. Exéresis local amplia de la lesión con márgenes entre 3 y 5 mm cuando sea posible por su localización.
3. Vaporización con láser de CO2 de las lesiones con una profundidad de 1 mm y con rayo de 3 mm diámetro, una potencia de aplicación de 15 watt/mm<sup>2</sup>.
4. Combinación de las 2 anteriores: Exéresis de lesión de área pilosa + láser de área no pilosa en caso de lesiones extensas.
5. Hemivulvectomía cutánea, anterior o posterior, izquierda, derecha, o vulvectomía completa según su extensión, cuando las lesiones son muy extensas y sospecha clínica o riesgo de invasión o histología de VIN tipo diferenciado.
6. Conducta expectante con seguimiento de la lesión cada 4 meses de forma excepcional (2 casos por embarazo).
7. Radioterapia, en un caso de lesión vulvar muy extensa superficialmente, y con lesión vaginal y carcinoma cervical concomitantes.

Los factores para la elección del tipo de tratamiento fueron:

Edad: A mayor edad de la paciente, mayor tendencia a tratamiento quirúrgico. En mujeres jóvenes, optamos por tratamiento médico o LASER antes que exéresis.



Tipo histológico: El tipo histológico VIN diferenciada se trata mediante exéresis para descartar la presencia de un carcinoma oculto. En cambio ante la HSIL (VIN tipo común) el riesgo de carcinoma es menor y nos da opción a utilizar un método destructivo.

Número de lesiones: Si se trata de una única lesión, mayor tendencia a la exéresis, y al contrario, cuantas más lesiones, mayor tendencia a opciones de tratamiento destructivo, médico o combinado.

Extensión de las lesiones: Si la la lesión es muy extensa, su exéresis completa con margen de 5 mm puede ser mutilante, o puede requerir plastias cutáneas, cuando afecta al área perineal o perianal. En tales casos, intentamos la reducción de la extensión con Imiquimod, y si no se obtiene la respuesta deseada, la combinación de exéresis de las áreas pilosas de mayor sospecha clínica junto con vaporización del resto es una opción aceptable.

Localización de las lesiones: Las lesiones situadas en el clítoris, uretra o ano difícilmente van a ser extirpables sin producir cierto grado de mutilación. En estas localizaciones intentamos evitar la exéresis. Lo mismo podemos decir de horquilla vulvar o periné cuando las lesiones son extensas.

Como norma general utilizamos las diferentes técnicas de esta manera:

El tratamiento médico con Imiquimod ante una VIN común, edad joven, cuando las lesiones sean extensas numerosas o situadas en localización difícil, con el objetivo de eliminarlas total o parcialmente y facilitar la exéresis y/o láser en un segundo tiempo.

La exéresis local amplia se indica siempre que no suponga una alteración importante de la anatomía de la vulva (por ejemplo en los labios mayores), y siempre que nos hallemos ante una VIN tipo diferenciado.

El tratamiento destructivo con láser, en pacientes diagnosticadas de HSIL (VIN tipo común), jóvenes, cuando las lesiones son muy numerosas, como la forma condilomatosa, cuando son extensas, en este último caso asociado a la exéresis, y en las lesiones situadas en clítoris.

Una vez realizado el tratamiento que llamaremos *tratamiento inicial*, se procede a la evaluación posterior, mediante los siguientes pasos:

- Se descarta la presencia de un carcinoma invasor en la pieza operatoria, es decir, de un cáncer oculto o de una enfermedad de Paget. Si ocurre, el caso habrá llegado al final del estudio.
- Se descarta la afectación de los márgenes de la pieza, cuando se ha realizado exéresis.
- Evaluación clínica del resultado, en busca de la persistencia y/o aparición de nuevas lesiones. Éste será el método de evaluación cuando se ha procedido a un tratamiento médico o destructivo.
  - Denominamos *lesión residual* la presencia de una lesión clínicamente visible durante el primer mes después de la aplicación del tratamiento inicial.
- Se valora la aplicación de un segundo tratamiento, igual o distinto al primero. Estará indicado un nuevo tratamiento, cuando exista una lesión residual tras el primer tratamiento o cuando los márgenes de la pieza están afectados por lesión. En este segundo caso, si no se detecta ninguna lesión residual a la exploración, se podrá optar por el seguimiento clínico-histológico. La elección dependerá de nuevo, de las características del VIN, como el número de lesiones y su localización, de la paciente y del médico. Si se trata de una única lesión será fácil realizar una pequeña resección en el mismo lugar, pero si han sido varias las lesiones extirpadas optaremos por la conducta conservadora.

#### **IV.e. Seguimiento:**

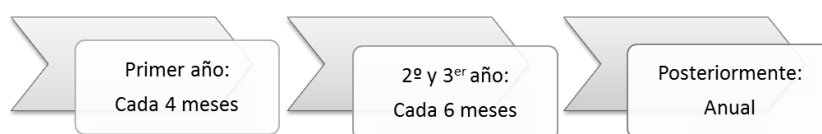
Una vez completado el tratamiento de la lesión desde el punto de vista histológico y/o clínico, se monitoriza a la paciente para detectar la aparición de recidivas y la progresión a carcinoma.

Consideramos *recidiva* la aparición de nuevas lesiones en la misma u otra localización, una vez completado el tratamiento inicial de la o las lesiones y descartada lesión residual.

Definimos *progresión* el diagnóstico de un carcinoma después de completado el tratamiento inicial. Se descarta en esta definición el cáncer oculto.

Durante el primer año posterior al tratamiento se sigue una cadencia de visitas cada 4 meses, y se continúa, si no ha aparecido ninguna recidiva, con una cadencia de 6 meses hasta los 3 a 5 años. Inicialmente fueron 5 años de seguimiento y desde 2010 (ver Fig. 24), disminuimos a 3 años, para continuar posteriormente el control en Asistencia Primaria.

Se indica a la paciente adelantar la visita si reaparece sintomatología o una nueva lesión en el intervalo de las visitas programadas.



*Fig. 24 Esquema del seguimiento de una paciente tratada de VIN desde 2010.*

Cuando aparece una nueva lesión se procede de la misma forma: indicamos un tratamiento y tras la evaluación posterior se reinicia de nuevo la pauta cada 4 meses seguida de cada 6, durante 2 años más.

#### Final del estudio:

- Después de 3 años sin lesiones.
- Cuando se diagnostica un carcinoma vulvar, ya sea en el tratamiento inicial (carcinoma oculto) o en el seguimiento posterior.
- Diagnóstico de Enfermedad de Paget

Al finalizar el estudio la paciente seropositiva para el VIH continúa el seguimiento en nuestra unidad con una frecuencia anual y la paciente seronegativa es dada de alta de la Unidad de Patología cervical y derivada a su centro de asistencia primaria.

En la Fig. 25 observamos un diagrama del manejo de las paciente con VIN:

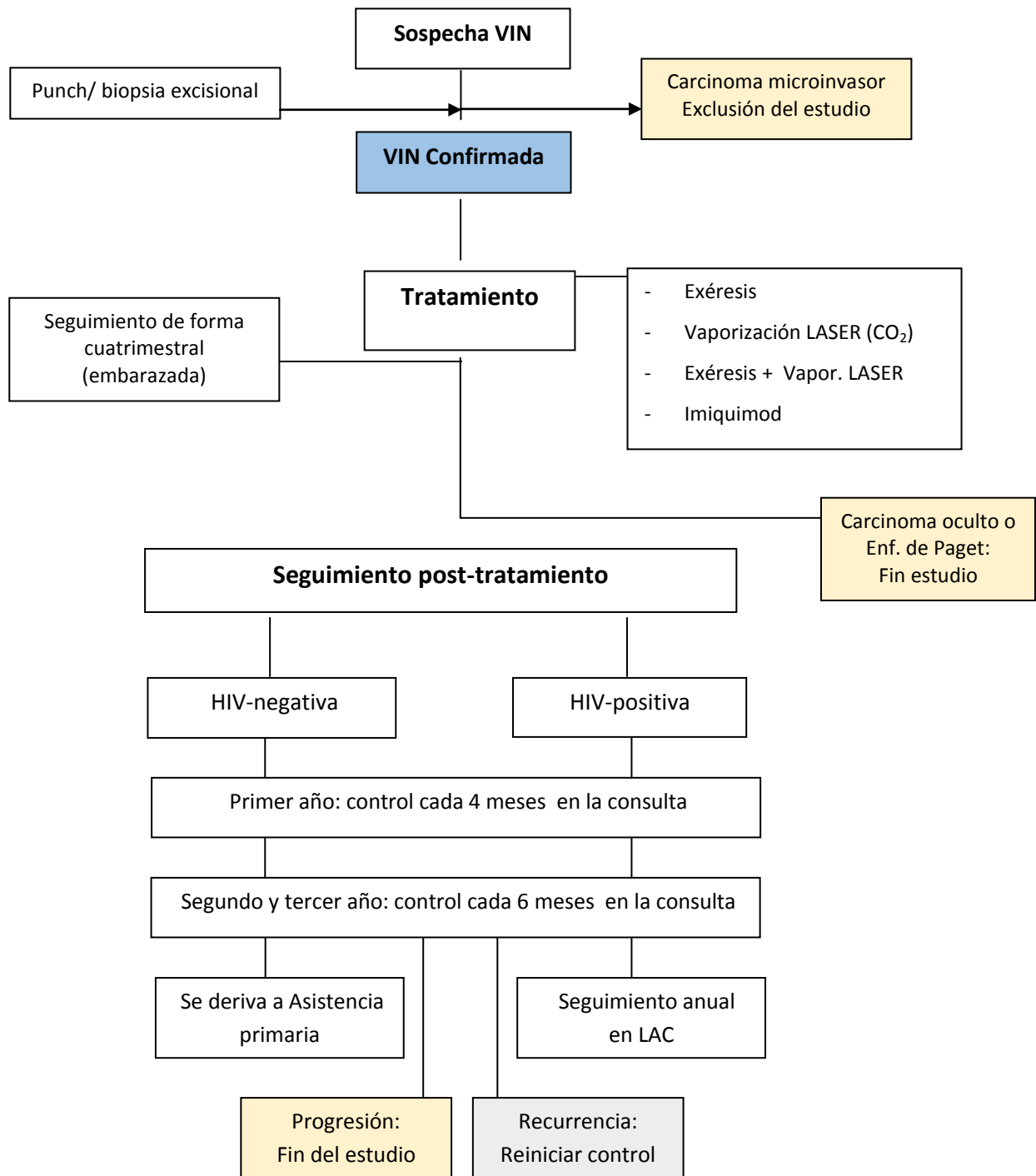


Fig. 25 Resumen del manejo de la paciente con sospecha clínica de VIN

#### IV.f. VARIABLES EN ESTUDIO:

##### 1. CLÍNICAS:

1.1. Edad

1.2. Hábito tabáquico

1.3. Infección por el VIH

1.3.1. Número de CD4+

1.3.2. Enfermedad SIDA

1.3.3. Tratamiento antiretroviral de alta actividad.

1.4. Presencia de inmunosupresión de otra etiología como tratamiento inmunosupresor por enfermedad autoinmune, por trasplante órgano sólido, trasplante células hematopoyéticas, inmunopatías congénitas y tratamiento quimioterapia por una neoplasia.

1.5. Presencia de liquen escleroso u otra dermatopatía asociada a CV (carcinoma vulvar).

1.6. Sintomatología asociada a VIN.

1.7. Antecedente de condilomas y lesiones en otras localizaciones del tracto genital inferior.

1.8. Infección cervical por el VPH.

1.9. Tipo de infección VPH.

##### 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS LESIONES VIN

2.1. Número de lesiones.

2.1.1. Única o múltiple

2.2. Color de la lesión: Blanco grisáceo, pigmentada o eritema.

2.3. Localización principal de la lesión o lesiones.

2.4. Características de superficie: Plana, rugosa, papilar, presencia de área ulcerada, área nodular.

2.5. Presencia de condilomas.

### 3. HISTOLÓGICAS

3.1. Tipo de VIN clasificación 1986(1, 2, 3).

3.2. Clasificación 2004: Común y diferenciada.

3.3. Estado de los márgenes en los casos de exéresis.

3.4. Presencia de invasión del estroma en la AP de la pieza tratamiento. (Cáncer oculto)

### 4. TRATAMIENTO

4.1. Método de tratamiento inicial.

4.2. Último método de tratamiento, cuando ha sido necesario aplicar más de un tratamiento para completarlo, antes de iniciar el seguimiento.

### 5. RECIDIVAS

5.1. Aparición de recidiva. Se define recidiva, la aparición de una nueva lesión una vez se ha completado el tratamiento inicial, ya sea en una o más acciones terapéuticas.

5.2. Intervalo de tiempo de la aparición de recidiva desde el tratamiento previo.

### 6. PROGRESIÓN

6.1. Progresión a carcinoma durante el seguimiento tras el tratamiento VIN.

6.2. Intervalo desde diagnóstico inicial hasta el diagnóstico de carcinoma.

## 7. FINAL

7.1. Se ha completado 2 o más años de seguimiento.

7.2. Se ha diagnosticado un carcinoma con la exéresis inicial (cáncer oculto) o durante el seguimiento (Progresión).

7.3. Se ha diagnosticado una enfermedad de Paget.

7.4. Tiempo total de seguimiento.

## 8. FECHAS

8.1. Fecha de primera visita

8.2. Fecha de biopsia

8.3. Fecha de tratamiento

8.4. Fecha de segundo tratamiento

8.5. Fecha de primera recidiva

8.6. Fecha de progresión

8.7. Fecha de último control

#### IV.g. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados descriptivos se presentan como media y desviación estándar para las variables continuas; en ocasiones también se incluye la mediana y los valores máximo y mínimo cuando se juzgan de interés. Las variables categóricas se expresan en frecuencias y porcentajes.

Las tasas de progresión y recidiva se presentan por 1000 mujeres-año de observación, con los intervalos de confianza al 95%.

Las comparaciones de las variables continuas entre dos grupos se realiza con la prueba *t* o con la prueba de Mann-Whitney, según la normalidad aproximada de la distribución de los datos. Para las comparaciones de las variables categóricas se utiliza la prueba exacta de Fisher.

Los análisis del tiempo hasta los eventos de interés (recidiva y progresión) se representan con el método de Kaplan-Meier, y las comparaciones se realizan con la prueba de log-rank.

Para el estudio de las variables asociadas a la recurrencia de la enfermedad y progresión a carcinoma vulvar se ha utilizado la regresión de riesgos proporcionales de Cox, que permite estimar la asociación como hazard ratio y comparar los análisis uni y multivariados.

El nivel de significación estadística para la interpretación de los datos se ha fijado al 5%. Los análisis se han llevado a cabo con el programa SAS versión 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).





## **V. RESULTADOS**



## V. RESULTADOS

Se visitaron 118 pacientes por sospecha de VIN en el periodo de 1994 a 2011.

La biopsia dirigida descartó a 11 pacientes, porque el resultado histológico informó de VIN 2-3 con focos de microinvasión del estroma. No entraron en el estudio por este motivo.

107 pacientes forman la muestra total del estudio, 37 VIH positivas y 70 VIH negativas. Podemos ver el esquema de los resultados en la Fig. 26.

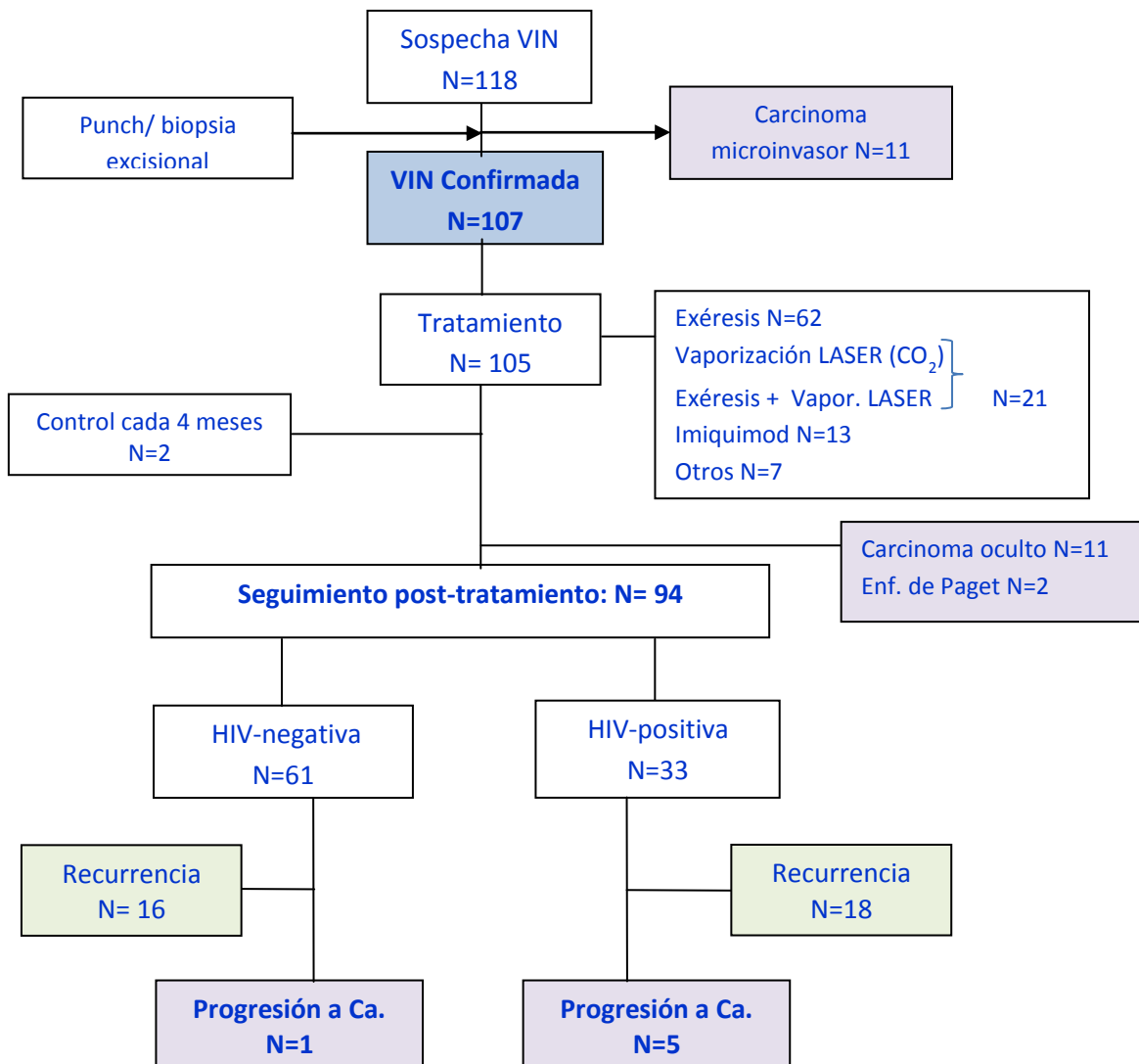


Fig. 26. Esquema de los resultados obtenidos

## OBJETIVO 1: Estudiar la distribución de los casos de VIN en el tiempo.

Durante el periodo de tiempo 1994 a 2011 no observamos un aumento significativo de total de casos en el tiempo, como se observa en la Fig. 27.

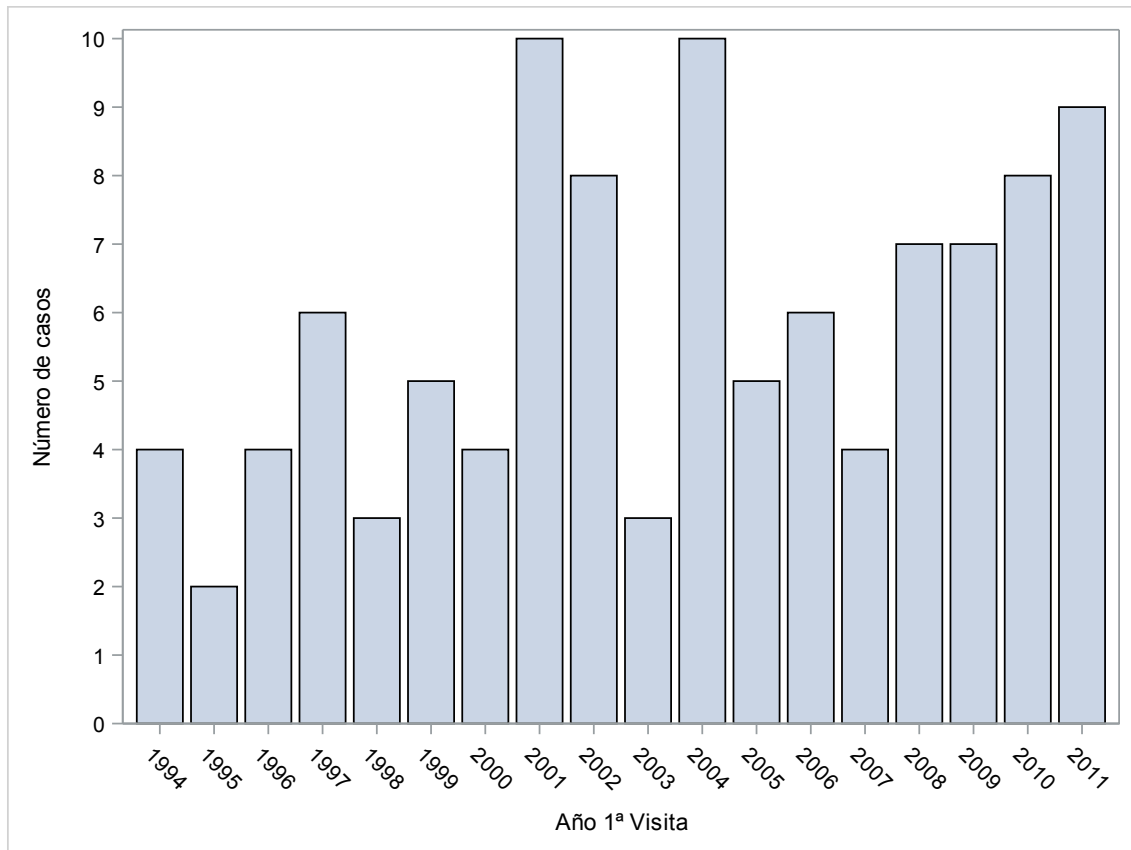


Fig. 27 Número total de casos por año en el periodo 1994-2011.

Pero si seleccionamos los casos según la infección VIH (Fig. 28), observamos que los VIH negativos han aumentado con los años, a diferencia de las pacientes VIH+.

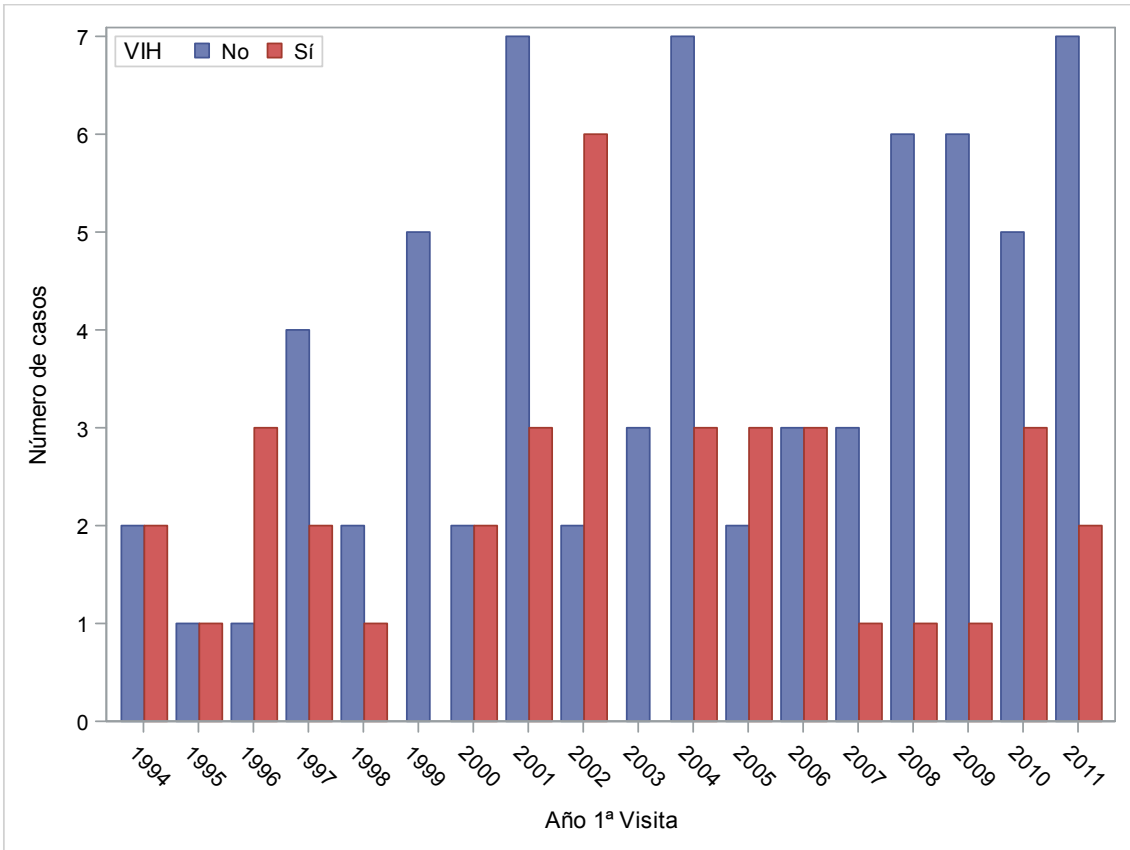
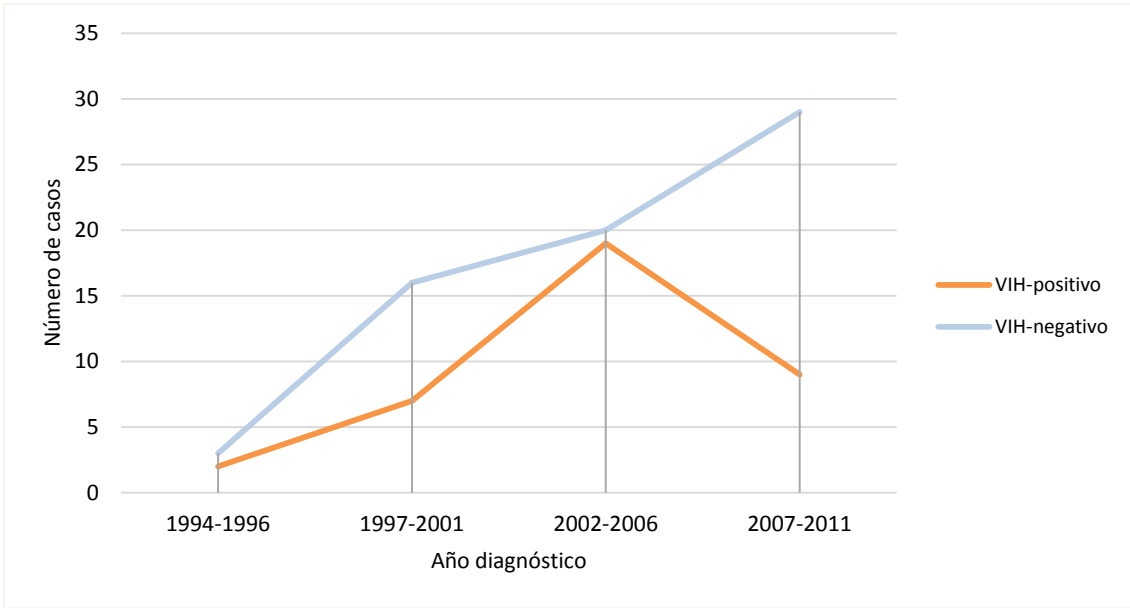


Fig. 28 (i y ii) Distribución de los nuevos casos de VIN en el periodo del estudio entre VIH positivas y VIH negativas. (i) Agrupados cada 5 años (ii) Anual.

## OBJETIVO 2: Estudiar factores epidemiológicos asociados a VIN:

Se estudiaron los siguientes factores: Edad, infección VIH, presencia de liquen escleroso, tabaquismo, adicción a otras drogas y otras causas de inmunosupresión.

### 1.- Edad:

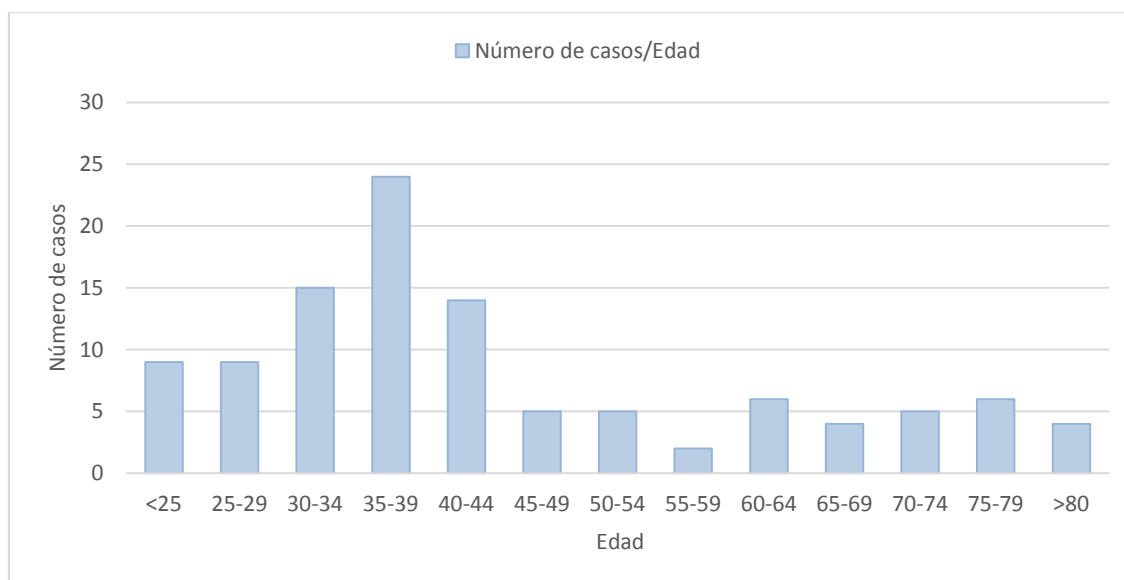


Fig. 29 Número de casos por grupos de edad.

La edad media de todas las pacientes es de 45 años con una desviación estándar de 17.3, la edad mínima de 15 a. y la máxima de 87 a. La mediana es de 38 años.

En la Fig. 29 se observa que el VIN es una enfermedad que afecta preferentemente a mujeres entre 30 y 45 años, con un pico máximo en el grupo de 35 a 39 años y luego de forma menos frecuente a mujeres en todas las edades de la vida.

### 2.- Infección VIH:

37 pacientes son seropositivas para el virus de la inmunodeficiencia humana, lo que supone el 35% de la población total del estudio.

*Distribución etaria según la infección por el VIH*

Las pacientes VIH + tienen una edad media y mediana de 36 años y una desviación estándar de 6 años. La edad mínima fue de 23 y la máxima de 47 años. Podemos ver la distribución por grupos de edad en la Fig. 30.

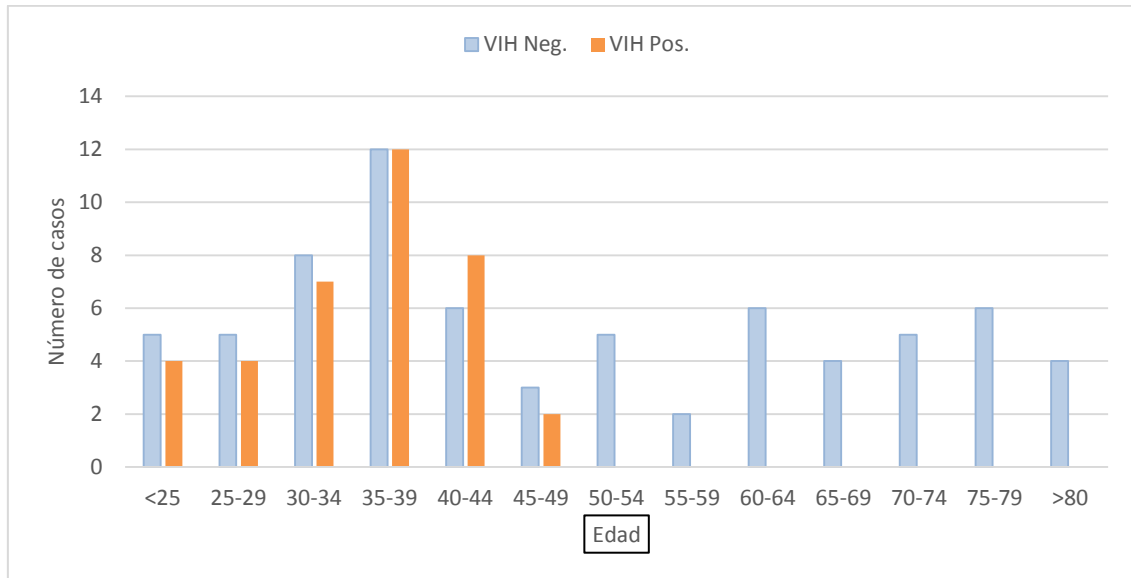


Fig. 30 Número de casos por grupos de edad según la infección por el VIH.

Si estudiamos la edad de las pacientes sanas (VIH negativas) en la Fig. 30, se observa que la distribución presenta también un pico a los 35-39 años y luego un segundo pico de menor intensidad entre los 75-79 años.

La edad media de las pacientes VIH negativas es de 50 años, la mediana de 45 años y desviación estándar de 19 años. Edad mínima 15 y máxima 87.

Si comparamos la media de las edades mediante una prueba t, como vemos en la Tabla III, obtenemos una probabilidad de  $p < 0.0001$ . Podemos decir que existe diferencia significativa entre la edad media de las VIH negativas y las VIH positivas y es difícil que esta diferencia pueda ser debida al azar. La edad de las pacientes VIH negativas es mayor que la de las pacientes VIH positivas.



VIH	N	Edad Media	95% IC Media		Dev Std	95% IC Dev Std		valor de p
No	<b>70</b>	49.8714	49.8714	49.8714	49.8714	49.8714	49.8714	<.0001
Sí	<b>37</b>	36.4054	36.4054	36.4054	36.4054	36.4054	36.4054	

Tabla III Prueba t de comparación de medias de edad según la infección por el VIH. N=107 casos

### Características de la infección VIH

De las 37 pacientes VIH-positivas, 15 tenían enfermedad de SIDA (40.5%), 17 no (46%) y de 5 pacientes no se recogió la información (13.5%).

El tiempo medio desde el diagnóstico de la infección VIH al diagnóstico de VIN fue de 167 meses (rango 6-276 meses), o 14 años. En la Fig. 31 vemos que la mayor proporción de pacientes se diagnostica en la segunda década tras la infección VIH.

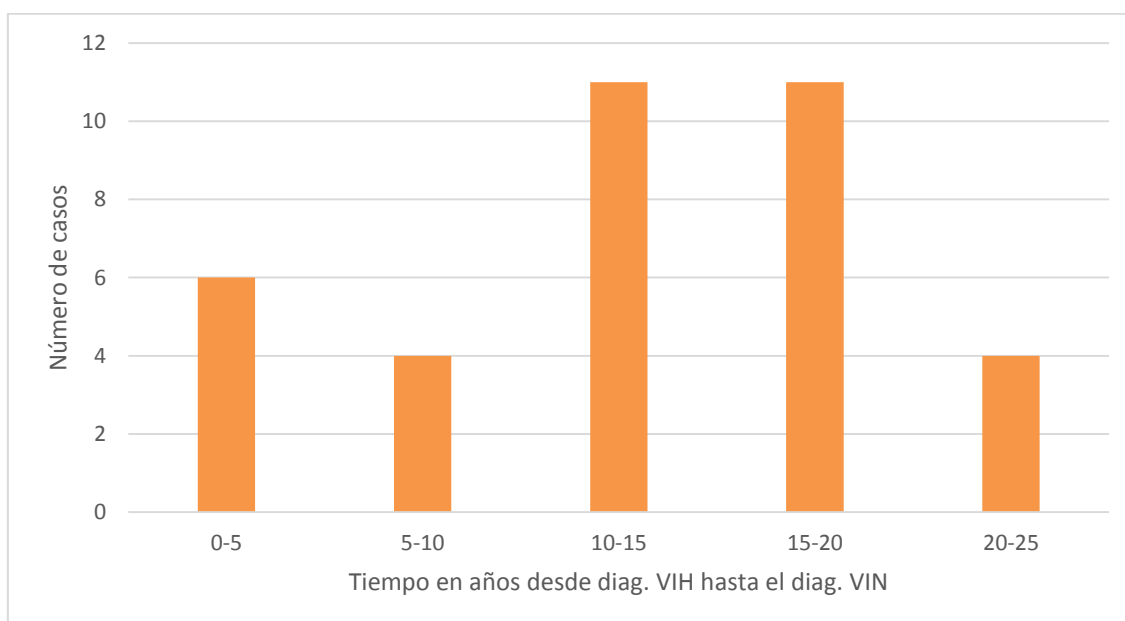


Fig. 31 Tiempo en años desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el diagnóstico de VIN

La media de CD4+ de las pacientes VIH + en el momento del diagnóstico de VIN fue 270 cel. /mm<sup>3</sup> (rango 50-1008 cel. /mm<sup>3</sup>).

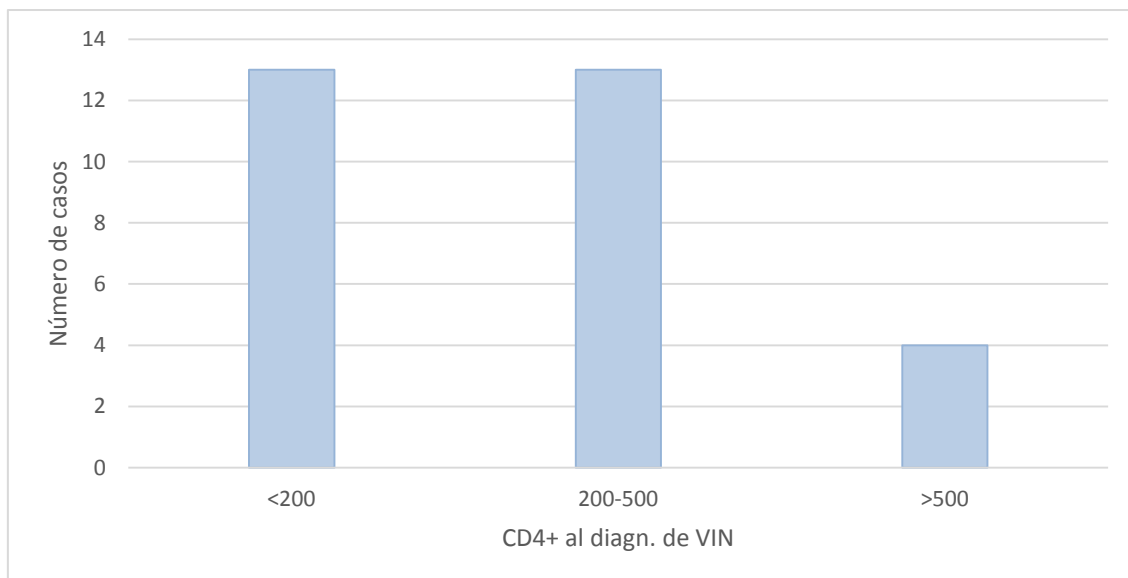


Fig. 32 Nivel de CD4+ en el momento de diagnóstico de VIN.

Las pacientes en tratamiento lo hacían con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y la mayoría (80%) con buena adherencia. 23 pacientes habían iniciado TARGA antes del diagnóstico de VIN, 6 de ellas fueron diagnosticadas antes de inicio de la TARGA y de 8 casos no disponemos de la información.

Para aquellas pacientes que estaban en TARGA, el tiempo medio desde el inicio de TARGA hasta el diagnóstico de VIN fue de 81 meses (rango 3-176), o aproximadamente 7 años.

Durante el seguimiento fallecieron 6 pacientes, 2 por cáncer de vulva y el resto por complicaciones de su enfermedad.

### 3.- Antecedente de Liquen escleroso:

De las 107 pacientes iniciales, 15 presentaban liquen escleroso, dos de las cuales eran VIH+.

Una vez descartados los carcinomas ocultos (N=94), quedaron 10 pacientes VIH negativas que presentaban liquen escleroso (LE) asociado a VIN y 2 pacientes VIH

positivas. En la Tabla IV vemos que corresponden al 16% de las VIH negativas, frente al 6% de las VIH positivas. Mediante el test de Fisher, se obtiene una probabilidad p de 0.2039, lo que indica que no existen diferencias entre ambos grupos en cuanto a la presencia de líquen escleroso y que probablemente esta diferencia es debida al azar.

Liquen escleroso	VIH		valor de p
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total
No	51 83.61	31 93.94	82
Sí	10 16.39	2 6.06	12
Total	61	33	94

Tabla IV Prevalencia de líquen escleroso según la infección VIH.

Cuando estudiamos la edad de las pacientes con líquen escleroso, el grupo de edad más frecuente fue el de más de 70 años, donde se encontraban la mitad de los casos (ver Fig. 33).

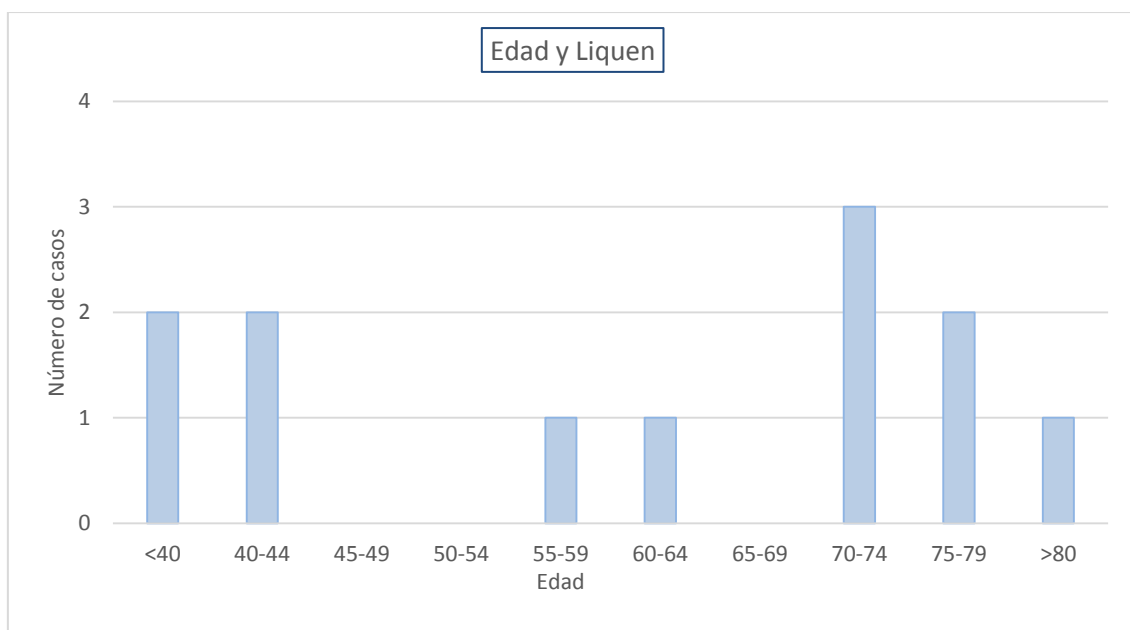


Fig. 33 Número de casos con líquen escleroso por grupos de edad

#### 4.- Tabaquismo

De las 94 pacientes, el 60% eran fumadoras. La distribución de la adicción al tabaco según la infección VIH, como vemos en la Tabla V se caracteriza por un predominio claro de las mujeres VIH+, que se declaran fumadoras en el 82 % de los casos, frente al 47% de las VIH-negativas. Si aplicamos el test de Fisher, la diferencia es significativa con un valor de  $p= 0.0018$ .

TABACO	VIH			valor de p
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total	0.0018
No	32 52.46	6 18.18	38	
Sí	29 47.54	27 81.82	56	
Total	61	33	94	

Tabla V: Frecuencias de consumo de tabaco en relación a la infección VIH.

#### 5.- Adicción a drogas por vía parenteral:

26 pacientes refieren adicción a drogas en la actualidad o en el pasado, que corresponden a un 27% del total, como podemos ver en la Tabla VI. Todas excepto 1 paciente son VIH+. El 79% de las pacientes VIH + diagnosticadas de VIN refieren contacto con drogas en algún momento de su vida, frente al 1% de las pacientes no portadoras del VIH.

ADVP	Frecuencia	Porcentaje
No	68	72.34
Sí	26	27.65

Tabla VI: Frecuencia de adicción a drogas por vía parenteral

## 6.- Otras causas de inmunosupresión

En el momento del diagnóstico, 4 pacientes estaban embarazadas, 6 pacientes habían sido tratadas con quimioterapia (5 por linfoma de Hodgkin, de las que 3 eran VIH +, y una neoplasia de colon), 1 paciente estaba en tratamiento inmunosupresor por un trasplante cardiaco y 1 paciente había sido diagnosticada de mieloma múltiple.

## 7.- Antecedente de condilomas

47 pacientes, es decir, la mitad de las pacientes presentaban o tenían historia previa de condilomas vulvares. En relación a la infección VIH, lo referían el 69% de las pacientes VIH-positivas, frente al 38% de las pacientes VIH-negativas, como podemos visualizar en la Tabla VII. Mediante el test de Fisher se obtiene una probabilidad de  $p=0.0090$ , con lo que esta diferencia es significativa. Podemos decir que el antecedente de condilomas es más frecuente en la paciente VIH+, y muy difícil que esta diferencia sea debida al azar.

CONDILOMAS	VIH			valor de p
	No	Sí	Total	
Frecuencia				0.0090
Col Porcentaje				
No	37 60.66	10 30.30	47	
Sí	24 39.34	23 69.70	47	
Total	61	33	94	

Tabla VII: Antecedente de condilomas según la infección VIH.

### OBJETIVO 3: ESTUDIAR LA ASOCIACIÓN CON LESIONES EN OTRAS LOCALIZACIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR: CIN Y VAIN, Y EL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE ELLOS EN AMBOS GRUPOS

#### a.- ASOCIACIÓN CON CIN Y VAIN

El 60% (56 pacientes) del total de pacientes tuvieron una citología anormal. En la Fig. 34 observamos los resultados de las citologías de las pacientes en el momento del diagnóstico de VIN.

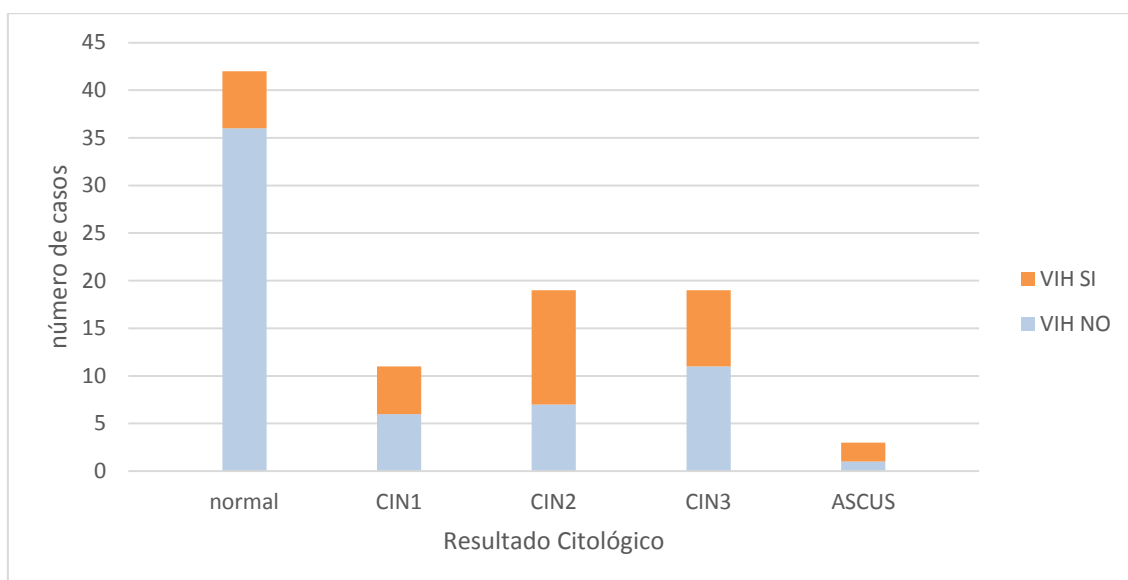


Fig. 34 Resultado de la citología cervical en el momento del diagnóstico en los 94 casos de VIN

El 82% de las pacientes VIH positivas tuvieron una citología anormal frente al 39% de las negativas. Esta diferencia es significativa, puesto que el test de Fisher obtiene una  $p=0.0008$  tal como se lee en la Tabla VIII.

CIN	VIH			valor de p
	No	Sí	Total	
Frecuencia				
% Columna				
normal	36 59.02	6 18.18	42	
CIN1	6 9.84	5 15.15	11	
CIN2	7 11.48	12 36.36	19	0.0008
CIN3	11 18.03	8 24.24	19	
ASCUS	1 1.64	2 6.06	3	
Total	61	33	94	

*Tabla VIII: Resultados de la citología cervical según la infección por VIH.*

El 40% de todas las pacientes presentaron HSIL (cervical), y en relación a la infección VIH, la lesión HSIL se diagnosticó en el 61% de las VIH-positivas, frente al 30% de las VIH-negativas. Si aplicamos el test de Fisher, obtenemos una  $p=0.0036$ . La HSIL cervical está asociada a la infección VPH. Es muy difícil que la diferencia entre ambas sea debida al azar.

Estudiando la presencia de lesión vaginal, los resultados fueron similares pero con una frecuencia mucho menor. En el grupo VIH-positivo se registraron 7 casos de VAIN, que corresponden al 21% mientras que en el grupo de pacientes VIH-negativo, se detectaron 2 casos, que suponen el 3%. Mediante el test de Fisher obtenemos un valor de  $p=0.0084$ , es decir, esta diferencia es nuevamente significativa y es muy poco probable que sea debida al azar.

### ***b.- Infección cervical por el VPH***

A partir del año 2000 realizamos la determinación de VPH a nivel cervical mediante el test de captura de híbridos y en los casos en los que fue positivo para la sonda de alto

riesgo se procedió a un segundo test de tipado. Se evaluaron 76 pacientes, de las cuales 57 fueron positivas para la sonda de VPH de alto riesgo.

El test de captura de híbridos fue positivo para las sondas de alto o bajo riesgo oncogénico en el 82% de las VIH-positivas frente al 49% de las negativas. Aplicando el test de Fisher como vemos en la Tabla IX obtenemos un valor de  $p=0.0066$ . La infección cervical por VPH fue más frecuente en el grupo de pacientes VIH positivo.

Tabla IX VPH según VIH				valor de p	
VPH	VIH		Total	0.0066	
	No	Sí			
Frecuencia					
Col Porcentaje					
negativo	17	2	19		
	27.87	6.06			
bajo riesgo	3	6	9		
(oncogénico)	4.92	18.18			
alto riesgo	27	21	48		
	44.26	63.64			
no realizado	14	4	18		
	22.95	12.12			
Total	61	33	94		

*Tabla IX: Prevalencia de Infección cervical por el VPH según la infección por el VIH.*

Cuando analizamos el genotipo de los VPH los resultados cambian. Las Tablas X estudian la prevalencia de la infección cervical por los tipos 16-18 (I) y los tipos 16-18-31-33-45 (II) en función de la infección VIH. En ninguno de los 2 casos existen diferencias entre los 2 grupos estudiados: la proporción de infección por los tipos de VPH 16-18-31-33 y 45, no tiene relación con la infección VIH.



Tabla X (I): Tipos 16-18 según VIH				valor de p
Tipos 16-18	VIH			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Columna				
No	52 85.25	29 87.88	81	1.0000
Sí	9 14.75	4 12.12	13	
Total	61	33	94	

Tabla X (II): Tipos 16-18-31-33-45 según VIH				valor de p
Tipos 16-18-31-33-45	VIH			
Frecuencia	No	Sí	Total	
Porcentaje				
No	50 81.96	28 84.85	78	0.7824
Sí	11 18.03	5 15.15	16	
Total	61	33	94	

Tabla X: Infección cervical por determinados tipos de VPH según la infección VIH. Tabla X (I): Tipos 16-18 y Tabla X (II): Tipos 16-18-31-33-45.

### ***c.- Tiempo de diagnóstico de VIN respecto de CIN***

En los casos en los que existe antecedente de lesión cervical (27 VIH negativas y 26 VIH positivas) estudiamos la relación entre el año de aparición de la lesión vulvar respecto al de la lesión cervical. En la mayoría (67% y 46% respectivamente, ver Tabla XI y Fig. 35) el diagnóstico se hace en el mismo año. En el resto de pacientes VIH negativas la lesión vulvar apareció casi siempre después de la cervical, mientras que entre las VIH positivas, los casos están repartidos por igual, antes y después que la lesión cervical.

VIH NEGATIVAS:

Año CIN - Año VIN	Frecuencia
-7	1
-2	1
0	18
1	1
3	2
5	1
7	1
11	1
25	1

VIH POSITIVAS:

Año CIN - Año VIN	Frecuencia
-11	1
-5	1
-3	1
-2	2
-1	3
0	12
1	3
4	1
7	1
8	1

Tabla XI Diferencia en años de diagnóstico de CIN a VIN en pacientes VIH negativas y positivas.

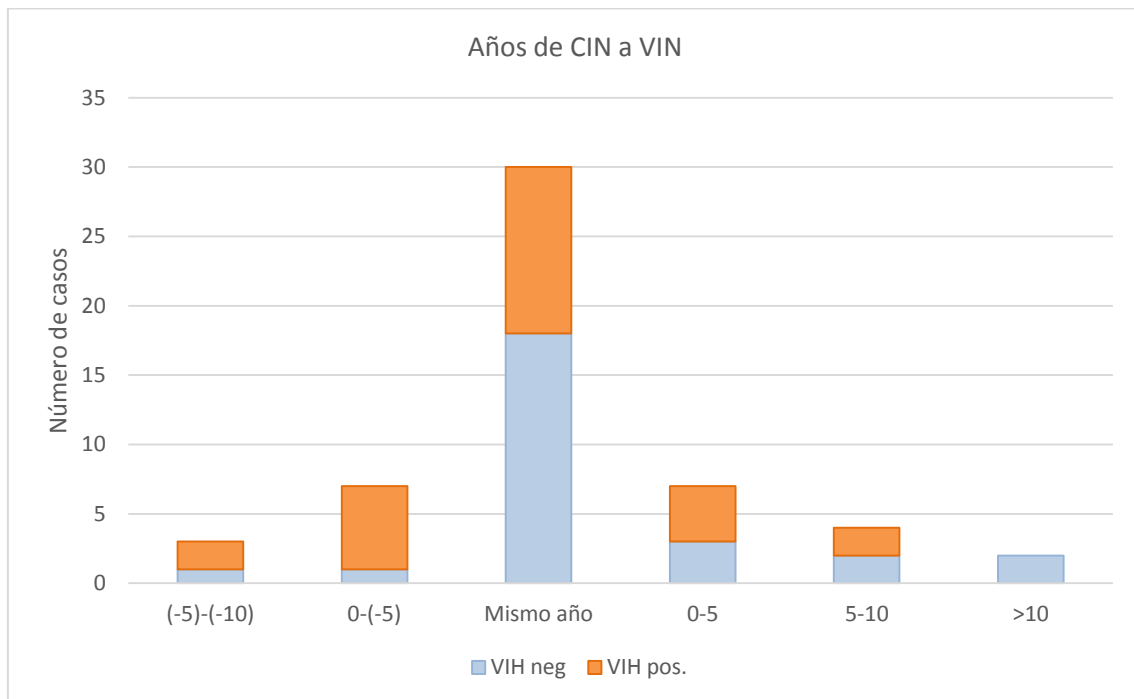


Fig. 35 Representación gráfica de la diferencia en años desde el diagnóstico de CIN al de VIN. Los números negativos indican que el VIN fue anterior al CIN.

El caso de máxima diferencia, de 25 años entre ambos diagnósticos, se trató de una paciente de 85 años que había presentado un carcinoma escamoso en 1986 y en 2011 es diagnosticada de una lesión VIN.

## OBJETIVO 4: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### 1.- Motivo de consulta

El motivo de consulta más frecuente fue la aparición de una lesión vulvar visible o palpable, que ocurrió en el 56% de casos. Los síntomas de prurito, dolor o sangrado fueron escasos, con un 9, 2 y 1% de casos respectivamente. El resto se diagnostica durante el seguimiento ya sea de una lesión cervical previa, de un liquen escleroso de difícil control clínico (Ver Fig. 36) o por ser una paciente VIH+.

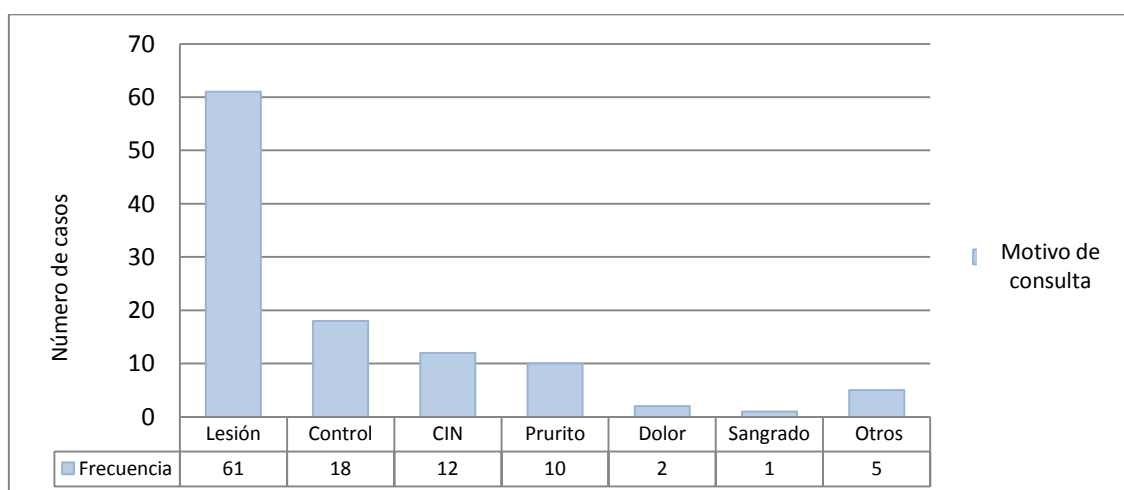


Fig. 36 Motivo de consulta

### 2.- Morfología de la lesión

La forma de presentación más frecuente es la pápula blanca hiperqueratósica seguida de la pápula pigmentada y la de aspecto verrucoso o condilomatoso. Menos frecuente es la lesión eritematosa y la forma mixta en la que coinciden varios tipos de morfología. La lesión ulcerada y nódulo exofítico fueron anecdóticas puesto que esta forma de presentación son características de un cáncer invasor(96). Podemos ver la distribución en la Tabla XII y Fig. 37.

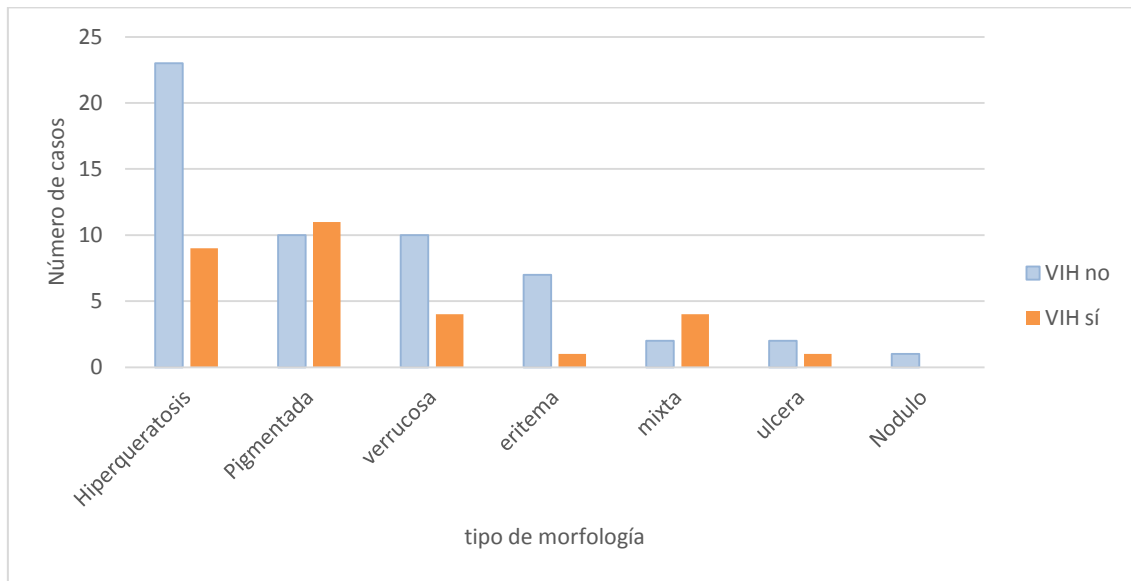


Fig. 37 Morfología de la lesión VIN en función de la infección VIH

Estudiamos la relación entre el tipo morfológico de lesión y la infección por el VIH (ver Tabla XII). Mediante el test de Fisher obtenemos un valor de  $p=0.1819$ . Podemos decir que no existen diferencias significativas entre las pacientes VIH + y negativas en cuanto a la forma de la lesión y que ésta diferencia es debida al azar.

Morfología lesión	VIH			valor de p
	No	Sí	Total	
Frecuencia				
% Columna				
Lesión hiperqueratósica	23 41.82	9 30.00	32	
Lesión pigmentada	10 18.18	11 36.67	21	
L. Condilomatosa-verrucosa	10 18.18	4 13.33	14	
Lesión eritematosa	7 12.73	1 3.33	8	0.1819
Lesión mixta	2 3.64	4 13.33	6	
L. ulcerada	2 3.64	1 3.33	3	
Nódulo exofítico	1 1.82	0 0.00	1	
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>30</b>	<b>85</b>	
Frecuencia Missing = 9				

Tabla XII: Morfología de la lesión en función de la infección por el VIH.

### 3.- Tipo histológico de lesión

66 casos se dividieron según la clasificación de la ISSVD de 2004, en 2 VIN tipo diferenciado, ambos del grupo VIH negativo, y 64 HSIL (VIN tipo común) o asociada a VPH, como vemos ver en la Fig. 38.

Los restantes 27 casos habían sido diagnosticados con anterioridad al año 2004.

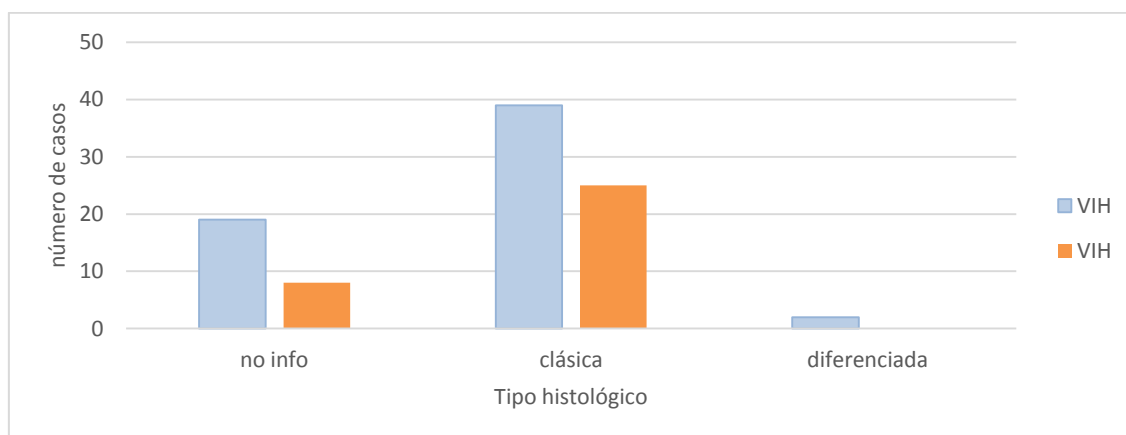


Fig. 38 Clasificación histológica del VIN según la infección por el VIH. \* No info= no información del tipo histológico

Aplicando el test de Fisher para el estudio de la distribución de los tipos histológicos según la infección por el VIH, como vemos en la Tabla XIII, no observamos diferencias significativas entre los dos grupos, dado que la probabilidad de p obtenida fue  $p=0.4768$ .

Tabla XIII: Tipo Histológico según VIH				valor de p
Tipo histológico	VIH			
Frecuencia	<b>3</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
Porcentaje				
clásica	39 65.00	25 75.76	64	
no info	19 31.67	8 24.24	27	0.4768
diferenciada	2 3.33	0 0.00	2	
Total	60	33	93	
Frecuencia Missing = 1				

Tabla XIII Tipo histológico de VIN según la infección por el VIH.

#### 4.- Número de localizaciones

Las lesiones de las pacientes VIH negativas, en su mayoría el 78.7 %, son unifocales, y en el 16.4 %, se presentan en 2 localizaciones. En cambio las pacientes VIH positivas se caracterizan por presentar lesiones multifocales en el 63.6% de los casos, como vemos en la Fig. 39 y Tabla IV.

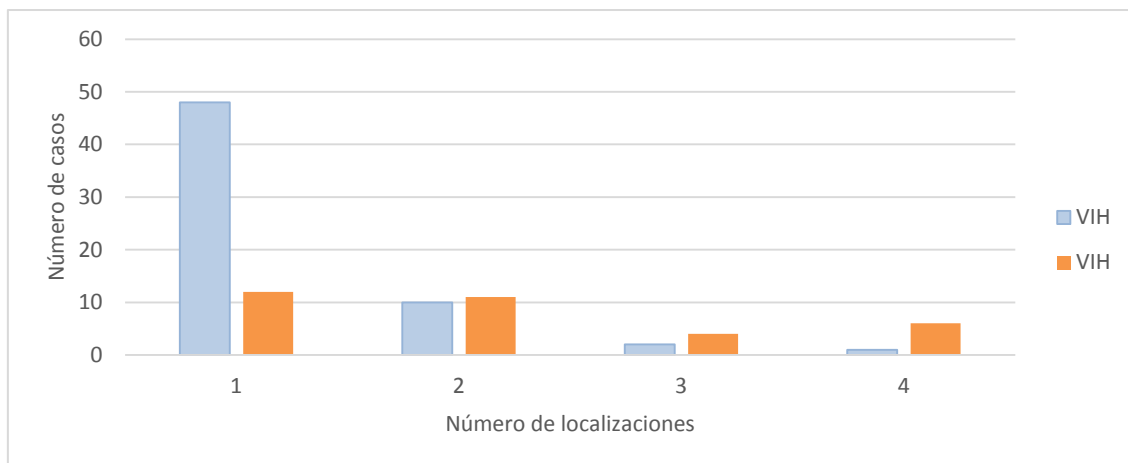


Fig. 39 Número de localizaciones de VIN en la vulva según infección VIH.

Si aplicamos el test de Fisher, obtenemos un valor de  $p < 0.0001$ , que indica que la diferencia entre ambos grupos es significativa (Tabla IV) y es poco probable que sea debida al azar.

Tabla XIV: N° de LOCALIZACIONES según VIH				valor de p
N° localizaciones	VIH			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Columna				
<b>1</b>	48 78.69	12 36.36	60	
<b>2</b>	10 16.39	11 33.33	21	< 0.0001
<b>3</b>	2 3.28	4 12.12	6	
<b>4</b>	1 1.64	6 18.18	7	
<b>Total</b>	61	33	94	

Tabla XIV Número de localizaciones de lesiones VIN en la vulva, según la infección VIH.

## 5.- Tratamiento inicial VIN

El método más utilizado para el tratamiento inicial del VIN fue la exéresis local amplia de la lesión, utilizada en el 57.4% de los casos. El segundo fue el láser, sólo o combinado con la exéresis, en el 25.5% de casos. El tercer método fue imiquimod, con un 9.5%. La electrocoagulación fue utilizada en 4 casos, la vulvectomía en 2 y la radioterapia en 1 caso, en el que coincidían VIN y VaIN extensos y carcinoma de cérvix en una misma paciente, de edad avanzada (ver Fig. 40).

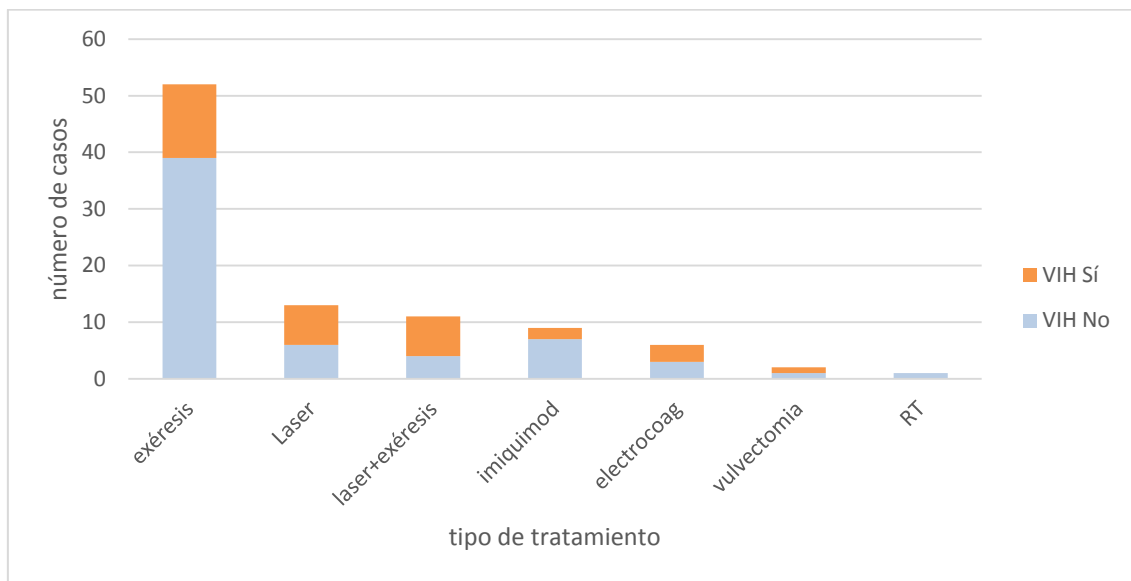


Fig. 40: Método de tratamiento inicial de VIN en pacientes VIH + y VIH negativas.

Si estudiamos el método de tratamiento utilizado según la infección VIH, observamos que la exéresis fue el método predominante muy por encima del resto entre las VIH negativas, mientras que en el grupo de pacientes VIH positivas el láser, sólo o combinado con la exéresis, igualó en frecuencia a la exéresis de la lesión.

Si agrupamos los tratamientos en 4 tipos: exéresis + vulvectomía, láser sólo + láser combinado, imiquimod, y otros (electrocoagulación + RT), tal como se ve en la Tabla XV, y aplicamos un test de Fisher, obtenemos un valor de  $p=0.0486$ . Podemos decir que la elección del tratamiento fue diferente en función de la infección por el VIH y que esta diferencia es poco probable que fuera debida al azar.



Tabla XV: Tratamiento (agrupado) según VIH				valor de p
Tratamiento (agrupado)	VIH			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Columna				
Exéresis + vulvectomía	38 64.41	14 42.42	52	
Láser + láser+exéresis	10 16.95	14 42.42	24	0.0486
Imiquimod	7 11.86	2 6.06	9	
Otras (RT, electrocoagulación)	4 6.78	3 9.09	7	
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>33</b>	<b>92</b>	
Frecuencia Missing = 2				

Tabla XV: Métodos de tratamiento inicial de VIN según la infección VIH.

## OBJETIVO 5: RIESGO DE CARCINOMA OCULTO Y FACTORES ASOCIADOS

En la Tabla XVI observamos que se diagnosticó un carcinoma invasor en el estudio histológico de la pieza de exéresis en 11 de las 107 pacientes que entraron en el estudio. Esto corresponde al 10.3 % de los casos. Los límites de intervalo de confianza al 95% fueron (5.2-17.7). Un sólo caso fue clasificado como microinvasor.

Carcinoma oculto	Frecuencia	Porcentaje	Binomial Proportion Límites Exactos de Confidencia al 95%	
No	96	89.72	Límite inferior	Límite superior
Sí	11	10.28	5.24	17.65

Tabla XVI: Cálculo del riesgo de carcinoma oculto en la paciente con diagnóstico inicial de VIN

Investigamos los siguientes posibles factores asociados al hallazgo de cáncer oculto:

## 1.- La edad

La edad media de las pacientes que no presentaron un cáncer oculto fue de 44 años (15-87), mientras que la edad de las que sí lo hicieron fue de 52 años (30-75). Vemos en la Tabla XVII que con la p de Wilcoxon no hay diferencias significativas entre la edad media de ambos grupos. Es decir que la diferencia de edades observada puede ser debida al azar. El hallazgo de un cáncer oculto en la pieza de exéresis no está asociado a la edad.

Tabla XVII: EDAD MEDIA según Ca. Oculto

Cáncer oculto	N Obs	Media	Dev Std	Minimo	Máximo	Wilcoxon valor de p
No	96	44.44	16.80	15.00	87.00	0.1224
Sí	11	52.00	16.74	30.00	75.00	

Tabla XVII: Test de comparación de la edad media según la presencia de cáncer oculto.

Si realizamos un histograma de las edades en ambos grupos obtenemos los diagramas de la Fig. 41. La distribución por grupos de edad fue parecida en ambos casos, con un pico a los 40 años. En las pacientes con cáncer oculto aparece un segundo pico en la octava década de la vida (N=3), no observado en el resto.

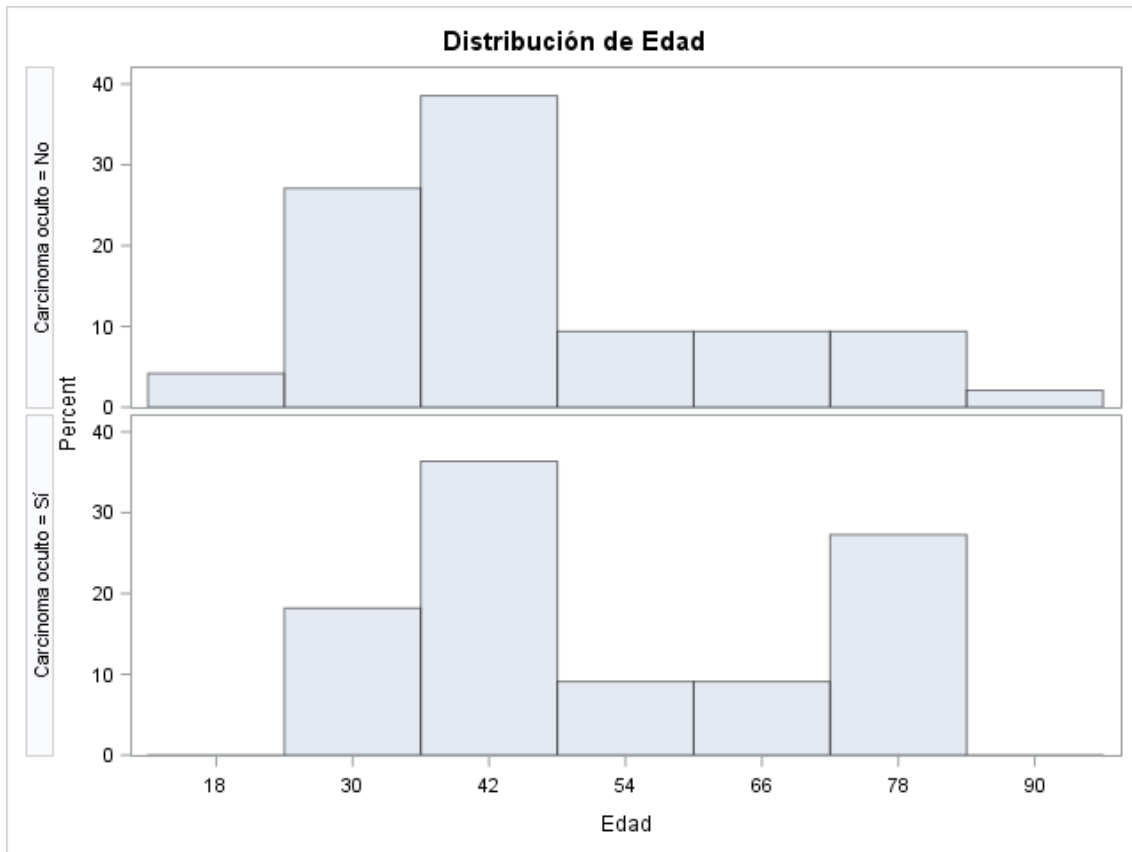


Fig. 41 Histograma de la distribución de la edad al diagnóstico según la presencia de cáncer oculto por grupos de edad

## 2.- Infección VIH:

Presentaron un cáncer oculto 7 de las 70 pacientes VIH-negativas (10.0%), frente a 4 de 37 pacientes (10.8%) VIH-positivas.

El 36.4% de las pacientes que presentaron cáncer oculto eran VIH +, mientras que entre las que no lo padecieron eran VIH+ el 34.4% de casos.

En la Tabla XVIII vemos que el test de Fisher obtuvo un valor de  $p=1.000$ , es decir que la distribución de los casos es igual en ambos grupos. No existe relación entre la infección por el VIH y el riesgo de carcinoma oculto.

Tabla XVIII: VIH según Carcinoma oculto				valor de p
VIH	Carcinoma oculto			
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total	
No	63 65.63	7 63.64	70	1.0000
Sí	33 34.38	4 36.36	37	
Total	96	11	107	

*Tabla XVIII: Estudio estadístico de la asociación entre la infección VIH y la presencia de carcinoma oculto de vulva*

### 3.- Liquen escleroso

Como vemos en la Tabla XIX, el 12.5% de las pacientes sin cáncer oculto presentaban liquen escleroso, frente al 27.7% de casos de las que sí tuvieron cáncer oculto. Esta diferencia, con el test de Fisher no es estadísticamente significativa ( $p=0.18$ ). La presencia de liquen escleroso no se asocia a un mayor riesgo de carcinoma oculto.

Tabla XIX: LE* según Carcinoma oculto				valor de p
LEA	Carcinoma oculto			
Frecuencia Porcentaje	No	Sí	Total	
No	84 87.50	8 72.73	92	0.1830
Sí	12 12.50	3 27.27	15	
Total	96	11	107	

\*LE: Liquen escleroso

*Tabla XIX: Cálculo estadístico de la asociación entre la presencia de liquen escleroso y el riesgo de carcinoma oculto.*

### 4.- Tipo histológico de VIN

El número total de casos de VIN tipo diferenciado fue de cuatro, frente a 70 VIN tipo común. Se diagnosticó un carcinoma en el 50% de los casos de VIN tipo diferenciado, en el 7.2% de VIN tipo común y en el 12.1% de los no clasificados. Aplicando el test de Fisher vemos en la Tabla XX, que la diferencia es significativa. El VIN diferenciado está asociado a un mayor riesgo de carcinoma oculto que la VIN asociada a VPH y esta relación es muy poco probable que sea debida al azar.

Tabla XX: TIPO de VIN según Carcinoma oculto				valor de p
SUBTIPO	Carcinoma oculto			
	No	Sí	Total	
Frecuencia				
Porcentaje				
no info	29 30.53	4 36.36	33	
clásica	64 67.37	5 45.45	69	0.0444
diferenciada	2 2.11	2 18.18	4	
Total	95	11	106	
perdido = 1				

Tabla XX: Cálculo de la asociación entre el tipo histológico de VIN y el porcentaje de carcinoma oculto.

### 5.- Tabaco

El 12.6% de fumadoras frente a un 10 % de no fumadoras presentaron cáncer oculto.

Con el test de Fisher obtenemos una  $p=1.00$ . No existen diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al riesgo de detección de un carcinoma oculto.

Tabla XXI: TABACO según Carcinoma oculto				valor de p
TABAC	Carcinoma oculto			
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total	
No	40 41.67	4 36.36	44	1.0000
Sí	56 58.33	7 63.64	63	
Total	96	11	107	

Tabla XXI: Estudio del hábito tabáquico y riesgo de carcinoma oculto.

#### 6.- Enfermedad multicéntrica: Presencia de otras lesiones del tracto genital inferior (CIN y/o VAIN):

Presentaron lesiones a otro nivel del tracto genital inferior el 56.2% de los casos no asociados a carcinoma oculto frente al 45.4% de las que sí lo hicieron (ver Tabla XXIII).

Dicho de otro modo, el 12.5% de casos que no eran multicéntricos presentaron carcinoma en la AP de la pieza operatoria, frente a 8.4% de las pacientes que sí lo eran.

Si aplicamos el test de Fisher obtenemos un valor de  $p=0.53$ . Podemos decir que la enfermedad multicéntrica no se asocia a un mayor riesgo de carcinoma oculto.

Tabla XXII: CIN y/o VaIN según Carcinoma oculto				valor de p
CIN o VaIN	Carcinoma oculto			
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total	
No	42 43.75	6 54.55	48	0.5368
Sí	54 56.25	5 45.45	59	
Total	96	11	107	

Tabla XXII: Relación de enfermedad multicéntrica y riesgo de carcinoma oculto.

## OBJETIVO 6: RIESGO DE PROGRESIÓN

Para el estudio de la progresión y los fallos de tratamiento (recidivas) descartamos los 11 casos de carcinoma oculto y 2 casos de enfermedad de Paget. Quedan para el análisis 94 casos de VIN.

El tiempo medio de seguimiento fue de 67 meses o 5,5 años. Durante este tiempo, 6 casos progresaron a carcinoma. Esto corresponde a una tasa de progresión para todo el grupo de 14,35 por 1000 mujeres-año. Los límites de intervalo de confianza al 95% fueron IC 95%= 5.27-31.24, tal como se puede observar en la Tabla XXIII.

eventos	tiempo	tasa por 1000 mujeres-año	Límite inferior	Límite superior
6	417.987	14.3545	5.26785	31.2437

Tabla XXIII: Cálculo de la tasa de progresión a carcinoma invasor del grupo de 94 pacientes.

De los 6 casos de progresión, 5 eran VIH positivas, frente a una VIH negativa. El riesgo de progresión para las mujeres VIH + fue de 29.20 por 1000 mujeres-año (IC 95%: 9.48–68.13), frente al 4.05 por 1000 mujeres-año (IC 95%: 0.10 – 22.58) para las mujeres no infectadas por el VIH.

eventos	tiempo	tasa por 1000 mujeres-año	Límite inferior	Límite superior
1	246.730	4.05301	0.10261	22.5819

eventos	tiempo	tasa por 1000 mujeres-año	Límite inferior	Límite superior
5	171.257	29.1958	9.47980	68.1333

Tabla XXIV Cálculo de la tasa de progresión a carcinoma invasor de las pacientes VIH negativas (AZUL) y de las VIH positivas (ANARANJADO).

El tiempo de aparición de la progresión, o PFS (supervivencia libre de progresión) la observamos en la curva de Kaplan-Meier de la Fig. 42.

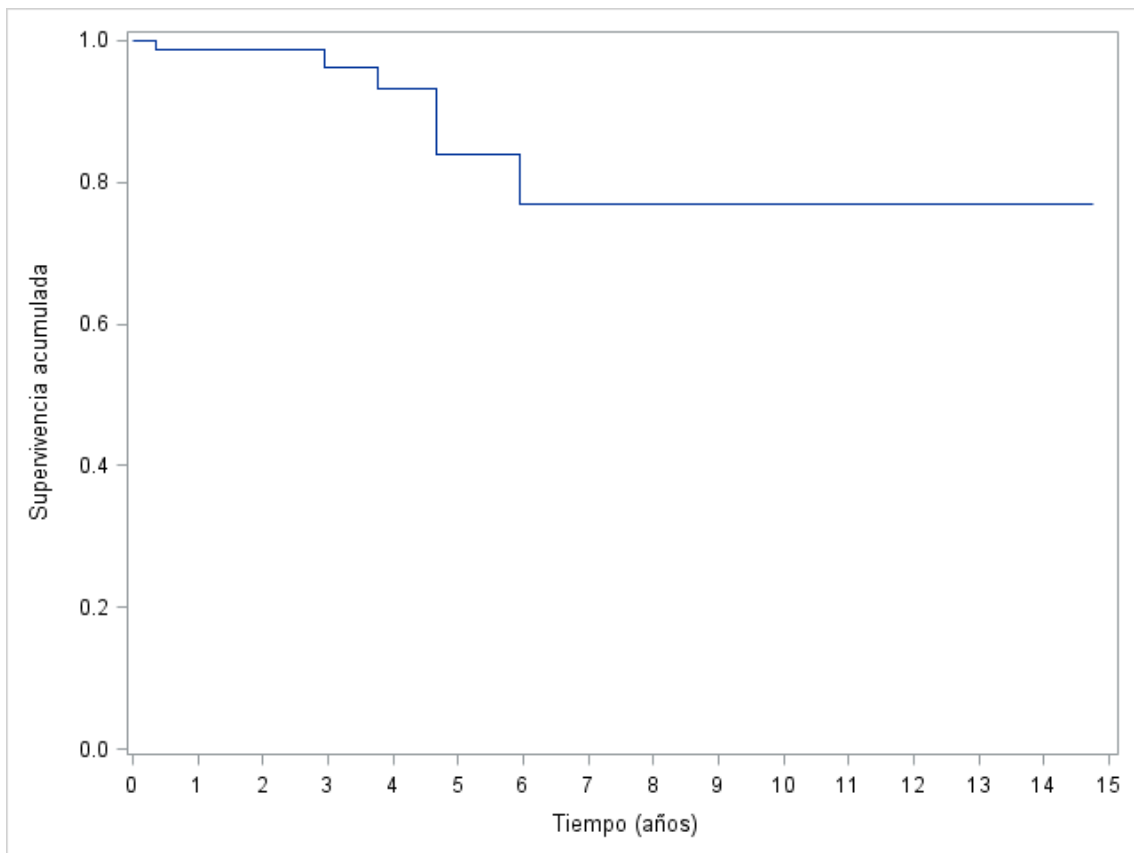


Fig. 42 Curva de Kaplan-Meier de PFS para las 94 pacientes. Eje X: Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN. Cada escalón corresponde a una progresión a cáncer de vulva.

## **OBJETIVO 7: RIESGO DE RECIDIVA: APARICIÓN DE LA PRIMERA RECIDIVA**

Para el cálculo del fallo de tratamiento, recidiva o recurrencia, definimos recidiva aquella lesión que aparece una vez hemos completado el tratamiento inicial de la lesión. Una vez descartada la presencia de una lesión residual, la aparición de una nueva lesión, ya sea en la misma o en una nueva área, se considera recidiva.

El tiempo medio de seguimiento para la aparición de recidivas fue de 67 meses, con un error estándar de 8 meses.



Durante este tiempo se detectaron 34 recidivas. Esto supone un riesgo de recidiva de 103.2 por 1000 mujeres x año, con un intervalo de confianza IC (95%): 71.45 – 144.18.

eventos	tiempo	tasa por 1000 mujeres-año	Límite inferior	Límite superior
34	329.528	103.178	71.4537	144.181

Tabla XXV: Riesgo de recidiva de VIN para todo el grupo del estudio.

En la Fig. 43 vemos la curva de Kaplan-Meier de tiempo de aparición de recidivas o RFS desde la fecha del tratamiento: los fallos de tratamiento aparecen de forma constante los primeros 3 años de seguimiento. Posteriormente el número de pacientes que continúan en el estudio es mucho menor, pero continúan apareciendo recidivas.

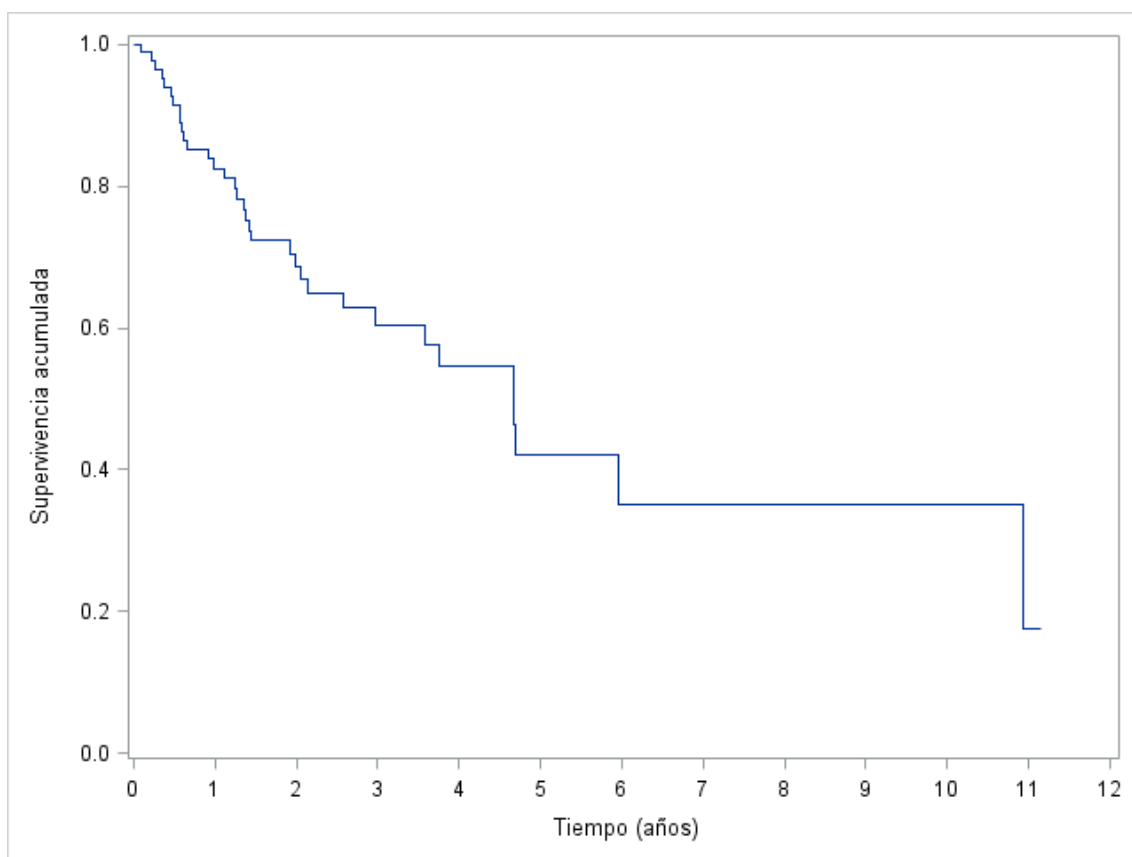


Fig. 43 Curvas de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan-Meier. Eje X: Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN. Cada escalón corresponde a un fallo (recidiva).

El tiempo medio de seguimiento para las pacientes VIH negativas y positivas fue de 92 meses y de 40 meses, respectivamente, con desviación estándar de 83 meses y 5 meses.

Durante este seguimiento, vemos en la Tabla XXVI que el número de fallos de tratamiento entre las pacientes VIH negativas fue de 16 (26%), y de 18 (55%) para las VIH positivas.

eventos	tiempo	tasa por 1000 mujeres-año	Límite inferior	Límite superior
16	185.611	86.2018	49.2717	139.986

eventos	tiempo	tasa por 1000 mujeres-año	Límite inferior	Límite superior
18	143.917	125.072	74.1257	197.668

*Tabla XXVI: Riesgo de recidiva por 1000 mujeres-año en mujeres VIH negativas (AZUL) y mujeres VIH positivas (ANARANJADO)*

Con estos datos, la tasa de recidiva para el grupo de pacientes VIH negativas fue de 86.2 por 1000 mujeres-año con IC 95% de 49.3 – 140.0, y para las pacientes VIH-positivas de 125.1 por 1000 mujeres-año con límites de confianza (IC) al 95% de 74.1 – 197.7.

## **OBJETIVO 8: ESTUDIAR LOS FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE LA LESIÓN VIN A CARCINOMA INFILTRANTE**

### **1.- Edad.**

La edad media de las 6 pacientes que progresaron a carcinoma durante el periodo de seguimiento fue de 40 años con una desviación estándar de 17.9 años y rango de (23-74 años).

PROGRESIÓN	N	Edad Media	Dev Std	Err Std	Mínimo	Máximo	valor de p
No	88	44.2273	16.6573	1.7757	15.0000	87.0000	0.5664
Sí	6	40.1667	17.8820	7.3003	23.0000	74.0000	

Tabla XXVII: Edad media según la progresión a carcinoma.

La edad media de las 88 pacientes que no progresaron a carcinoma durante su seguimiento fue de 44 años con una desviación estándar de 16.6 años (15-87 años).

Si aplicamos la prueba t, obtenemos un valor de  $p=0.57$  que indica que no existen diferencias significativas entre ambas medias.

## 2.- La infección VIH +

En la Tabla XXVIII de frecuencias de la variable progresión en función de la infección VIH, observamos que:

Tabla XXVIII: VIH según PROGRESIÓN				valor de p
VIH	PROGRESIÓN			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Fila				
% Columna				
No	60	1	61	0.0191
	98.36	1.64		
	68.18	16.67		
Sí	28	5	33	
	84.85	15.15		
	31.82	83.33		
Total	88	6	94	

Tabla XXVIII: Cálculo de la relación entre la progresión a carcinoma y la infección VIH.

Progresó a carcinoma invasor una paciente entre 61 VIH negativas, o el 1.6 % de los casos y 5 de las 33 pacientes VIH +, que corresponden al 15 %. Dicho de otro modo,

entre las pacientes que no progresaron a carcinoma, el 32% de las pacientes son VIH+, mientras que entre las que sí lo hicieron son VIH+ el 83%.

Aplicando el test de Fisher obtenemos un valor de p de 0.019, estadísticamente significativo. Podemos decir que la variable infección por VIH está estadísticamente asociada a la progresión de VIN a carcinoma invasor de la vulva y es muy poco probable que esta asociación sea debida al azar.

Si comparamos las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (PFS) entre pacientes VIH-positivas y negativas mediante el test log-rank (ver Fig. 44), obtenemos un valor de p= 0.016. Podemos decir que el primer grupo (VIH+) presenta una PFS menor que el segundo (VIH negativas).

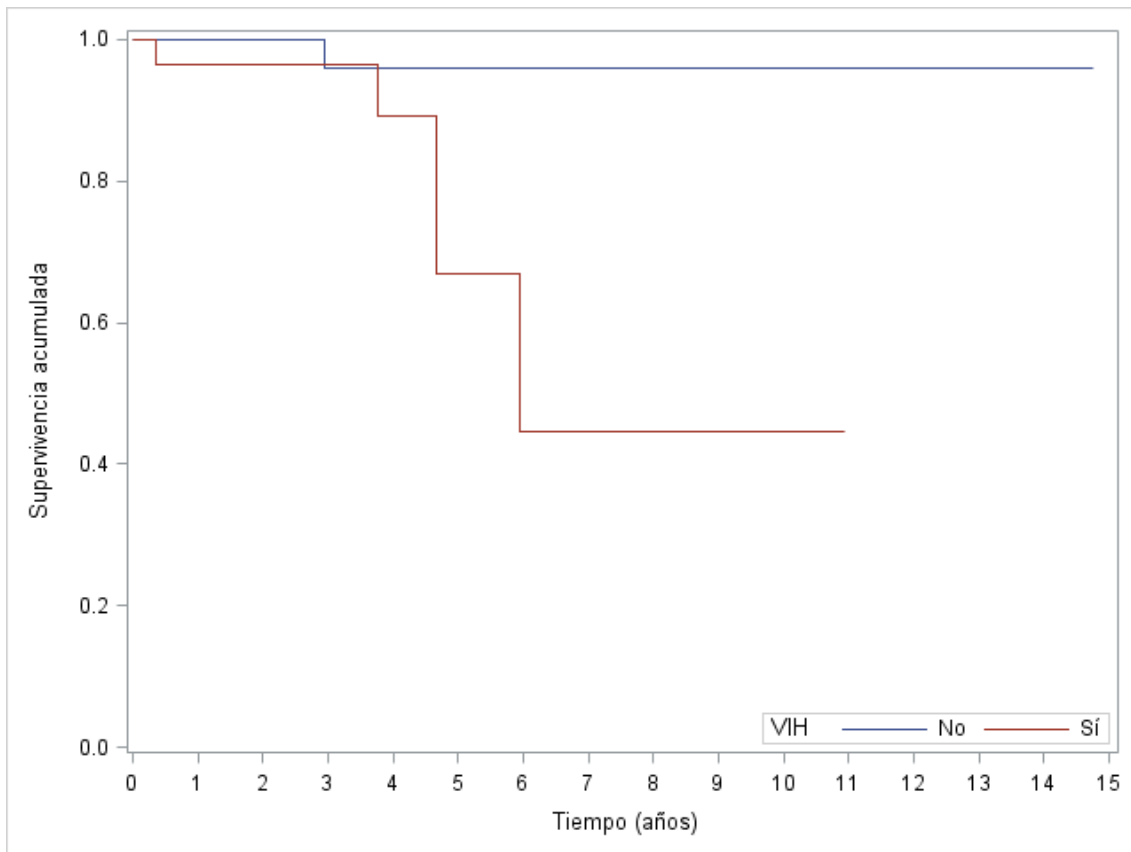


Fig. 44 Curvas de Kaplan-Meier de PFS en las pacientes VIH positivas y VIH negativas.

La media de los valores iniciales de CD4+ de las pacientes VIH + que habían progresado a cáncer fue de 320 cel. /mm<sup>3</sup>, frente a 276 de las que no lo habían hecho. Con la

prueba p de Wilcoxon se obtiene una p de 0.1831. La evolución no se relacionó con el nivel de CD4+.

### 3.- La presencia de liquen escleroso

En la Tabla XXIX observamos que 3 de 82 pacientes (3.6%) que no presentan liquen en el momento del diagnóstico han progresado a carcinoma invasor durante el seguimiento. Y de las 12 pacientes que sí tenían liquen escleroso vulvar, 3 pacientes, o el 25% progresaron a carcinoma. Dicho de otro modo, el 10 % de los casos de VIN que no progresaron presentaban liquen escleroso, frente al 50 % de los casos que sí lo hicieron.

Tabla XXIX: LE según PROGRESIÓN				valor de p
LE	PROGRESIÓN			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Fila				
% Columna				
No	79	3	82	0.0260
	96.34	3.66		
	89.77	50.00		
Sí	9	3	12	
	75.00	25.00		
	10.23	50.00		
Total	88	6	94	

Tabla XXIX: Progresión a carcinoma según la presencia de liquen escleroso (LE).

Si aplicamos el test de Fisher, el valor de p es igual a 0.02. Podemos decir que la variable liquen escleroso está asociada a la progresión de VIN, y esta diferencia es muy poco probable que sea debida al azar.

Para el tiempo de aparición de la progresión (PFS), obtenemos las curvas de Kaplan-Meier que vemos en la Fig. 45 . Mediante el test de log-rank obtenemos un valor de p

de 0.0038, que nos indica que la diferencia es significativa. La PFS fue menor para las pacientes que tenían liquen escleroso asociado.

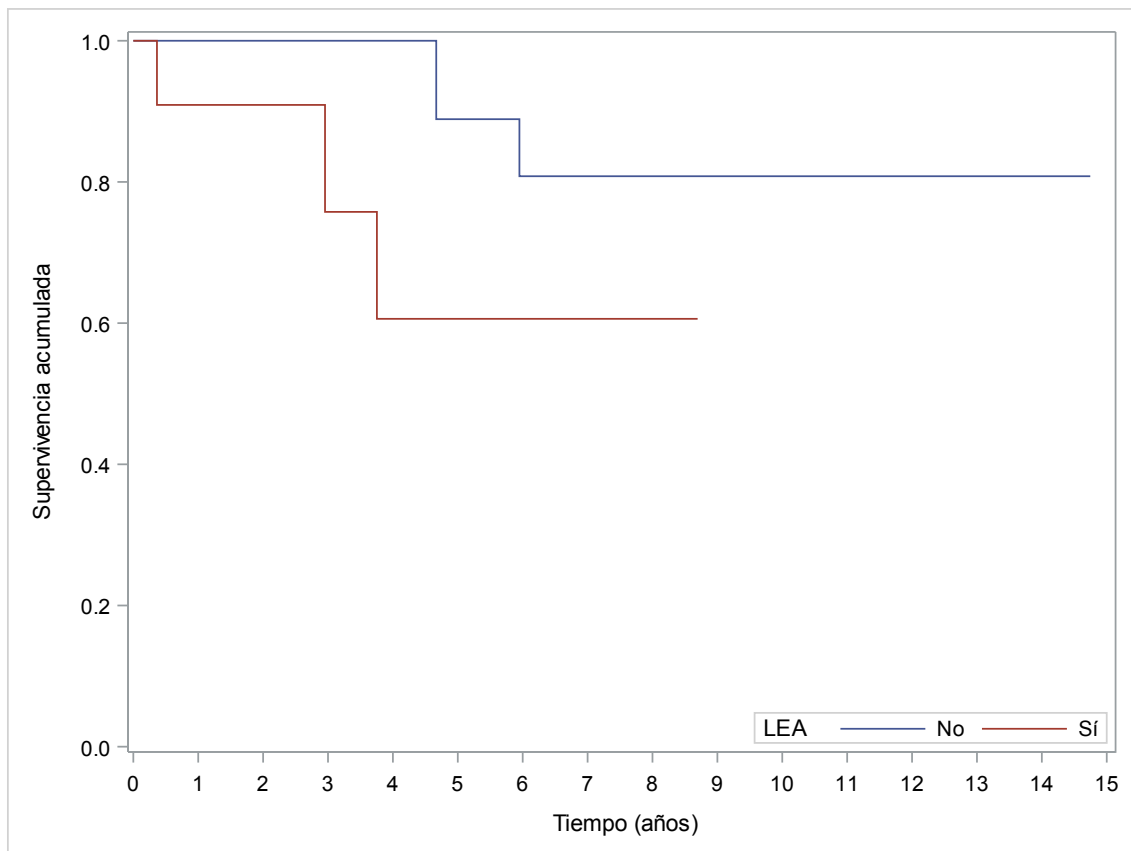


Tabla: PFS según la presencia de liquen escleroso

Test	Chi-Cuadrado	DF	valor de p
Log-Rank	8.3578	1	0.0038

Fig. 45: Curva de Kaplan-Meier del tiempo de aparición de progresión a carcinoma según la presencia de liquen escleroso y Test de Log-Rank.

#### 4.- El tabaco.

En la Tabla XXX, se estudia la progresión en función de si la paciente es fumadora o no y observamos que entre las pacientes que no progresan fuman el 59% de casos, frente al 66.6% de fumadoras entre las que sí progresan a carcinoma.

El 5% de no fumadoras frente al 7% de las pacientes fumadoras progresaron a carcinoma durante el seguimiento.

Tabla XXX: TABACO según PROGRESION				valor de p
TABACO	PROGRESION			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Fila				
% Columna				
No	36	2	38	1.0000
	94.74	5.26		
	40.91	33.33		
Sí	52	4	56	
	92.86	7.14		
	59.09	66.67		
Total	88	6	94	

*Tabla XXX: Cálculo estadístico del riesgo de progresión según si la paciente es fumadora o no.*

Si aplicamos el test de Fisher obtenemos una p igual a 1, que indica que no existe diferencia entre ambos grupos. La variable tabaco no influyó en la progresión de la enfermedad.

***5.- Enfermedad multicéntrica: Presencia de lesiones a otro nivel del tracto genital inferior.***

Estudiamos si el antecedente de CIN y/o VAIN (enfermedad multicéntrica) se asoció a un mayor de riesgo de progresión.

En la Tabla XXXI de frecuencias, observamos que 5 pacientes de las 6 que han progresado a carcinoma habían presentado previa o simultáneamente enfermedad multicéntrica. Una sola paciente de las de 41 pacientes sin enfermedad multicéntrica, progresaron frente al 9.5% de las pacientes con enfermedad multicéntrica.

Tabla XXXI: CIN o VaIN según PROGRESION				valor de p
CIN o VaIN	PROGRESION			
	No	Sí	Total	
Frecuencia				
% Fila				
% Columna				
No	40	1	41	0.2270
	97.56	2.44		
	45.45	16.67		
Sí	48	5	53	
	90.57	9.43		
	54.55	83.33		
Total	88	6	94	

*Tabla XXXI: Progresión a carcinoma en función de la presencia de lesiones en otras áreas del tracto genital inferior.*

Aplicando el test de Fisher, obtuvimos un valor de p igual 0.22. Es decir, no existen diferencias entre ambos grupos de pacientes. La variable enfermedad multicéntrica no se asoció a un mayor riesgo de progresión.

### **6.- Infección cervical por VPH**

Se han recogido muestras de ADN de VPH cervical en 76 de los 94 casos analizados.

Primero analizamos si la infección por cualquier tipo de VPH se asoció a un mayor riesgo de progresión. El valor de p obtenido mediante el test de Fisher fue de 0.29, lo que indica que no existió asociación.

Posteriormente se analizó si la infección cervical por los tipos de VPH 16-18, y los tipos de VPH 16-18-31-33-35 se asoció a un mayor riesgo de progresión. Como se observa en la Tabla XXXII, no hemos encontrado asociación estadística entre la infección cervical por ninguno de los 2 grupos de VPH, y progresión a carcinoma.



Tabla XXXII(I): Tipos 16-18 según PROGRESION				valor de p
<b>Tipos 16-18</b>				
PROGRESION				
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Fila				
% Columna				
No	60	3	63	0.5357
	95.24	4.76		
	83.33	75.00		
Sí	12	1	13	
	92.31	7.69		
	16.67	25.00		
Total	72	4	76	

Tabla XXXII (II): Tipos 16-18-31-33-45 según PROGRESION				valor de p
<b>Tipos 16-18-31-33-45</b>				
PROGRESION				
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Fila				
% Columna				
No	57	3	60	1.0000
	95.00	5.00		
	79.17	75.00		
Sí	15	1	16	
	93.75	6.25		
	20.83	25.00		
Total	72	4	76	

Tabla XXXII Riesgo de Progresión según la infección cervical VPH por los tipos de VPH de mayor riesgo oncogénico: (I) tipos 16 y 18. (II): tipos 16-18-31-33-35.

### 7.- Número de lesiones: VIN multifocal.

Estudiamos si la enfermedad multifocal influyó en la evolución de la enfermedad. La Tabla XXXIII de frecuencias muestra que entre las pacientes que no progresaron a

cáncer presentaban lesiones multifocales el 35.5 % de los casos, y entre las que sí progresaron lo hacían el 33.3%.

Si aplicamos el test de Fisher exacto obtenemos una p igual a 1. No existe asociación entre VIN multifocal y progresión a carcinoma. La variable enfermedad multifocal no se asocia a progresión.

Tabla XXXIII: Localizaciones 1/2+ y PROGRESIÓN				valor de p
Localizaciones 1/2+	PROGRESIÓN			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Fila				
% Columna				
1	56	4	60	1.0000
	93.33	6.67		
	63.64	66.67		
2+	32	2	34	
	94.12	5.88		
	36.36	33.33		
Total	88	6	94	

Tabla XXXIII: Progresión según enfermedad multifocal.

#### 8.- Tipo de Tratamiento y estado de los márgenes la pieza.

Finalmente, se analizó si el tipo de tratamiento y la afectación de los márgenes por la lesión podían tener relación con la progresión a carcinoma. Los valores de p obtenidos mediante el test de Fisher fueron respectivamente de 0.46 y 0.43, como vemos en la Tabla XXXIV y Tabla XXXV. Las variables tipo de tratamiento y estado de los márgenes de la pieza no se asociaron a la progresión de la enfermedad.

Tabla XXXIV : Tratamiento (agrupado) según PROGRESIÓN				valor de p
Tratamiento (agrupado)	PROGRESIÓN			
	No	Sí	Total	
Frecuencia % Columna				
Otros (RT, electrocoagulación)	6 6.98	1 16.67	7	0.4624
Exéresis + vulvectomía	49 56.98	3 50.00	52	
Imiquimod	8 9.30	1 16.67	9	
Láser + láser+exéresis	23 26.74	1 16.67	24	
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>6</b>	<b>92</b>	
Frecuencia Missing = 2				

*Tabla XXXIV: Relación entre el método de tratamiento y la progresión.*

Tabla XXXV: AFECTACIÓN DE MÁRGENES según PROGRESIÓN				valor de p
AFECT_MÁRGENES	PROGRESIÓN			
	No	Sí	Total	
Frecuencia % Columna				
No afectados por la lesión	36 46.15	1 20.00	37	0.4328
Afectados por la lesión	19 24.36	1 20.00	20	
No procede	23 29.49	3 60.00	26	
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>5</b>	<b>83</b>	
Frecuencia Missing = 5				

*Tabla XXXV: Relación entre el estado de los márgenes y la progresión.*

No pudimos analizar si la variable tipo histológico, es decir, si el VIN tipo diferenciado comporta un mayor riesgo de progresión, porque de los 4 casos iniciales, 2 presentaban un carcinoma oculto y de los 2 restantes, ninguno progresó a cáncer durante el seguimiento.

## OBJETIVO 9: ESTUDIAR LOS FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE RECIDIVA

### 1.- La edad.

Como vemos en la Tabla XXXVI, la edad media de las pacientes que recidivan es de 41 años, y la de las que no recidivan es de 45.5 años.

RECIDIVA	N	Media	Des Std	Err Std	Mínimo	Máximo	valor de p
No	60	45.5833	18.1410	2.3420	15.0000	87.0000	0.2137
Sí	34	41.1176	13.4632	2.3089	23.0000	81.0000	

Tabla XXXVI: Edad media y riesgo de recidiva.

Si aplicamos la prueba t obtenemos una p igual a 0.21 reflejando que no existen diferencias significativas entre ambos grupos. La variable edad no se asocia a un mayor riesgo de recidiva.

### 2.- La infección VIH

Observando la Tabla XXXVII, el 25% de las pacientes que no recidivan, frente al 53% de las que sí lo hacen son VIH positivas.

Si aplicamos el test de Fisher obtenemos una p de 0.008 confirmando la asociación entre la infección por VIH y el riesgo de recidiva y esta diferencia no es probable que sea debida al azar. La variable infección por el VIH se asocia a la recidiva de VIN.

Tabla XXXVII: VIH según RECIDIVA				valor de p
VIH	RECIDIVA			
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total	
No	45 75.00	16 47.06	61	0.0078
Sí	15 25.00	18 52.94	33	
Total	60	36	94	

Tabla XXXVII: Infección VIH y riesgo de recidiva, incluidas 94 pacientes.

Para estudiar la supervivencia libre de enfermedad (RFS) o las curvas de Kaplan-Meier de la aparición de recidiva nos basamos en la Tabla XXXVIII.

Tabla XXXVIII: Fallos de Tratamiento y Finales de seguimiento						Test de Log-Rank
Estrato	VIH	Total	Fallos	Pérdidas de seguimiento	Porcentaje de pérdidas	valor de p
1	No	61	16	45	73.77	0.0403
2	Sí	33	18	15	45.45	
Total		94	36	60	63.83	

Tabla XXXVIII: Número de Recidivas, pérdidas (final) de seguimiento y Test de Log-Rank para la recidiva de VIN en función de la infección por el VIH+

En la Tabla XXXVIII vemos que el número de recidivas entre las pacientes VIH-positivas fue de 18/33 (55%), frente a 16/61 (26%) de las pacientes sanas. En la Fig. 46 vemos las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad, en función de la infección VIH.

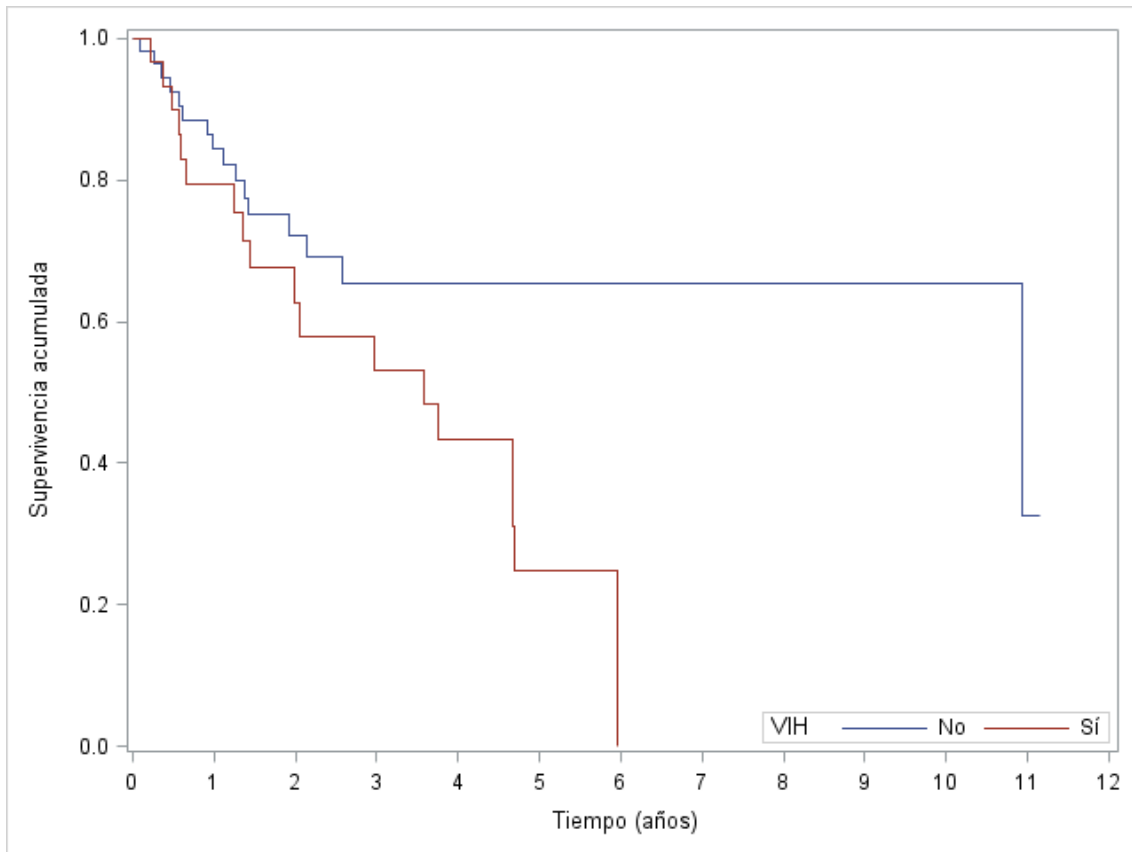


Fig. 46 Curvas de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan-Meier según infección VIH. Eje X: Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN. Cada escalón corresponde a un fallo de tratamiento (recidiva).

El test de log-rank obtiene diferencias significativas entre ambos grupos (seropositivas y seronegativas para VIH) en cuanto al tiempo de aparición de recidivas con un valor de  $p=0.04$ . La RFS fue menor para las pacientes VIH+.

### 3.- Liquen escleroso

Estudiamos si el antecedente de liquen escleroso influye en la aparición de recidivas de VIN.

Si observamos la Tabla XXXIX, el 13.3% de las pacientes que no recidivan y el 11.7% de las que sí recidivan presentan antecedente de liquen escleroso.

Con el test de Fisher obtenemos una p igual a 1.00, indicando que no existe diferencia entre ambos grupos de pacientes en cuanto al riesgo de recidiva. La variable liquen escleroso no se asocia a la recidiva de VIN.

Tabla XXXIX: LE según RECIDIVA				valor de p
LE	RECIDIVA			
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total	
No	52 86.67	30 88.24	82	1.0000
Sí	8 13.33	4 11.76	12	
Total	60	34	94	

*Tabla XXXIX: Antecedente de liquen escleroso (LE) y riesgo de recidiva.*

Si tenemos en cuenta el tiempo de aparición de la recidiva en función del antecedente de liquen escleroso, obtenemos las curvas de Kaplan-Meier, que podemos ver en la Fig. 47.

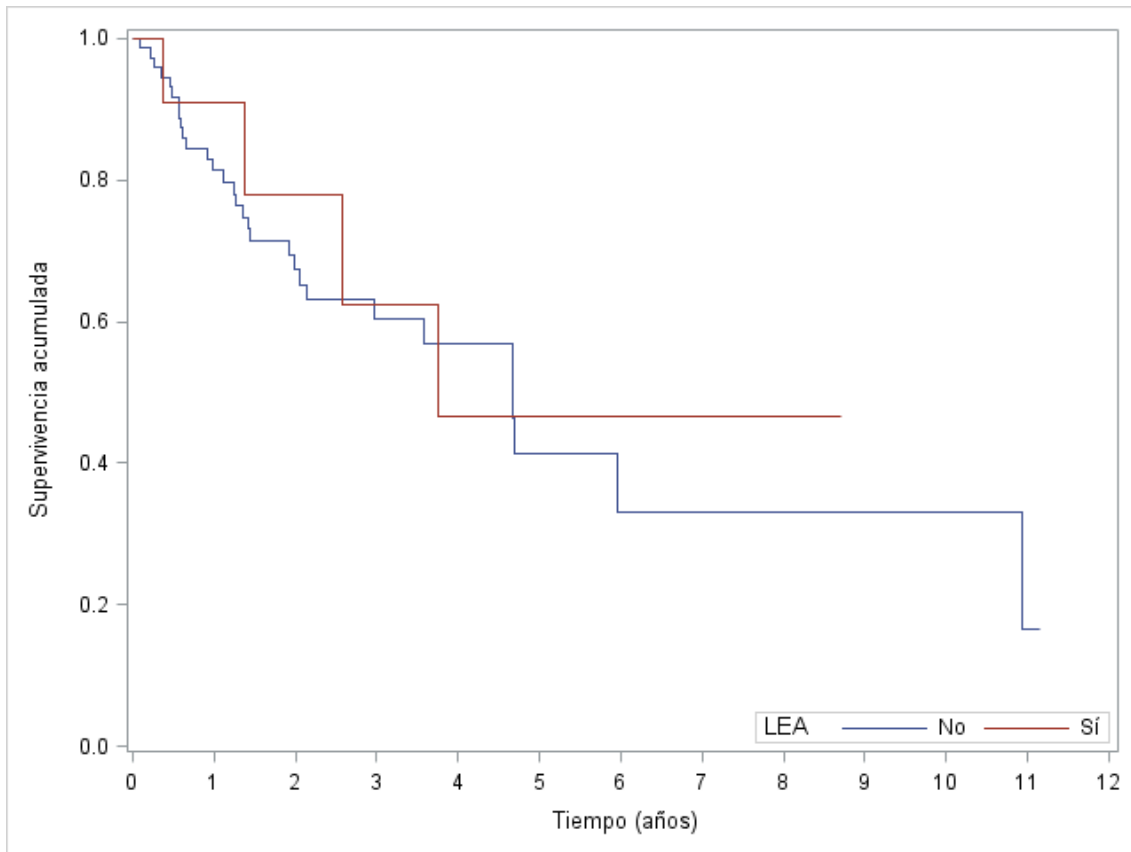


Fig. 47 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier: RFS según el antecedente de liquen escleroso. Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN.

En la Tabla XL vemos el resultado del test de log-rank que obtiene un valor de p de 0.73, e indica que no existen diferencias significativas. El antecedente de liquen escleroso no influyó en supervivencia libre de la enfermedad.

Tabla XL: Fallos de Tratamiento y no fallos según LE						Test Log-Rank
Estrato	LEA	Total	Fallos	Pérdidas de seguimiento	Porcentaje de pérdidas	valor de p
1	No	82	30	52	63.41	0.7334
2	Sí	12	4	8	66.67	
Total		96	36	60	63.83	

Tabla XL: Test de Log-Rank para la relación del antecedente de liquen escleroso y el tiempo de aparición de recidiva VIN.



#### 4.- Tabaco

Estudiamos la relación entre la adicción al tabaco y la recurrencia de la lesión. Observamos en la Tabla XLI que el porcentaje de fumadoras entre las pacientes que recidivan y no recidivan fue de 62 y 58% respectivamente. Aplicando el test de Fisher obtenemos una p de 0.8284, que indica que la diferencia no es estadísticamente significativa.

En nuestra población la variable ser fumadora no se asoció a la recurrencia de VIN, y la diferencia observada es probable que sea debida al azar.

Tabla XLI: TABACO según RECIDIVA				valor de p
TABACO	RECIDIVA			
Frecuencia %Columna	No	Sí	Total	
No	25 41.67	13 38.24	38	0.8284
Sí	35 58.33	21 61.76	56	
Total	60	34	94	

Tabla XLI: Relación entre adicción al tabaco y recidiva VIN. Frecuencias y test de Fisher.

Si nos fijamos en el tiempo de aparición de la recidiva según si la paciente es fumadora o no, obtenemos las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la Fig. 48.

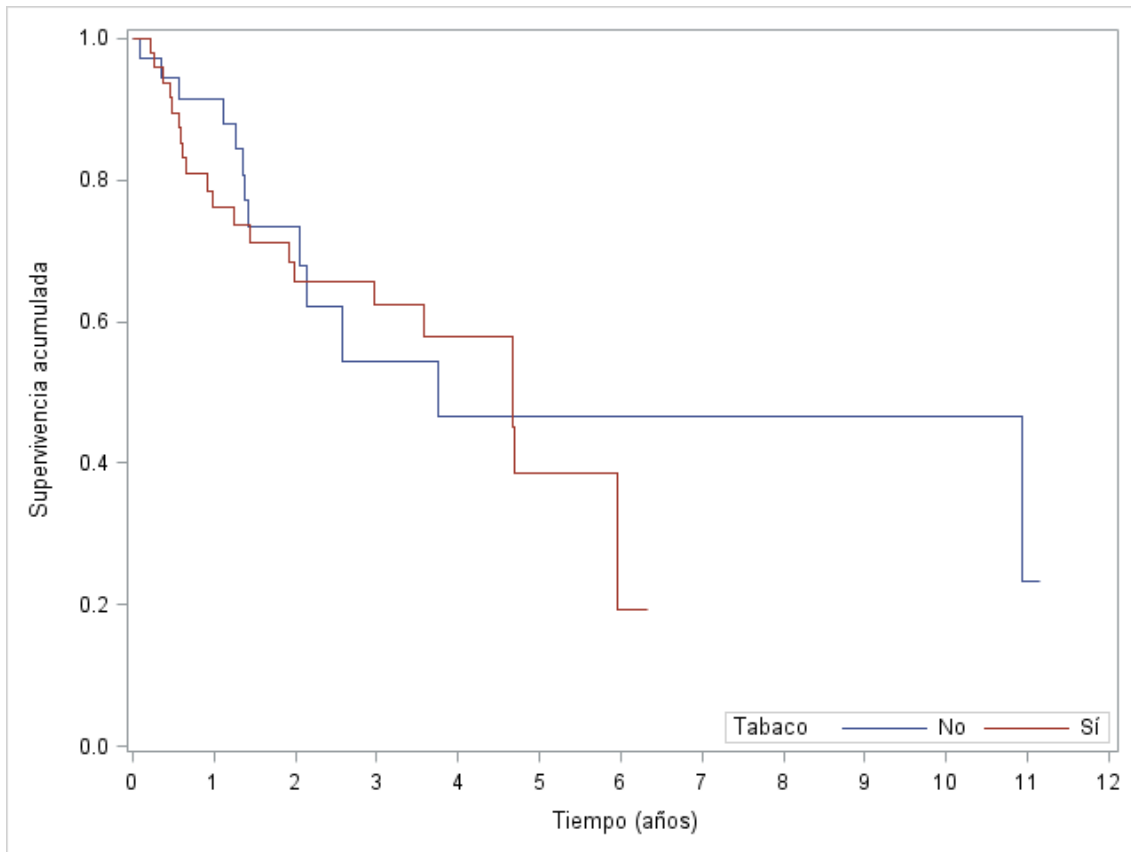


Fig. 48 Supervivencia libre de enfermedad ó tiempo de aparición de recidiva según la adicción al tabaco

Mediante el test de log-rank se obtiene una p de 0.64 (Tabla XLII), es decir que no existe diferencia significativa entre ambas grupos. No obtuvimos asociación entre la adicción al tabaco y el tiempo de aparición de recidiva de VIN.

Tabla XLII: RFS según TABACO

Test	Chi-Cuadrado	GL	valor de p
Log-Rank	0.2128	1	0.6446

Tabla XLII: Test de Log-Rank para el estudio de RFS del VIN según la adicción al tabaco

### 5.- Enfermedad multicéntrica

Estudiamos si la enfermedad multicéntrica predispone a la paciente a un mayor riesgo de recidiva.

En la Tabla XLIII, observamos que el 45% de las pacientes que no recidivan frente al 76% de las que sí lo hacen presentan lesiones multicéntricas.

Si aplicamos el test de Fisher obtenemos una  $p=0.005$ , que indica que la diferencia entre ambos grupos es significativa; es muy poco probable que esta diferencia sea debida al azar. Así podemos decir que la variable enfermedad multicéntrica predispone a la recidiva de VIN.

Tabla XLIII: CIN o VaIN según RECIDIVA				valor de p
CIN o VaIN	RECIDIVA			
	No	Sí	Total	
Frecuencia				
% Columna				
No	33	8	41	0.0046
	55.00	23.52		
Sí	27	26	53	
	45.00	76.47		
Total	60	34	94	

*Tabla XLIII: Relación entre enfermedad multicéntrica y recidiva VIN.*

Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad VIN en función de la variable enfermedad multicéntrica las podemos ver en la Fig. 49.

El test de log-rank obtiene un valor de p de 0.019, indicando que existe diferencia significativa entre los dos grupos. La variable enfermedad multicéntrica se asocia a una menor RFS.

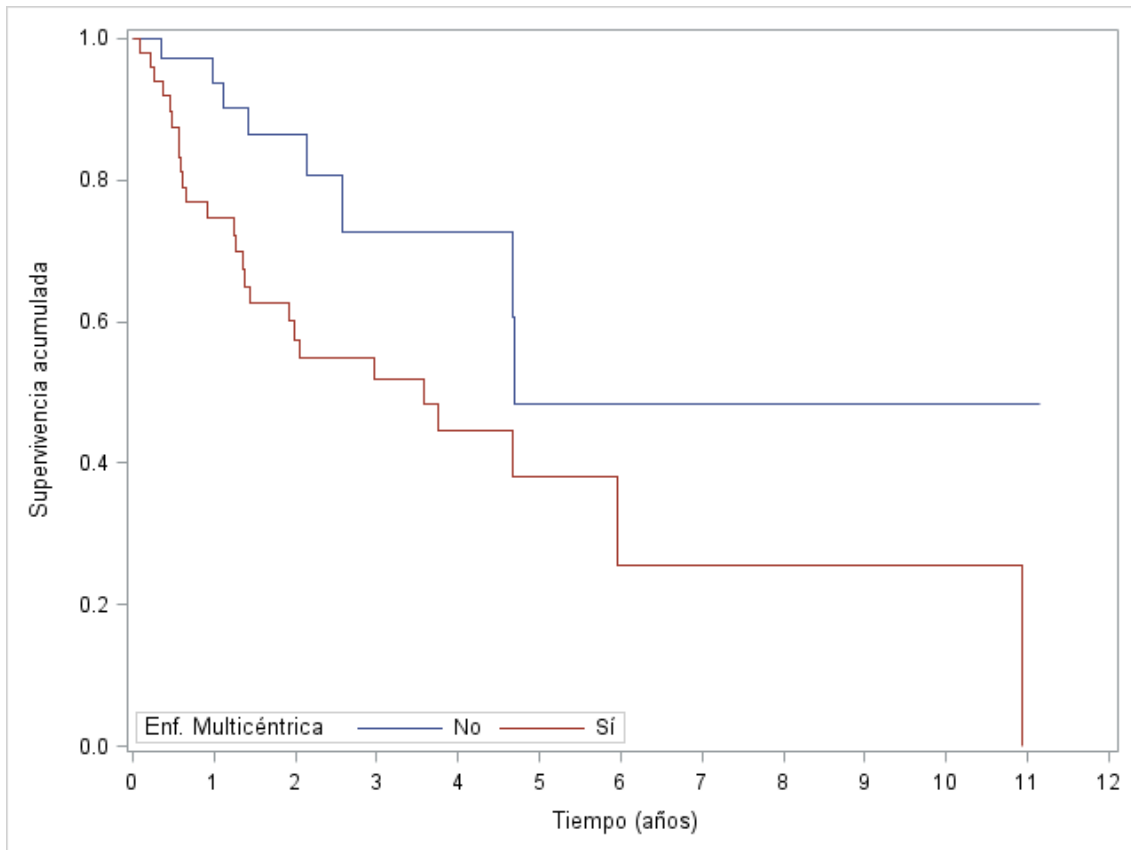


Tabla: RFS según Enfermedad Multicéntrica

Test	Chi-Cuadrado	GL	valor de p
Log-Rank	5.4532	1	0.0195

Fig. 49 Curva de Kaplan-Meier del tiempo de aparición de recidiva VIN según enfermedad multicéntrica y Test de log-rank.

## 6.- Infección cervical por el VPH

La infección cervical por los tipos de VPH de alto y bajo riesgo y por todos los tipos de VPH analizados en conjunto, se asoció a un mayor riesgo de recidiva de VIN, según vemos en las Tabla XLIV (I) y (II) de frecuencias y los respectivos test de Fisher, cuyos valores de p fueron de 0.04 y 0.03.

Tabla XLIV (I): VPH alto y bajo riesgo según RECIDIVA				valor de p
VPH	RECIDIVA			
Frecuencia % Columna	No	Sí	Total	
negativo	16 34.04	3 10.34	19	
bajo riesgo	6 12.77	3 10.34	9	0.0488
alto riesgo (oncogénico)	25 53.19	23 79.31	48	
Total	47	29	76	

Tabla XLIV (II): VPH positivo según RECIDIVA				valor de p
VPH positivo	RECIDIVA			
Frecuencia %Columna	No	Sí	Total	
No	16 34.04	3 10.34	19	
Sí	31 65.96	26 89.66	57	0.0284
Total	47	29	76	

*Tabla XLIV: Relación infección VPH cervical de alto riesgo, bajo riesgo y recidiva VIN.*

En la Tabla XLV observamos que no hubo mayor riesgo de recidiva en aquellas pacientes con infección cervical por los genotipos 16-18. El 24 % de las pacientes que recurren tienen infección cervical por los tipos de VPH 16 y 18, frente al 13% de las que no lo hicieron. El valor de p obtenido con el test de Fisher de 0.22.

La variable infección cervical por los tipos de mayor riesgo oncogénico no se asocia con la recurrencia de VIN, y la diferencia observada, probablemente es debida al azar.

Tabla XLV: Tipos 16-18 según RECIDIVA				valor de p	
Tipos 16-18	RECIDIVA			Total	0.2241
	No	Sí	Total		
Frecuencia					
% Columna					
No	41 87.23	22 75.86	63		
Sí	6 12.77	7 24.14	13		
Total	47	29	76		

Tabla XLV Riesgo de recidiva según la infección cervical por los tipos 16-18.

Si realizamos sendas curvas de Kaplan-Meier para las que presentaban infección cervical VPH en conjunto y las que no la presentaban obtenemos la gráfica de la Fig. 50.

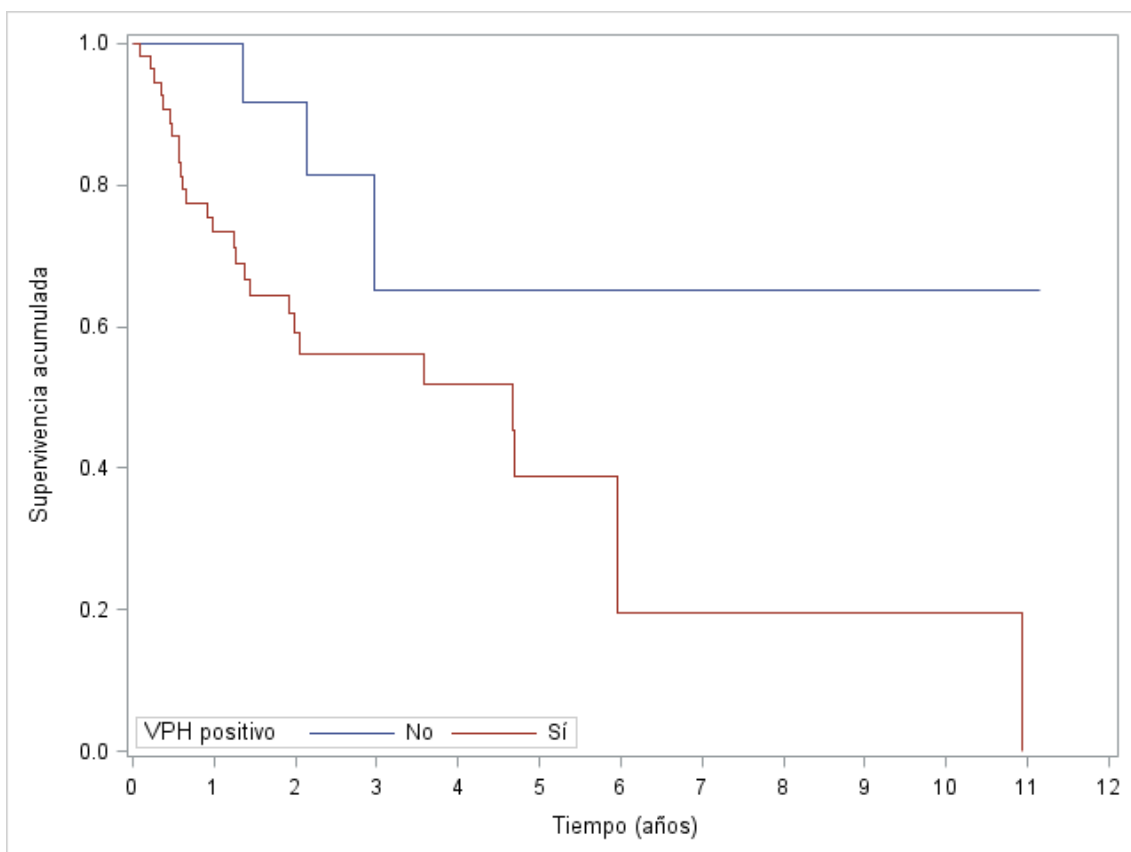


Fig. 50 Curvas de Kaplan-Meier: Tiempo de aparición de recidiva según la presencia de infección cervical por VPH.

Y si aplicamos el test de log-rank, Tabla XLVI, éste muestra que el tiempo libre de enfermedad (recidiva) fue mayor para las pacientes que no presentaban infección cervical por VPH.

Tabla XLVI: RFS según la infección cervical por VPH

Test	Chi-Cuadrado	DF	valor de p
Log-Rank	4.0877	1	0.0432

Tabla XLVI Test de Log-Rank para el tiempo de aparición de recidiva según la presencia de infección cervical por VPH.

### 7.- Número de localizaciones: Enfermedad multifocal

Estudiamos si la existencia de más de una localización en la vulva o la enfermedad multifocal, se relaciona con un mayor riesgo de recidiva. Si observamos la Tabla XLVII, vemos que el 26.6% de las pacientes que no recidivan frente a un 53% de las que sí recidivan presentan VIN multifocal.

Aplicamos el test de Fisher para estudiar la diferencia y obtuvimos una p igual a 0.01, que indica que esta diferencia es significativa. Podemos decir que la VIN multifocal recidiva con más frecuencia que la que sólo tiene una localización en la vulva.

Tabla XLVII: Localizaciones 1 ó 2+ según RECIDIVA

Localizaciones 1/2+	RECIDIVA			valor de p
	No	Sí	Total	
Frecuencia				
% Columna				
1	44 73.33	16 47.06	60	0.0144
2+	16 26.67	18 52.94	34	
Total	60	34	94	

Tabla XLVII: Enfermedad multifocal (> de 1 localización) y recidiva.

Si estudiamos el tiempo de aparición de la recidiva en función del número de localizaciones (una y 2 o más localizaciones), obtenemos las curvas de Kaplan-Meier que vemos en la Fig. 51.

Mediante el test de log-rank obtenemos una p igual a 0.014, que indica que la diferencia entre ambos grupos en el tiempo de aparición de recidiva o RFS es significativa, ver la tabla bajo la Fig. 51. La variable número de localizaciones o enfermedad multifocal está asociada a la RFS, o el tiempo de aparición de la recidiva.

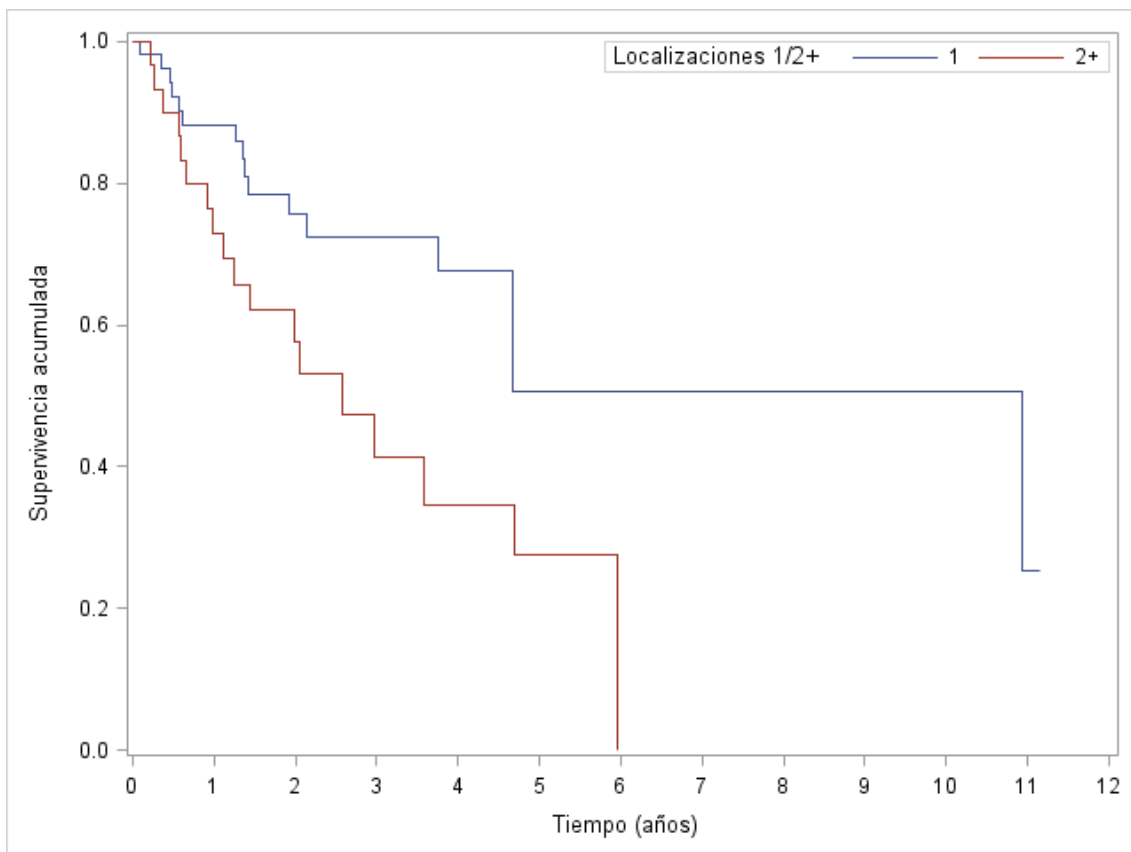


Tabla: RFS según la Enfermedad Multifocal

Test	Chi-Cuadrado	GL	valor de p
Log-Rank	5.9805	1	0.0145

Fig. 51 Curvas de Kaplan-Meier de aparición de recidiva (RFS) según enfermedad multifocal. Test log-rank que compara ambas curvas.



## 8.- Tipo de tratamiento

Para estudiar la relación entre el método de tratamiento y la aparición de recidiva, lo calculamos de 2 formas: Para las pacientes que habían requerido más de un tratamiento inicial y éstos habían sido diferentes (por ej., primero imiquimod y después láser), analizamos las 2 opciones. Primero comparamos el primer tratamiento utilizado en cada caso, y en segundo lugar el último tratamiento utilizado.

La diferencia entre las 2 opciones fue de 10 casos. En el primer tratamiento hay 2 exéresis más, 3 láseres menos, 3 imiquimod más y 2 “Otros” menos respecto del último tratamiento.

Analizando el primer tratamiento, en la Tabla XLVIII vemos que el test de Fisher obtiene un valor de p de 0.56, es decir no existen diferencias en el número de recidivas en función del primer tratamiento utilizado. La variable tipo de tratamiento no se asocia a un mayor riesgo de recidiva.

Tabla XLVIII Primer Tratamiento (agrupado) según RECIDIVA				valor de p
Tratamiento (agrupado)	RECIDIVA			
	No	Sí	Total	
Frecuencia				
% Fila				
Exéresis + vulvotomía	33 61.11	21 38.89	54	0.5670
Láser + láser+exéresis	14 66.67	7 33.33	21	
Imiquimod	9 75.00	3 25.00	12	
Otros (RT, electrocoagulación)	2 40.00	3 60.00	5	
Total	58	34	92	
Frecuencia Missing = 2				

Tabla XLVIII: Tipo de tratamiento y riesgo de recidiva. (Primer tratamiento).

En la Tabla XLIX vemos los casos en cada grupo de tratamiento, las recidivas y los casos que no recidivan, el valor de p del test de log-rank y las curvas de Kaplan-Meier en la Fig. 52, tomando el primer método de tratamiento utilizado en cada caso.

Podemos observar que las curvas de Kaplan-Meier son superponibles, tal como queda reflejado en los valores de p del test de log-rank. Se comprueba que no existen diferencias significativas en el tiempo libre de enfermedad en función del tipo de tratamiento recibido, o también, la supervivencia libre de enfermedad no depende del primer tipo de tratamiento utilizado.

Tabla XLIX: Recidiva según el primer tratamiento recibido						Log-Rank
Estrato	Primer TTO (agrupado)	Total	Fallo	No fallo	Porcent No fallo	valor de p
1	Exéresis + vulvectomy	54	21	33	61.11	0.7607
2	Láser + láser+exéresis	21	7	14	66.67	
3	Imiquimod	12	3	9	75.00	
4	Otros (RT, electrocoagulación)	5	3	2	40.00	
Total		92	34	58	63.04	

*Tabla XLIX: Tipo de tratamiento y recidiva. Primer tratamiento*

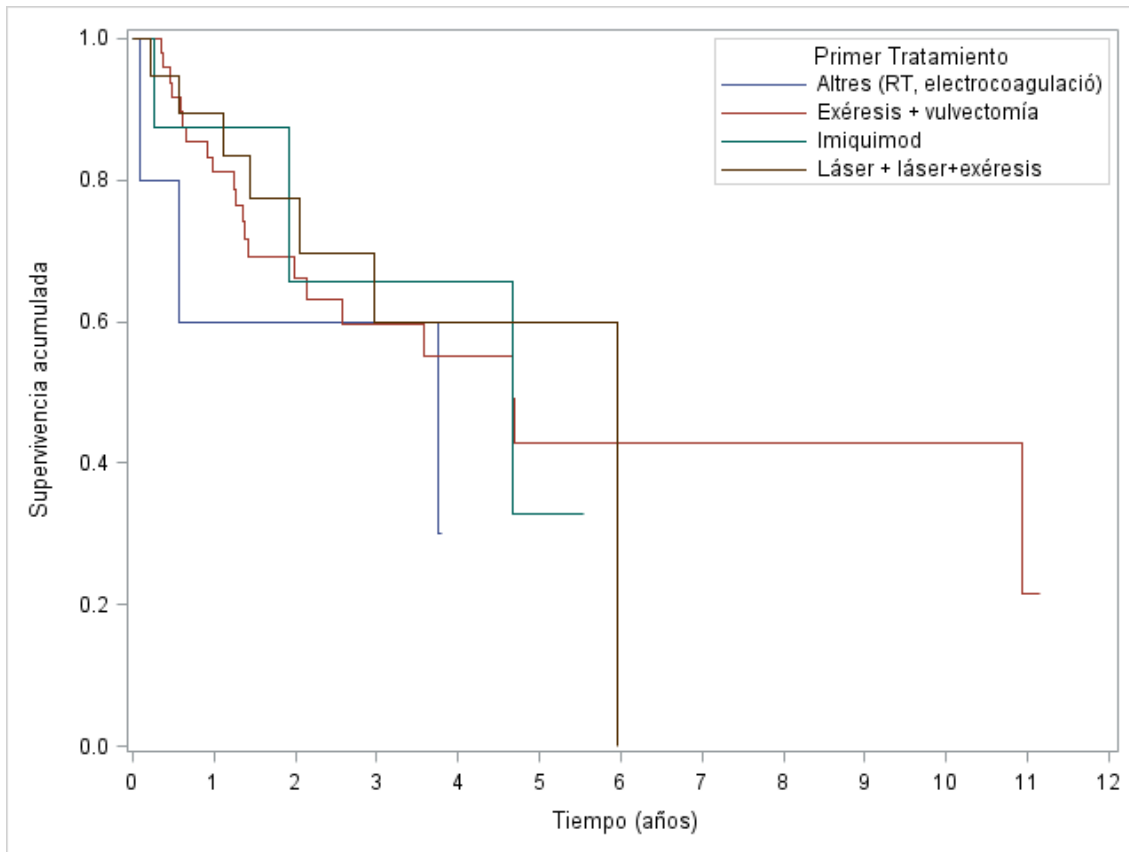


Fig. 52 Curvas de Kaplan-Meier de RFS según el Tipo de tratamiento: Primer tratamiento – Aparición de recidiva.

Estudiamos también la segunda opción, es decir, analizando el último método de tratamiento efectuado para el cálculo de la RFS. Con estos nuevos datos, los resultados difirieron de muy poco.

En las siguientes Tabla L y Fig. 53 evaluamos el tiempo de aparición de recidiva según el *último* tratamiento efectuado.

Tabla L: Recidiva según Último tratamiento utilizado						Log-Rank
Estrato	Ultimo TTO (agrupado)	Total	Fallo	No fallo	Porcent no fallo	valor de p
1	Exéresis + vulvectomía	52	18	34	65.38	0.0840
2	Láser + láser+exéresis	24	8	16	66.67	
3	Imiquimod	9	3	6	66.67	
4	Otros (RT, electrocoagulación)	7	5	2	28.57	
Total		92	34	58	63.04	

Tabla L: Tipo de tratamiento y recidiva. Último tratamiento- Aparición de recidiva.

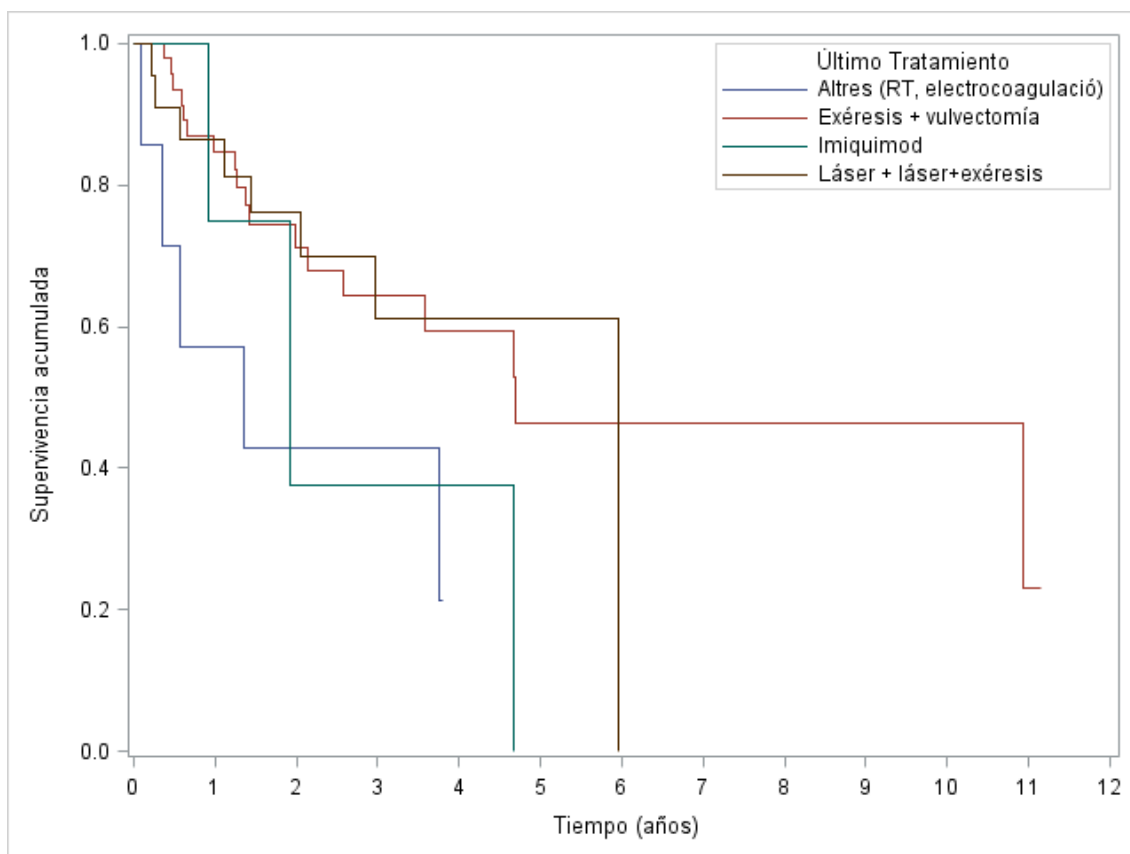


Fig. 53 Tipo de tratamiento y recidiva. Último tratamiento – Aparición de recidiva.

El porcentaje de fallos es el mismo, las curvas son prácticamente superponibles, y el test de log-rank confirma que el último tratamiento no se asocia al tiempo de aparición de recidiva.

### 9.- Estado de los márgenes de la pieza operatoria

De los 57 casos en los que se disponemos del estudio de los márgenes de la pieza operatoria se ha estudiado su relación con la recidiva de la lesión. Observamos en la

Tabla LI, que el 23 % de los casos de VIN que no recidivan frente al 55 % de los que sí recidivan tienen márgenes afectados por la lesión.

Con el test de Fisher obtenemos un valor de  $p = 0.008$ , que nos indica que la diferencia entre ambos grupos es significativa. La afectación de los márgenes de la pieza de exéresis se asocia a un mayor riesgo de recidiva de la lesión y es muy poco probable que esta diferencia sea debida al azar.

Tabla LI: Estado de los márgenes según RECIDIVA				valor de p
MÁRGENES	RECIDIVA		Total	
Frecuencia	No	Sí	Total	0.0077
% Columna				
No afectados por la lesión	30	7	37	
	76.92	38.89		
Afectados por la lesión	9	11	20	
	23.08	61.11		
Total	39	18	57	

*Tabla LI Recidiva VIN según el estado de los márgenes de la pieza de exéresis.*

*Si tenemos en cuenta también los casos no tratados mediante exéresis en los que no procede el estudio de los márgenes, en la*

Tabla LII vemos que la  $p$  es de 0.01, es decir, es significativa la diferencia entre los 3 grupos.

Tabla LII: ESTADO DE LOS MÁRGENES según RECIDIVA				valor de p
MÁRGENES	RECIDIVA		Total	
Frecuencia	No	Sí	Total	0.0173
% Columna				
No afectados por la lesión	30	7	37	
	54.55	25.00		
Afectados por la lesión	9	11	20	
	16.36	39.29		
Métodos No procede*	16	10	26	
	29.09	35.71		
Total	55	28	83	

*Tabla LII Recidiva VIN según el estado de los márgenes de la pieza de exéresis. Se han incluido los casos no tratados mediante exéresis. No procede\*: Casos no tratados con exéresis.*

Para estudiar si la afectación de los márgenes se asocia a un menor tiempo de supervivencia sin enfermedad, elaboramos las curvas de Kaplan-Meier que podemos ver en la Fig. 54.

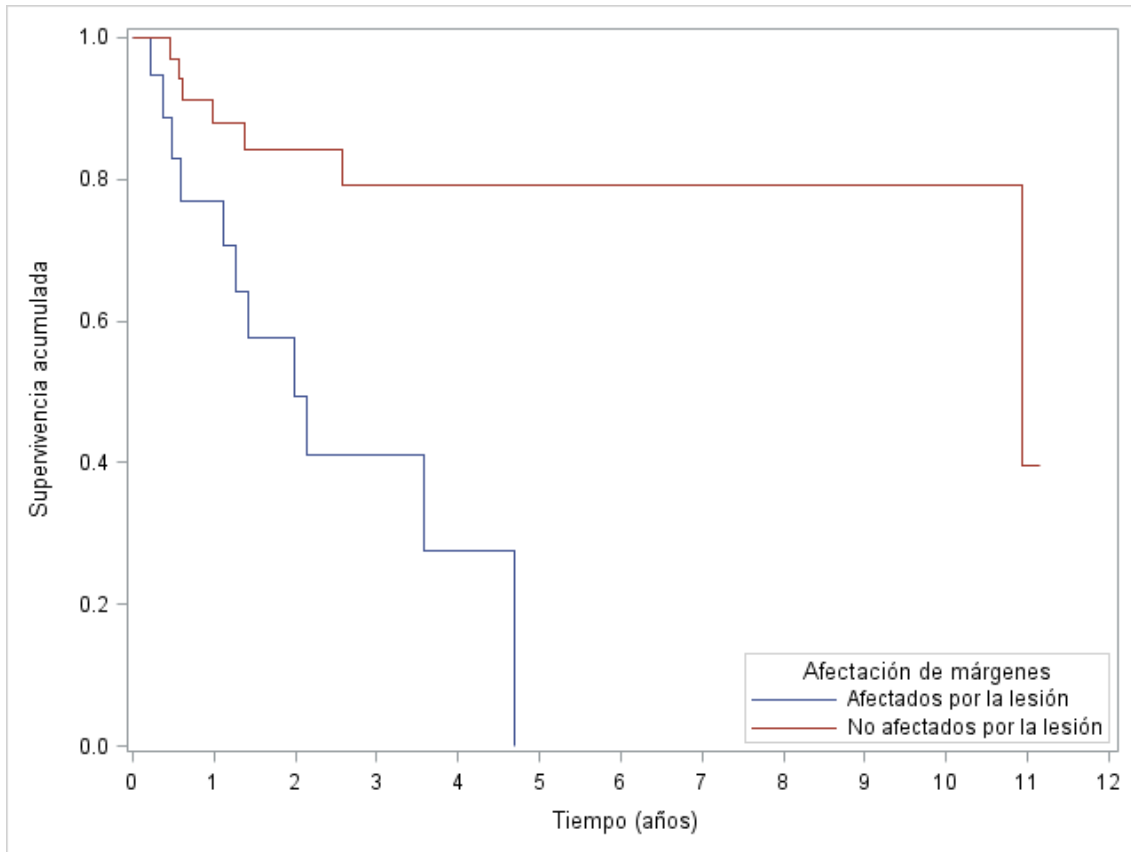


Fig. 54 Curvas de Kaplan-Meier de la recidiva según el estado de los márgenes de la pieza operatoria, teniendo en cuenta únicamente los casos en los que se ha analizado los márgenes.

Si aplicamos el test de log-rank obtenemos una p de 0.0006 que indica que sí existen diferencias entre las dos curvas de supervivencia, como vemos en la Tabla LIII. Existe diferencia en el tiempo de aparición de la recidiva según el estado de los márgenes.

Tabla LIII: RFS según el estado de los márgenes			
Test	Chi-Cuadrado	GL	valor de p
Log-Rank	11.6723	1	0.0006

Tabla LIII: Test Log-Rank Tiempo de supervivencia sin recidiva según el estado de los márgenes de la pieza operatoria.

Estudiamos finalmente si la infección VIH influyó en la frecuencia de márgenes positivos.

Observamos en la Tabla LIV que el 73% los márgenes de la pieza de las pacientes VIH+ fueron positivos, frente al 20% de los márgenes de las pacientes VIH negativas. El test de Fisher obtuvo un valor de p de 0.001, y por tanto podemos decir que esta diferencia no es debida al azar, y que la infección VIH influyó en el resultado de los márgenes en el tratamiento del VIN.

Tabla LIV: ESTADO DE LOS MÁRGENES según VIH				valor de p
AFFECT_MÁRGENES	VIH			
Frecuencia	No	Sí	Total	
% Columna				
No afectados por la lesión	33 78.57	4 26.67	37	0.0010
Afectados por la lesión	9 21.43	11 73.33	20	
Total	42	15	57	

*Tabla LIV: Estudio de la relación entre la infección VIH y la afectación de los márgenes de la pieza operatoria.*

### **10. Análisis univariado y multivariado**

Para el estudio de las variables asociadas a la recurrencia de la enfermedad se ha utilizado la regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Para realizar el análisis multivariado de los factores asociados a la recidiva, tomamos las variables que en el análisis univariado habían resultado significativos. Incluimos la infección por el VIH, la enfermedad multicéntrica, la enfermedad multifocal, y el estado de los márgenes.

En la Tabla LV vemos que en el análisis univariado, las variables infección por VIH, la enfermedad multifocal, la enfermedad multicéntrica, y los márgenes afectados se

asociaron significativamente a la recurrencia de la enfermedad, es decir tuvieron un HR con ambos límites de confianza por encima de 1.

En el análisis multivariado, sólo la enfermedad multicéntrica y la afectación de los márgenes obtienen un Hazard Ratio (HR) estadísticamente significativo, es decir se comportaron como factores independientes asociados a la recurrencia de la enfermedad. La enfermedad multifocal, con un HR de 2.1 se quedó cerca de la significación y la infección VIH resultó ser dependiente de los anteriores. La relación más intensa fue con el estado de los márgenes, puesto que el VIN con márgenes de resección afectados recidiva 8 veces más que cuando éstos están libres de enfermedad.

Variable:	HR Univariado (IC 95%)	HR Multivariado (IC 95%)
VIH	2.032 (1.016 – 4.062)	0.456 (0.146 – 1.421)
Multicéntrica	2.492 (1.126 – 5.516)	2.907 (1.072 – 7.879)
Multifocal	2.302 (1.156 – 4.587)	2.111 (0.820 – 5.434)
Márgenes:		
Afectados por la lesión	5.848 (2.100 - 16.286)	7.990 (2.341 – 27.267)
Incluidos otros métodos*	3.540 (1.275 - 9.823)	3.536 (1.082 – 11.553)

*Tabla LV: Análisis Univariado y Multivariado de los factores asociados a la recurrencia de VIN. \* Se incluyen en el análisis los casos no tratados mediante exéresis, en los que no existen márgenes.*





## **VI. DISCUSIÓN**



## VI. DISCUSIÓN

Este trabajo presenta la serie más larga de VIN en pacientes infectadas por el VIH, en la cual se evalúa la historia natural de la enfermedad VIN y la influencia de la infección VIH en la misma y en su manejo. Se han comparado con las pacientes VIH negativas tratadas en el mismo periodo de tiempo.

37 pacientes de las 107 pacientes que entran en el estudio son VIH +, y tras eliminar los 4 casos de carcinomas ocultos 33 pacientes son estudiados para la RFS y PFS. En la serie existen otros 5 casos con inmunodepresión por otra causa diferente al VIH, pero por ser muy escasos decidimos analizarlos junto al grupo de pacientes sanas (VIH negativas), y dejar al grupo *VIH positivo* como grupo estudio.

Hasta la fecha las series más extensas de VIN publicadas son la de Jones (72) en la que se describen 6 casos VIH positivos y la de Fehr (97) con 19 VIH +. El meta-análisis de Van Seters (73) con más de 3000 casos incluye 8 inmunodeprimidas pero no se especifica su etiología.

Observando el número de casos a lo largo del tiempo en la Fig. 27 no hemos detectado un claro aumento de los casos a lo largo de los 15 años del estudio. Pero si nos fijamos únicamente en las pacientes VIH negativas, sí parece existir un aumento de los casos de VIN a diferencia del grupo de VIH positivas, como podemos ver en la Fig. 28. La causa de esta diferencia hay que buscarla en la disminución del número de pacientes que nos son enviadas desde la Unidad de Infecciosas del Hospital. Es posible que la mejora del cuidado de estas pacientes a nivel ambulatorio junto con la tendencia hacia la baja de la incidencia de infección VIH en mujeres en Cataluña en los últimos 10 años, expliquen esta diferencia.

Dado que no se trata de un registro poblacional no podemos comparar con registros de otros países, como Estados Unidos y Noruega, donde se ha detectado un aumento en la incidencia de VIN en las últimas décadas(57)(59).

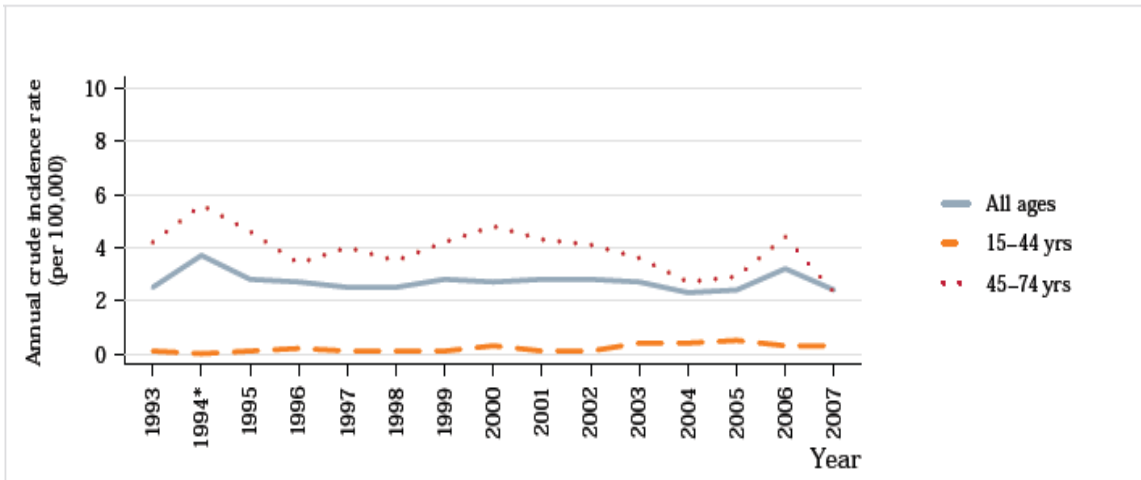


Fig. 55 Incidencia anual de cáncer de vulva en España de 1993 a 2007. \*1994 no hay datos de cáncer de vulva en el grupo de edad de 15-44 años. Cancer incidence in Five continents. Vol. X. IARC 2014

En la Fig. 55 que representa la tendencia en la incidencia de cáncer vulvar por grupos de edad en España en los últimos 15 años, no se observa un aumento de los casos en las pacientes jóvenes, a diferencia de otros países (56)(58)(59)(57)(54), en los que sí se ha detectado un discreto aumento de la incidencia, aunque en menor proporción que el VIN (Ver Fig. 16) y especialmente en el grupo de edad inferior a los 50 años.

El pico de edad de máxima de incidencia observado en nuestras pacientes se sitúa entre los 35 y 40 años tanto en las pacientes VIH+ como las VIH negativas, en la Fig. 30. Esta edad es menor a la de otras series publicadas, quizás porque son series más antiguas. En el grupo VIH negativo se observa un segundo pico de incidencia en la 8ª década de la vida, de menor intensidad (Fig. 30).

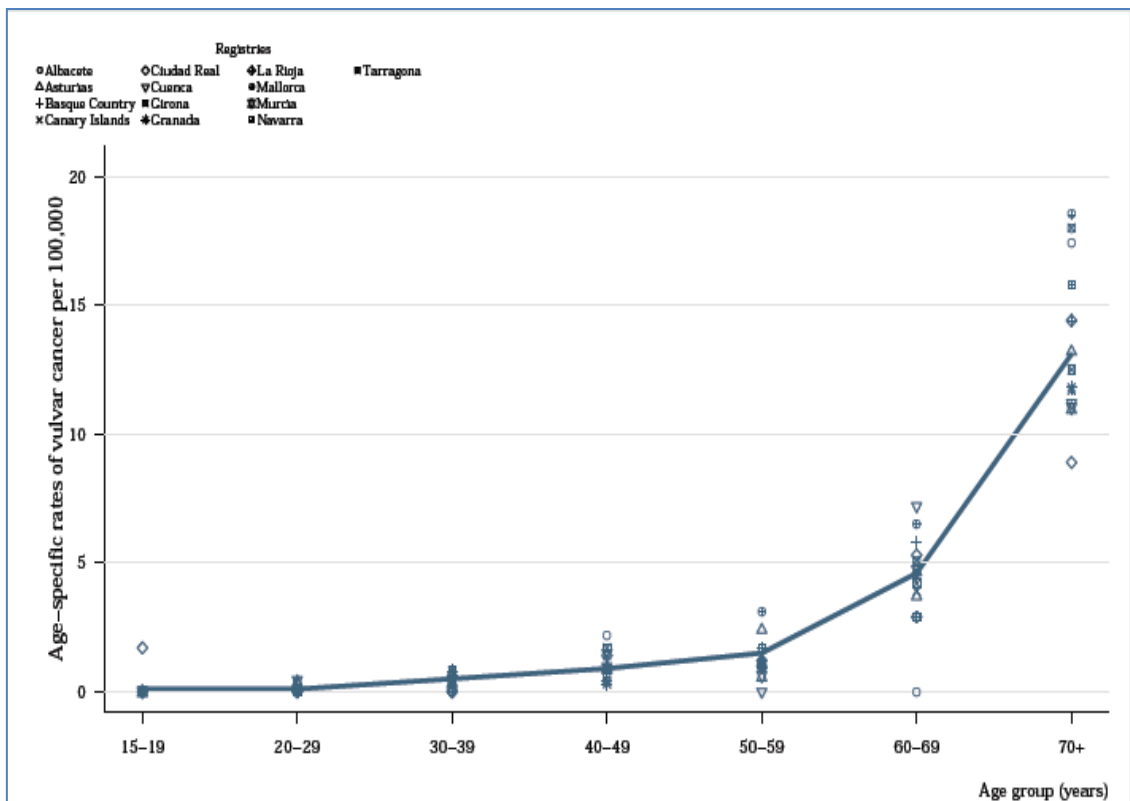


Fig. 56 Incidencia específica por edad de cáncer de vulva en España. Datos de Globocan 2012

Esta distribución en doble pico se asemeja a la distribución por edad de Judson(57) (Fig. 17) en la década de los años 80, que se caracterizaba por un pico máximo a la edad de los 50, junto a un segundo pico en la octava década.

A pesar de la edad tan joven de VIN observada en nuestra serie, el cáncer de vulva en España, según los datos de Globocan 2012 (117) reflejados en la Fig. 56, continúa siendo un cáncer de mujeres de edad avanzada. Es posible que en el futuro disminuya la edad media de las pacientes del cáncer de vulva del tipo basaloide.

El grupo de pacientes VIH+ registra una edad media y desviación estándar menor que las VIH negativas (36,5 vs 49 años respectivamente).

Esta diferencia de edad puede explicarse porque el inicio de la pandemia del VIH, en los años 90, es relativamente reciente, lo que hace que sean escasas aún las mujeres VIH+ con edad superior a 60 años. Otra explicación podría ser que la inmunosupresión ligada a la infección VIH hace que la lesión vulvar se desarrolle antes en el tiempo.

El segundo pico en la octava década de la vida en las pacientes sanas probablemente es consecuencia del deterioro de la inmunidad asociado a la edad avanzada, favoreciendo la aparición de VIN a esta edad, aunque la infección por el VPH haya tenido lugar en etapas más tempranas de la vida.

Entre las características de las pacientes VIH positivas, destaca un nivel de CD4 bajos, inferior a 500 en el 80% de casos e inferior a 200 en el 40%, con una media CD4 + baja tanto en el momento del diagnóstico, como al inicio de la enfermedad. El intervalo de tiempo desde el inicio de la infección VIH hasta el diagnóstico de VIN es muy largo, con una media de 12 años. Esto concuerda con la teoría de que el VIN tipo común está ligado a una inmunosupresión de larga evolución defendida por Chaturvedi (14). Este autor observa un aumento significativo de los carcinomas in situ e invasores de la vulva a lo largo de 10 años, y una asociación del VIN con el nivel de CD4+ bajo al inicio de la infección, a diferencia del cáncer de cérvix.

Pocos estudios describen el porcentaje de liquen escleroso asociado a VIN tipo común y VIN tipo diferenciado. Yang (50) observa LE en el 30% de los casos de VIN tipo diferenciado. Chiesa(118), en el 5% de Ca Vulva con VIN común, en el 56% de los cánceres con VIN diferenciado y en el 44% de los que no había VIN. Eva (77) encuentra LE en 20% de casos de VIN tipo diferenciado sin cáncer y en el 50% cuando además se asocia CV. No hay datos acerca del porcentaje de liquen escleroso asociado a VIN tipo común.

En nuestra serie aparece LE sólo en el 12% de los casos de VIN. Teniendo en cuenta que sólo había 4 casos de VIN tipo diferenciado, se explica la baja frecuencia de LE observado. En cuanto al tipo de VIN al que se asocia el LE en nuestra serie, vemos que aparece en el 5.7% de VIN tipo común frente a 50% (2 de 4) de VIN tipo diferenciado. La diferencia no es estadísticamente significativa. No podemos decir que el LE se asoció al VIN tipo diferenciado.

El porcentaje de mujeres fumadoras fue muy elevado, con un 58.3% del total de pacientes, tanto entre las VIH negativas, con un el 46% de casos, como en las VIH positivas, de las que lo eran en el 82%. Esta diferencia resultó significativa.

Este porcentaje de fumadoras está muy por encima de los datos de prevalencia de adicción al tabaco de Cataluña. En la encuesta de calidad de vida de 2013, el porcentaje de fumadoras entre las mujeres de más de 15 años era del 20,9%.

Esta característica se repite en todas las series publicadas de VIN como podemos ver en la Tabla LVI. Goffin (62) estudia asociación entre tabaco y VIN 3 y encuentra una OR de 8.30 (2.0-33.7).

Autor, Año	% fumadoras	Relación con Recidiva	Relación con Progresión
Sykes, 2002 (119)	50	No	-
Jones, 2005 (72)	84	-	-
Goffin, 2006 (62)	70	-	-
Khan, 2009 (64)	65	Sí	-
Nugent, 2011 (120)	60	No	No
Wallbillich, 2012 (100)	66	Sí	No
Fehr, 2013 (97)	42	Sí	Sí
Bradbury, 2016 (131)	58	No	No

*Tabla LVI: Relación tabaco, recurrencias y progresión en diferentes series. Los valores en blanco indican que no fueron evaluados por el autor.*

Nos llama la atención no haber obtenido ninguna relación entre el tabaco y la recidiva de la lesión descrita en más de la mitad de las series estudiadas, ni con la progresión a cáncer, descrita por Fehr.

La causa de la diferencia respecto de otros estudios podría ser la elevada prevalencia de la infección VIH cuya acción inmunosupresora es más potente que la del tabaco. Cuando coinciden ambos el efecto del tabaco podría quedar anulado por el de la infección VIH.

Una característica de las lesiones producidas por el VPH es su multicentricidad, más acentuada en las pacientes infectadas por el VIH. Esto se refleja en la frecuencia de la afectación cervical al mismo tiempo que la vulvar en nuestras pacientes.

Casi el 60 % de los casos presentaron una citología anómala, como podemos ver en la



Tabla VIII, con una mayor frecuencia en el grupo de VIH positivo.

Datos similares se observan si nos limitamos a la estudio únicamente de los lesiones de alto grado y a las lesiones vaginales: El 40% de las pacientes de nuestra serie presentaron CIN 2-3 asociado al VIN, y el 10% lesión vaginal (VAIN). Se asoció estadísticamente la infección VIH con la presencia concomitante de lesión cervical de alto grado y de lesión vaginal.

Si comparamos con otros autores (ver Tabla LVII), el porcentaje de enfermedad VPH a cualquier otro nivel del tracto genital inferior se sitúa entre 32 y 75%.

Autor, año	% CIN/VAIN/AIN
Sykes, 2002 (119)	66
Van Seters, 2005 (73)	32
Jones, 2005 (72)	36
HAMPL, 2007 (121)	53
Van Nieuwenhof, 2009 (55)	41
Khan, 2009 (64)	67,5
Nugent, 2011	30
Wallbillich, 2012 (100)	56
Van Esch, 2013 (122)	75,3
Bradbury, 2016 (131)	40

*Tabla LVII: VIN y enfermedad multicéntrica en pacientes VIH negativas.*

En la mayoría de los casos en los que existió enfermedad multicéntrica las lesiones se detectaron simultáneamente, en el mismo año que el diagnóstico de VIN.

La infección cervical por el VPH en conjunto fue más frecuente en el grupo VIH-positivo. Sin embargo, si separamos por genotipos, el porcentaje de pacientes infectadas por los tipos de mayor riesgo, 16-18-31-33-35, fue el mismo en ambos grupos. Esto refuerza la idea de que la mayor prevalencia de infección VPH en la mujer infectada por VIH es a expensas de los tipos menos oncogénicos, que regresan en la paciente sana, pero que en la paciente VIH+ se hacen persistentes. Los tipos de alto riesgo en cambio son persistentes tanto entre las pacientes VIH + como las negativas.

El motivo de consulta más frecuente de nuestro grupo fue el estudio de una lesión vulvar, y en segundo lugar, el seguimiento de una paciente de riesgo. La sintomatología como motivo de consulta fue mucho menos frecuente. La condición de nuestro hospital como centro de referencia de la Patología de tracto genital inferior y de la Infección por el VIH puede haber influido en la escasa frecuencia de sintomatología registrada como motivo de consulta en nuestra serie. Las pacientes acuden ya con el diagnóstico de lesión vulvar o para control por ser paciente de riesgo para tumores asociados a VPH.

Entre los casos con sintomatología, el prurito fue el síntoma más frecuente, seguido del dolor y sangrado.

En otras series como la de Van Seters (73), la sintomatología aparece en más del 50% de casos, y en la de Jones (72), en el 82% de casos.

En relación a la morfología, las formas de presentación más frecuentes (Tabla XII) fueron la pápula blanca plana que aparece en el 38% de casos, seguida de la pápula pigmentada, en el 25%, y la pápula verrucosa, en el 16%. Estos datos son superponibles a los de la serie de Jones (72), que describe un 38% de lesiones blancas, un 27% de pigmentadas y 17% rosadas o rojas.

No observamos diferencias en la morfología de la lesión entre las pacientes VIH positivas y negativas.

En cuanto al tipo histológico, entre los 74 casos clasificados, encontramos 4 VIN tipo diferenciado (5.4%) y 70 VIN tipo común. Estos datos son similares al registro poblacional de Holanda (55) que incluye casi 2000 VIN de los que sólo el 3.5% fueron del tipo diferenciado. No se observaron diferencias en relación a la infección VIH (Ver Tabla XIII).

En cambio, sí detectamos diferencia significativa en el número de lesiones VIN. En la Fig. 39 vemos que casi el 80% de las pacientes VIH-negativas presentaban una única localización (VIN unifocal), frente a la tercera parte de las VIH positivas.

<b>Autor, año</b>	<b>Unifocal</b>	<b>Multifocal</b>
Jones, 2005	(56%)	(44%)
Massad, 2010	71 (49%)	74 (51%)
Fehr, 2013	308 (75%)	103 (25%)
Van Seters 2005	(51%)	(49%)
Bradbury, VIH -	50 (80%)	13 (20%)
Bradbury, VIH +	12 (36%)	21 (64%)

*Tabla LVIII: Porcentaje de lesiones unifocales y multifocales en series de VIN.*

En otras series, como vemos en la Tabla LVIII, el porcentaje de lesiones unifocales y multifocales es muy variable, aunque en la mayoría la relación es cercana al 1:1. Nuestro grupo de pacientes VIH-negativas se asemejaría a la serie de Fehr(97), con una proporción es de 3:1 a favor de las formas unifocales, mientras que el grupo de VIH-positivas se caracteriza por las lesiones múltiples. Parece claro que la multifocalidad es un rasgo característico del VIN de la paciente VIH-positiva.

El método de tratamiento inicial (primer tratamiento) más utilizado fue la exéresis amplia de la lesión, que fue el preferido para el tratamiento del VIN unifocal, a su vez, el más frecuente.

En el grupo de pacientes VIH negativas, como vemos en la Fig. 57, la técnica más frecuente fue la exéresis de la lesión con un 64%, seguida de LASER en el 17%. En el grupo VIH positivo, con mayor frecuencia de lesiones multifocales, los métodos más utilizados fueron por igual el láser sólo o combinado y la exéresis ambos con un 42% de los casos.

Esta diferencia es significativa, con lo cual, la variable infección por el VIH influyó en el método de tratamiento utilizado.

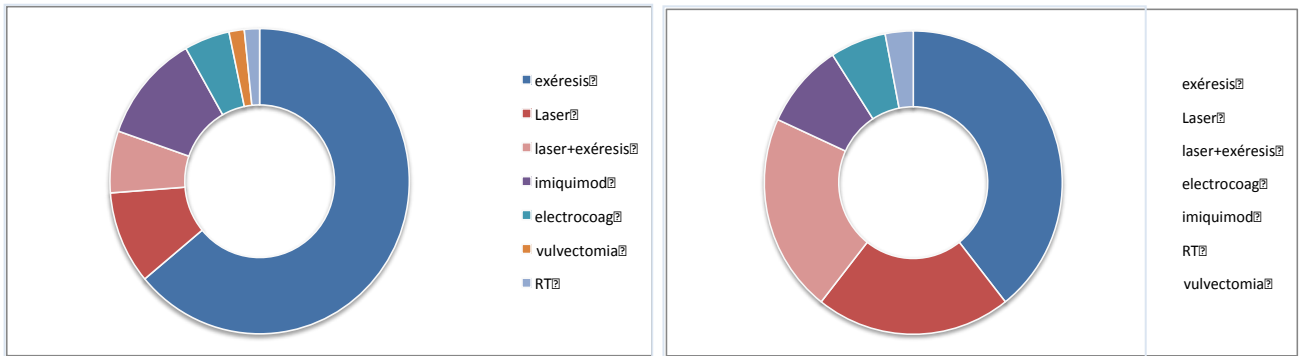


Fig. 57 a: Tipo de tratamiento en el grupo VIH negativo.

b: Ídem en el grupo VIH positivo (azul cielo: vulvectomía)

Comparando con otras series, vemos en la Fig. 58 que la exéresis amplia de la lesión ha sido la modalidad más utilizada en el tratamiento de VIN hasta el 2013, en la que el láser ha experimentado un gran avance respecto al resto de modalidades terapéuticas. Las razones de esta evolución hay que buscarlas en la edad de presentación cada vez más joven, el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y la mayor disponibilidad y experiencia en la técnica láser.

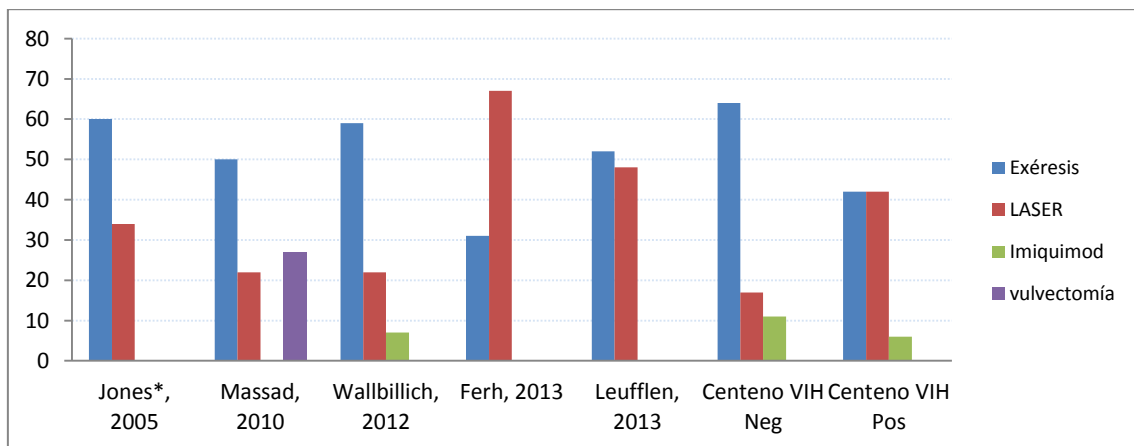


Fig. 58 Modalidad de tratamiento inicial (en porcentaje). \* Los casos que han recibido un único tratamiento.

El riesgo del tratamiento del VIN mediante una técnica ablativa o un tratamiento médico consiste en la posibilidad de tratar incorrectamente un carcinoma invasor. Es importante conocer el riesgo de carcinoma oculto cuando decidimos el tratamiento más adecuado para una paciente con VIN.

El porcentaje de carcinoma oculto fue del 10.3 %. De los 11 casos de carcinoma detectados, 1 de ellos corresponde a un carcinoma microinvasor, y el resto a carcinomas invasores. Estudiamos si la edad, la infección VIH, el tabaquismo, la asociación con liquen escleroso, la asociación con lesiones en otras localizaciones del tracto genital inferior y el tipo histológico de VIN influyeron en la presencia de un carcinoma oculto. Únicamente *el tipo histológico* se comportó como una variable asociada a carcinoma oculto.

Así, el 50% de los casos de VIN tipo diferenciado (2 de 4) tuvieron un diagnóstico histológico final de enfermedad invasora, frente al 7% de los casos de VIN común y el 12% de las no clasificadas.

El porcentaje de carcinoma oculto es muy variable según los diferentes autores. (Tabla LIX). Los mayores porcentajes descritos por Modesitt (98) y Husseinzadeh (123) son del 22% y 20% de invasión oculta respectivamente. Pero para ambos autores la mitad de los tumores sólo mostraban invasión superficial. Van Seters(73) en su meta-análisis describe un 3,2 % de carcinomas ocultos. Él mismo refiere que hay que tomar con precaución un porcentaje de carcinoma oculto tan elevado, cuando muchos de ellos son microcarcinomas, porque puede tratarse de un sobrediagnóstico. La irregularidad en la altura de las papilas puede hacer confundir un VIN con un carcinoma microinvasor.

Autor, año	Número de casos	Porcentaje cáncer oculto	Porcentaje de Microinvasor
Husseinzadeh (123), 1999	78	20,5	9
Modesitt (98), 1998	76	22	13,7
Van Seters (73), 2005	3322	3,2	2,3
Polterauner (101), 2009	186	9,6	
Bradbury (131), 2016	107	10,3	1

*Tabla LIX: Porcentaje de invasión oculta y de microinvasión tras un diagnóstico inicial de VIN 2-3.*

A la vista de los resultados, un VIN tipo diferenciado obliga a la exéresis de la lesión, a diferencia del VIN tipo común con un riesgo de invasión oculta menor (7%). En este

caso el tratamiento destructivo es una opción más segura, pero se requiere de experiencia en la colposcopia y manejo del VIN para evitar errores.

Algunos autores definen la progresión de VIN como la aparición de un carcinoma invasor *al menos un año después* del diagnóstico de VIN, por la posibilidad de que un carcinoma oculto escape al diagnóstico y tratamiento iniciales. En nuestra serie un caso de progresión a carcinoma invasor ocurrió 10 meses después del tratamiento inicial.

Durante el seguimiento se han diagnosticado 6 cánceres, que corresponde al 6,25% de los casos, durante un tiempo medio de 67 meses. Esto corresponde a una tasa global de progresión de la lesión VIN a carcinoma invasor de *13,71 por mil mujeres-año*. De esta manera, a diez años, el riesgo de progresión fue del 13,7 por 100.

Este dato no había sido calculado previamente. Otros autores sólo describen el porcentaje de progresión observado durante un tiempo determinado de seguimiento, como vemos en la Tabla LX.

<b>Autor, año</b>	<b>Porcentaje de Progresión</b>
Herod (124), 1996	7
Iversen (59), 1998	3,4
Jones (72) 2005	3,8
van Seters (73), 2005	3,4
van de Nieuwenhoff (55), 2009	5,7-32,8 (según edad)
Wallbillich (100), 2012	2,7
Fehr (94), 2013	6,1
Bradbury (131), 2016	6,25

*Tabla LX: Porcentaje de progresión a carcinoma invasor en las series publicadas.*

Este porcentaje de progresión, del 6.25 %, se encuentra entre los más elevados, sólo superado por Herod (124) pero hay que tener en cuenta el elevado número de pacientes infectadas por el VIH de nuestra serie.

Jones (72) describe dos patrones de progresión: la que se produce en el mismo lugar de una lesión tratada previamente y que aparece en un intervalo de tiempo de 2,5 años de media, y la que aparece en otro lugar y con un intervalo mucho mayor, de 13 años de media. También Fehr describe un doble pico en el tiempo de aparición de un cáncer después del tratamiento inicial, a los 2 años y 8 años.

Si observamos la curva de Kaplan-Meier de progresión de nuestra serie (Fig. 42), no observamos estos 2 picos en el tiempo de progresión. La media de aparición se sitúa entre los 3 y 6 años. Es posible que la razón de esta diferencia esté en el tiempo medio de seguimiento que fue menor, de 5.5 años.

No hemos recogido si el carcinoma tuvo lugar en la misma área tratada previamente.

Analizando los factores asociados a la progresión de la lesión a carcinoma infiltrante, obtuvimos relación con la infección por VIH y la presencia de liquen escleroso asociado al VIN.

La infección por el VIH se comportó como factor de riesgo de progresión. Progresan el 15% de las pacientes VIH+, frente a 1.5% de las pacientes sanas, como se ve en la Fig. 59.

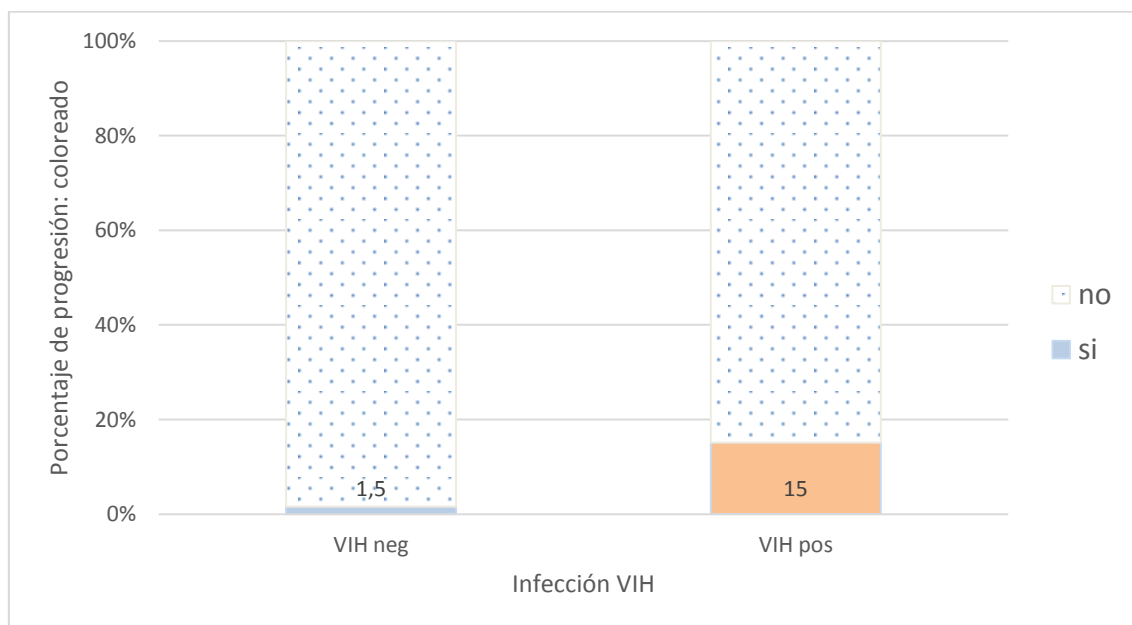


Fig. 59: Progresión a carcinoma de vulva en función de la infección por el VIH.

El 25% de las pacientes con liquen escleroso asociado a VIN han progresado a carcinoma invasor, frente al 3.5% de las que no lo tenían en el momento del diagnóstico. Este resultado es acorde con la asociación de liquen escleroso con el cáncer de vulva.

Las variables de edad media, tabaquismo, enfermedad multifocal y enfermedad multicéntrica, el método de tratamiento y estado de los márgenes cuando se extirpa la lesión, no se asociaron a la progresión del VIN en nuestra serie.

La edad media de las pacientes que no progresaron fue de 44 años, y la de las que sí lo hicieron, de 40 años. Llama la atención que la edad media de las pacientes que progresaron a cáncer es menor (aunque no estadísticamente). Van Nieuwenhof (55) por el contrario, observa una relación directa entre la edad y el porcentaje de progresión. Es posible que el elevado número de pacientes VIH + de nuestra serie, cuya media de edad es menor, esté en la base de esta aparente contradicción. Otros autores (97)(72) no encuentran relación entre edad y progresión.

La variable hábito de fumar no se asoció a la progresión en nuestro grupo. Aunque el elevado porcentaje de pacientes fumadoras es una característica de todo el grupo, no se detectaron más carcinomas entre las pacientes fumadoras.

En la literatura los datos son discordantes. Como vemos en la Tabla, Ferh (97) observa relación entre tabaco y progresión, mientras que Wallbillich (100) y Nugent (120) no la detectan.

La presencia de lesiones a otro nivel del tracto genital inferior o el carácter multicéntrico de la enfermedad no se asoció a un mayor riesgo de progresión. Sólo Jones (72) estudia su relación con la progresión a carcinoma y tampoco observa asociación estadística.

Tampoco observamos asociación de la infección cervical por los tipos de VPH 16 y 18 con la progresión de la enfermedad. No hallamos datos respecto al tipo de VPH y progresión en la literatura.

No observamos relación entre la enfermedad multifocal y la progresión a carcinoma. El razonamiento para la relación directa sería que un mayor número de lesiones podría



asociarse a un mayor riesgo si éste fuera sumatorio, y para la relación inversa, el VIN tipo condilomatoso, cuya forma de presentación es típicamente multifocal, se asocia a un menor riesgo de progresión. Sin embargo no se ha podido demostrar ninguna de las 2 hipótesis. Fehr (97) observa una asociación estadísticamente significativa entre enfermedad multifocal y progresión mientras que otros, como Van Seters (73), no.

En cuanto a la relación inversa, Van Seters observa que 31 de los 33 casos que habían regresado espontáneamente eran multifocales, y Jones (72) describe regresión mayoritariamente en mujeres jóvenes con enfermedad multifocal (84%), sin embargo ninguno de ellos estudia directamente el riesgo de progresión en los casos de VIN multifocal.

No hemos podido analizar si el tipo histológico VIN tipo diferenciado se asocia a un mayor riesgo de progresión, porque de los 4 casos de VIN tipo diferenciado del estudio, 2 fueron cáncer oculto y de los 2 restantes ninguno progresó a cáncer.

Tampoco hemos realizado estudio multivariado con las variables asociadas a la progresión, la infección por el VIH y la presencia de liquen escleroso debido al escaso números de casos (N= 6 casos de progresión). En la Tabla LXI, vemos un resumen de los resultados del análisis en cuanto al riesgo de progresión.

Tabla LXI: Resumen de las variables analizadas y riesgo de progresión

Variable	valor de p
Edad media	0.5664
Infección VIH	<u>0.0191</u>
Presencia Liquen escleroso	<u>0.0260</u>
Adicción al tabaco	1.0000
Enfermedad multifocal	1.0000
Enfermedad multicéntrica	0.2270
Método de tratamiento	0.4613
Márgenes positivos	0.5478
Tipo histológico*	-

Tabla LXI: Resumen del análisis mediante test de Fisher de los factores de riesgo y progresión a cáncer. \*No analizado

El porcentaje de recurrencias de VIN en nuestra serie en conjunto fue del 36%. Se distribuyen entre 16 recidivas de 61 pacientes VIH-negativas (26%) y 18 casos de 33 VIH-positivas (55%).

En la Fig. 43 vemos que las recurrencias tienen lugar en su mayoría los 3 primeros años después del tratamiento. Posteriormente el número de pacientes que continúan en el estudio es muy pequeño porque han sido dadas de alta de la unidad, pero aún así todavía aparecen fallos de tratamiento.

Estos datos coinciden con los de Fehr (97), que tras 5 años de seguimiento, el 34% de sus pacientes aún sufren recurrencias. Wallbillich (100) obtiene una media de tiempo de supervivencia libre de enfermedad de 6 años. E indican que el seguimiento debe ser duradero.

No hubo diferencia entre la edad media de las pacientes que presentaron recurrencia y las que no lo hicieron, la edad no se asocia a la aparición de recurrencia.

Nugent (120), sí encuentra asociación de la recidiva con la edad y Jones (72) observa recurrencias más frecuentes entre las mujeres mayores de 30 años en comparación con las menores. El resto de autores no han observado relación entre edad y de recidiva de VIN.

La infección por VIH se comportó como variable asociada al riesgo de recidiva. Al final del estudio, el porcentaje de recidivas entre las pacientes VIH + fue el doble que las seronegativas como podemos ver en la Tabla XXXVII.

Las curvas de supervivencia libre de enfermedad para ambos grupos, también mostraron diferencia significativa, es decir, el tiempo de aparición de la recurrencia (RFS) fue menor en las pacientes VIH + (Fig. 46). Sin embargo al análisis multivariado demostró que no se trataba de una variable independiente para la recurrencia, (ver en la Tabla LV).

Probablemente el mayor porcentaje de márgenes afectados en el grupo VIH+ esté en la base de esta relación.

Sólo existe un dato en la literatura acerca de la recidiva de VIN en pacientes VIH + (125). El 65% de 20 casos requirieron un segundo tratamiento, en 4 años de seguimiento medio. En pacientes VIH negativas, el porcentaje de recurrencia descrito oscila entre el 20% y el 50%.

No observamos asociación entre la presencia de liquen escleroso y la aparición de recidivas ni hemos encontrado datos en la literatura en relación al LE.

El tabaco es considerado un factor de riesgo para VIN y su recidiva. Ha sido analizado por muchos autores pero los resultados son dispares. Fehr (97) y Wallbillich (100) obtienen asociación entre tabaquismo y riesgo de recurrencia y Khan (64) observa una asociación intensa entre la persistencia del hábito de tabaco y la persistencia de la enfermedad, 30 veces mayor en las fumadoras. Otros autores en cambio no la observan (119)(120) del mismo modo que nuestro grupo.

Las 54 pacientes con enfermedad multicéntrica recidivan con mayor frecuencia que el resto del grupo (50 vs 21%). Sólo 2 autores (126)(127) estudian esta característica pero con resultados diferentes. La infección cervical por el VPH de alto riesgo oncogénico se asocia también a una mayor frecuencia de recidivas (48% vs 24%) al igual que los autores anteriores(126) (127). Es razonable que ambos factores (enfermedad multicéntrica e infección VPH) obtengan resultados similares puesto que la infección VPH cervical implica afectación cervical, sinónimo de enfermedad multicéntrica. Sin embargo, cuando analizamos los tipos de VPH de mayor riesgo oncogénico, 16-18-31-33-35 no obtuvimos diferencias.

Los casos de VIN multifocal recurrieron con mayor frecuencia (53% vs 29%). A excepción de uno (120), todos los autores (124)(100)(99)(98)(97)(98)(93)(101) (100)(99)(98)(96)(95)(94)(73)(72)(71)(70)(69)(97)(100)(119)(126) que estudian esta relación llegan a esta misma conclusión.

Los datos acerca de recidiva de VIN en función de la técnica utilizada para el tratamiento de VIN son escasos. Según la revisión de Cochrane de 2014 y 2016 (128) existe un único ensayo clínico que compara 2 diferentes técnicas de tratamiento. La baja prevalencia de la enfermedad y el hecho de que la elección de un tipo u otro de

tratamiento dependen de otras variables además de la eficacia como la localización, extensión, tipo y edad de la paciente, hace muy difícil poder randomizar aleatoriamente y comparar diferentes técnicas. El único ensayo clínico descrito en la literatura (129) compara la vaporización láser con la aspiración quirúrgica ultrasónica (CUSA) y no obtiene diferencias en la aparición de recidivas entre las 2 opciones de tratamiento. El escaso número de casos impidió obtener la potencia suficiente para ser concluyente.

La mayoría de autores no observan diferencia entre los diferentes métodos de tratamiento, como podemos ver en la Tabla LXII. En nuestro grupo tampoco la observamos, tanto si consideramos el primer tratamiento aplicado como el último antes conseguir la eliminación completa de la lesión. Merece la pena mencionar los resultados de las series más recientes y numerosas de Wallbilich (100) y Fehr (97). En el primer caso, la exéresis de la lesión fue la técnica que presentó mejor resultado, al igual que Herod (124), Van Esch (122) y Leufflen (130). Fehr en cambio, obtiene mejores resultados con láser. Fue la técnica más utilizada en su serie, pero a diferencia del resto de autores que evaluaron el primer tratamiento aplicado, Fehr analiza el láser utilizado como segundo tratamiento. Jones (72), con 405 casos, tampoco observó asociación entre el método de tratamiento y la recidiva de la enfermedad.

Entre las pacientes tratadas mediante exéresis, el 55% de los casos con márgenes afectados por lesión presentaron una recidiva, frente a un 23% de los casos con márgenes libres de lesión. Esta diferencia es significativa, al igual que la RFS que con el test log-rank, también muestra diferencias.

El estado de los márgenes es el factor pronóstico de recurrencia más importante. El estudio de esta asociación ha sido invariablemente positiva en todas las series publicadas, a excepción de Fehr (97) e Hillemans (126) que no estudiaron los márgenes porque la mayor parte de sus casos fueron tratados mediante vaporización con láser y otras técnicas ablativas.

Con el análisis multivariado de los factores infección VIH, la enfermedad multicéntrica, enfermedad multifocal y márgenes afectados por la lesión, obtuvimos que la enfermedad multicéntrica y la afectación de los márgenes fueron factores de riesgo

independientes para la recidiva de VIN. La enfermedad multifocal casi llegó a la significación, pero la infección por el VIH no es independiente para la recidiva.

Autor, año	Nº de casos	edad	VIH/ inmunod	Tabaco	Enf.multi céntrica	VPH cervical	Multi- focal	Tipo de tto	Márge- nes
Herod, 1996	133							SI	
Sykes, 2002	65		SI	NO			SI		SI
Hillemans, 2005	93				NO	SI	SI	NO	
Jones, 2005	405	SI					SI	NO	SI
van Seters, 2005	3322							NO	SI
Ahr, 2006	68	NO	SI		NO	SI			SI
Khan, 2009	80	NO	NO	SI				NO	
Nugent, 2011	145	SI		NO			NO		SI
Wallbillich, 2012	303	NO	NO	SI			(tamaño) SI	SI	SI
Fehr, 2013	411		SI	SI			SI	SI	
Bradbury, 2016	103	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI

*Tabla LXII: Factores pronósticos de recidiva de VIN, según diferentes autores. (En blanco: no ha sido analizado)*

El punto fuerte de este trabajo está en que se presenta la serie más larga de VIN de pacientes VIH +, en el cual se evalúa la historia natural de la enfermedad y la influencia de la infección VIH en la misma y en su manejo, en relación a las pacientes sanas, VIH negativas, en un mismo periodo de tiempo.

No se trata de la serie de VIN más larga porque se trata de una enfermedad de baja prevalencia, pero se ha realizado un exhaustivo análisis estadístico con cálculos de tasas de recidiva y progresión no dados en otras series.

Los límites del estudio son su carácter retrospectivo, y el número pequeño de casos, que disminuyen el valor estadístico de los resultados obtenidos.

## **VII. CONCLUSIONES**



## VII. CONCLUSIONES

- I. Durante los 14 años en los que transcurre el estudio hemos observado un aumento de los casos de VIN de las pacientes seronegativas, pero no de las pacientes seropositivas para el VIH.
- II. El pico de edad de máxima incidencia de VIN, se situó entre los 35 y 40 años en los 2 grupos del estudio. Sin embargo la edad media del grupo VIH positivo, de 36 años, fue menor que la edad media de las VIH negativas, de 49 años.
- III. El liquen escleroso estuvo presente con la lesión VIN en el 13% de los casos, sin diferencias entre los 2 grupos del estudio y se asoció a la progresión pero no a la recurrencia de la enfermedad.
- IV. El porcentaje de fumadoras fue muy elevado en ambos grupos, doblando el porcentaje de fumadoras de la población de Cataluña, especialmente en las pacientes VIH positivas, entre las que se declaran fumadoras el 85%, frente al 45% de pacientes VIH negativas. Sin embargo no se observó asociación del hábito de fumar con la recurrencia ni con la progresión a cáncer.
- V. La forma de presentación más frecuente fue la pápula blanca o pigmentada de superficie lisa, rugosa o papilar. En el 50% de los casos aparecían condilomas. Entre las pacientes VIH negativas predominó la forma unifocal, a diferencia del grupo VIH positivo, donde lo hizo la multifocal.
- VI. Otra característica del VIN fue su carácter multicéntrico. Ambos grupos de pacientes presentaron infección cervical por el VPH, lesión escamosa cervical y/o vaginal además de la lesión vulvar, con más frecuencia entre las pacientes VIH positivas.
- VII. El método de tratamiento más utilizado fue la exéresis local amplia de la lesión, sobre todo en el grupo VIH negativo. Los márgenes resultaron afectados con mayor frecuencia en las pacientes VIH positivas. El segundo método fue el láser, más utilizado entre las pacientes VIH +, de forma única o en combinación



con la exéresis. Sin embargo, el tipo de tratamiento no influyó en la historia natural de la enfermedad ni en la respuesta al tratamiento.

- VIII. El riesgo de cáncer oculto tras un diagnóstico de VIN ha sido del 10.3%. De los factores analizados, únicamente el tipo histológico VIN tipo diferenciado presentó un riesgo mayor de diagnóstico final de cáncer.
- IX. La tasa de progresión global de VIN a carcinoma invasor a pesar del tratamiento fue de 14 por 1000 mujeres-año. Ésta aumenta a 30 por 1000 mujeres-año para el grupo de pacientes VIH positivas, y entre las pacientes VIH negativas la tasa observada fue de 4 por 1000 mujeres-año.
- X. Los factores de riesgo asociados a la progresión a cáncer invasor y a la supervivencia sin progresión (PFS) a pesar del tratamiento fueron la infección por el VIH y la presencia de liquen escleroso.
- XI. La tasa de recurrencia global observada fue de 100 por 1000 mujeres-año, es decir que cada año el 10% de las pacientes presentó una recurrencia. Para las pacientes VIH positivas, este riesgo aumenta a 125 por 1000 mujeres año mientras que en el resto de pacientes la tasa de recurrencia fue 86 por 1000 mujeres-año.
- XII. Los factores de riesgo asociados a la recurrencia y a la supervivencia libre de enfermedad fueron:
  - I. La infección por el VIH
  - II. La multifocalidad de la lesión
  - III. La enfermedad multicéntrica e infección cervical por los VPH en conjunto
  - IV. El estado de los márgenes afectados por la lesión.
- XIII. Mediante el análisis multivariado, solamente la enfermedad multicéntrica y los márgenes afectados se comportaron como factores de riesgo independientes para la recurrencia. La enfermedad multifocal quedó cerca de la significación,

mientras que la infección VIH fue claramente dependiente del resto de factores.

XIV. Finalmente podemos concluir que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana influye en:

- i. La historia natural de la enfermedad VIN porque disminuye la edad media de presentación en 12 años y aumenta el riesgo de progresión a carcinoma vulvar a pesar del tratamiento, de 4 a 30 por mil mujeres-año.
- ii. La forma de presentación, que se caracteriza por la multifocalidad, la afectación multicéntrica de cérvix, vagina y vulva y la frecuente presencia de condilomas.
- iii. En el tratamiento del VIN porque los márgenes resultaron afectados con mayor frecuencia. Y como consecuencia de ello, aumentó el número de fallos de tratamiento y disminuyó el tiempo libre de enfermedad.



## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1977;78:1–30.
2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*. 1997 May 5;102(5A):3–8.
3. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Jun 7;87(11):796–802.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12–9.
5. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518–27.
6. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 1;157(3):218–26.
7. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis*. 2008 Jan 15;197(2):279–82.
8. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010 Dec 15;202(12):1789–99.
9. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012 Jun;84(6):947–56.
10. de Sanjose S, Cortés X, Méndez C, Puig-Tintore L, Torné A, Roura E, et al. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Oct;140(2):234–40.
11. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1108–24.
12. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006 Mar 15;118(6):1481–95.
13. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al.

Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010 Dec;16(6):631–50.

14. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Aug 19;101(16):1120–30.

15. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jul 16;95(14):1062–71.

16. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F168-174.

17. Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):932–40.

18. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F24-33.

19. Papillomaviruses: Molecular Biology of Human Viruses. In: *Encyclopedia of Virology* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2012 Dec 7]. p. 18–26. Available from: <https://xpv.uab.cat/science/article/pii/DanaInfo=.awxyCwholvloou4sr9Qu76+B9780123744104004581>

20. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.

21. Häfner N, Driesch C, Gajda M, Jansen L, Kirchmayr R, Runnebaum IB, et al. Integration of the HPV16 genome does not invariably result in high levels of viral oncogene transcripts. *Oncogene*. 2008 Mar 6;27(11):1610–7.

22. Hamid NA, Brown C, Gaston K. The regulation of cell proliferation by the papillomavirus early proteins. *Cell Mol Life Sci*. 2009 May;66(10):1700–17.

23. Klingelhutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology*. 2012 Mar 15;424(2):77–98.

24. Duensing S, Münger K. Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability. *Oncogene*. 2002 Sep 9;21(40):6241–8.

25. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998 Feb 12;338(7):423–8.

26. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004 Nov 6;364(9446):1678–83.

27. Grainge MJ, Seth R, Guo L, Neal KR, Coupland C, Vryenhoef P, et al. Cervical human

- papillomavirus screening among older women. *Emerging Infect Dis.* 2005 Nov;11(11):1680–5.
28. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004 Dec 15;190(12):2077–87.
29. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1072–9.
30. Guimerà N, Lloveras B, Alemany L, Iljazovic E, Shin H-R, Jung-II S, et al. Laser capture microdissection shows HPV11 as both a causal and a coincidental infection in cervical cancer specimens with multiple HPV types. *Histopathology.* 2013 Jun 3;
31. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Oct 6;102(19):1478–88.
32. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1048–56.
33. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992 Dec 18;41(RR-17):1–19.
34. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev.* 2008 Nov;17(6):545–54.
35. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer.* 2007 Apr;43(6):1085–91.
36. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS.* 2006 Nov 28;20(18):2337–44.
37. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009 Jan;4(1):52–6.
38. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Feb;13(2):324–7.
39. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, Wacholder S, Gonzalez P, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Nov 3;102(21):1653–62.
40. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Comparison of incident cervical and vulvar/vaginal human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *J Infect Dis.* 2009 Mar 15;199(6):815–8.



41. Garland SM, Insinga RP, Sings HL, Haupt RM, Joura EA. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jun;18(6):1777–84.
42. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):218–26.
43. Rumbold AR, Tan SE, Condon JR, Taylor-Thomson D, Nickels M, Tabrizi SN, et al. Investigating a cluster of vulvar cancer in young women: a cross-sectional study of genital human papillomavirus prevalence. *BMC Infect Dis.* 2012;12:243.
44. Cañadas MP, Bosch FX, Junquera ML, Ejarque M, Font R, Ordoñez E, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol.* 2004 Mar;42(3):1330–2.
45. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med.* 2005 Nov;50(11):807–10.
46. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2006 Jul;10(3):161–9.
47. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):205–42.
48. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol.* 2016 Feb;127(2):264–8.
49. van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LF, Grefte JM, Bult P, Wiersma A, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013 Feb 1;
50. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol.* 2000 Mar;24(3):429–41.
51. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LCLT, de Hullu JA, Bekkers RLM, Bulten J, Melchers WJG, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jul;18(7):2061–7.
52. Scurry J, Champion M, Scurry B, Kim SN, Hacker N. Pathologic audit of 164 consecutive cases of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2006 Apr;25(2):176–81.
53. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *Int J Gynecol Pathol.* 2016 Mar 11;

54. Joura EA, Lössch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*. 2000 Aug;45(8):613–5.
55. van de Nieuwenhof HP, Massuger LFAG, van der Avoort IAM, Bekkers RLM, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *European Journal of Cancer*. 2009 Mar;45(5):851–6.
56. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jun 6;93(11):824–42.
57. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1018–22.
58. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol*. 1992 May;166(5):1482–5.
59. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol*. 1998 Jun;91(6):969–72.
60. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1626–36.
61. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013 Jul 22;
62. Goffin F, Mayrand M-H, Gauthier P, Alobaid A, Lussier C, Provencher D, et al. High-risk human papillomavirus infection of the genital tract of women with a previous history or current high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *J Med Virol*. 2006 Jun;78(6):814–9.
63. Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Oct 15;89(20):1516–23.
64. Khan AM, Freeman-Wang T, Pisal N, Singer A. Smoking and multicentric vulvar intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Feb;29(2):123–5.
65. Abercrombie PD, Korn AP. Multifocal lower genital tract neoplasia in women with HIV disease. *Nurse Pract*. 1995 May;20(5):68, 74, 76.
66. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1023–8.
67. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):59–67.

68. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human Papillomavirus-Associated Cancers in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2000 Sep 20;92(18):1500–10.
69. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica.* 2008 Apr;93(4):511–7.
70. Alter BP, Giri N, Savage SA, Quint WGV, de Koning MNC, Schiffman M. Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2013 Sep 15;133(6):1513–5.
71. Hoskins EE, Morreale RJ, Werner SP, Higginbotham JM, Laimins LA, Lambert PF, et al. The fanconi anemia pathway limits human papillomavirus replication. *J Virol.* 2012 Aug;86(15):8131–8.
72. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1319–26.
73. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):645–51.
74. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LFAG, van der Zee AGJ, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011 Feb;24(2):297–305.
75. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, et al. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol.* 1998 Sep;29(9):932–48.
76. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LCLT, Massuger LFAG, de Hullu JA. Differentiated-type vulvar intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Jan;20(1):194.
77. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Luesley DM. Differentiated-type vulvar intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 May;19(4):741–4.
78. Committee Opinion No.675: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):e178-182.
79. Bornstein J, Sideri M, Tatti S, Walker P, Prendiville W, Haefner HK, et al. 2011 terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):290–5.
80. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1995 Jan;56(1):8–21.
81. Ayhan A, Tuncer ZS, Doğan L, Yüce K, Küçükali T. Skinning vulvectomy for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3: a study of 21 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.*

1998;19(5):508–10.

82. Shatz P, Bergeron C, Wilkinson EJ, Arseneau J, Ferenczy A. Vulvar intraepithelial neoplasia and skin appendage involvement. *Obstet Gynecol.* 1989 Nov;74(5):769–74.
83. Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO(2) laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1999 Nov;75(2):277–81.
84. Reid R, Elfont EA, Zirkin RM, Fuller TA. Superficial laser vulvectomy. II. The anatomic and biophysical principles permitting accurate control over the depth of dermal destruction with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Jun 1;152(3):261–71.
85. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJW, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJC, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med.* 2008 Apr 3;358(14):1465–73.
86. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov;107(2):219–22.
87. Mahto M, Nathan M, O’Mahony C. More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS.* 2010 Jan;21(1):8–16.
88. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 1;33(5):597–602.
89. Van Pachterbeke C, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, et al. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Gynecol Oncol.* 2009 Oct;115(1):69–74.
90. Tristram A, Fiander A. Clinical responses to Cidofovir applied topically to women with high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):652–5.
91. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, Jay N, Berry JM, Wilkin T, et al. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS.* 2013 Feb 20;27(4):545–51.
92. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT<sup>3</sup>VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1361–8.
93. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer.* 2000 Mar 1;85(5):649–53.
94. Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, Simeon R, Haller U, Wyss P. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol.* 2001 Jan;80(1):62–6.

95. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:CD011837.
96. “AEPCC-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). Publicaciones AEPCC, noviembre 2015.” 1ª Noviembre 2015.
97. Fehr MK, Baumann M, Mueller M, Fink D, Heinzl S, Imesch P, et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol.* 2013 Jul;24(3):236–41.
98. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC Jr, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol.* 1998 Dec;92(6):962–6.
99. Rodolakis A, Diakomanolis E, Vlachos G, Iconomou T, Protopappas A, Stefanidis C, Elsheikh H, Michalas S. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)--diagnostic and therapeutic challenges. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3–4):317–22.
100. Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2012 Nov;127(2):312–5.
101. Polterauer S, Catharina Dressler A, Grimm C, Seebacher V, Tempfer C, Reinthaller A, et al. Accuracy of preoperative vulva biopsy and the outcome of surgery in vulvar intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Int J Gynecol Pathol.* 2009 Nov;28(6):559–62.
102. Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv.* 1999 Feb;54(2):131–7.
103. Chiasson MA, Ellerbrock TV, Bush TJ, Sun XW, Wright TC Jr. Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1997 May;89(5 Pt 1):690–4.
104. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002 Jan 12;359(9301):108–13.
105. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ.* 2003 Sep 2;169(5):431–4.
106. Massad LS, Xie X, Darragh T, Minkoff H, Levine AM, Watts DH, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 2011 Oct;118(4):831–9.
107. Korn AP, Abercrombie PD, Foster A. Vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus-1. *Gynecol Oncol.* 1996 Jun;61(3):384–6.
108. Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978-2008. *Int J Cancer.* 2012 Mar 1;130(5):1168–73.

109. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):1026–34.
110. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, Brotons M, Mena M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2016- 02-25*. [Data Accessed].
111. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage A-C, et al. High Prevalence of Anal Human Papillomavirus-Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(10):1559–68.
112. ElNaggar AC, Santoso JT. Risk factors for anal intraepithelial neoplasia in women with genital dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):218–23.
113. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014 Mar;57(3):316–23.
114. Cachay E, Agmas W, Mathews C. Five-year cumulative incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients according to baseline anal cytology results: an inception cohort analysis. *HIV Med*. 2015 Mar;16(3):191–5.
115. Moscicki A-B, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, et al. Screening for Anal Cancer in Women. *J Low Genit Tract Dis*. 2015 Jul;19(3 Suppl 1):S27-42.
116. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1693–702.
117. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014 Sep 13;
118. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol*. 2006 Mar;30(3):310–8.
119. Sykes P, Smith N, McCormick P, Frizelle FA. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3): a retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2002 Feb;42(1):69–74.
120. Nugent EK, Brooks RA, Barr CD, Case AS, Mutch DG, Massad LS. Clinical and pathologic features of vulvar intraepithelial neoplasia in premenopausal and postmenopausal women. *J Low Genit Tract Dis*. 2011 Jan;15(1):15–9.
121. Hampl M, Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel-Doeberitz M, Poremba C, Bender

HG, et al. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007 Apr;133(4):235–45.

122. van Esch EMG, Dam MCI, Osse MEM, Putter H, Trimbos BJBZ, Fleuren G, et al. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Oct;23(8):1476–83.

123. Husseinzadeh N, Recinto C. Frequency of invasive cancer in surgically excised vulvar lesions with intraepithelial neoplasia (VIN 3). *Gynecol Oncol*. 1999 Apr;73(1):119–20.

124. Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996 May;103(5):446–52.

125. Dedes KJ, Beneder C, Samartzis N, Muller MD, Fink D, Fehr MK. Outcome of treated anogenital intraepithelial neoplasia among human immunodeficiency virus-infected women. *J Reprod Med*. 2008 Dec;53(12):947–51.

126. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO<sub>2</sub> laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecologic Oncology*. 2006 Feb;100(2):271–5.

127. Ahr A, Rody A, Kissler S, Kaufmann M, Gätje R. [Risk factors for recurrence of vulvar intraepithelial neoplasia III (VIN III)]. *Zentralbl Gynakol*. 2006 Dec;128(6):347–51.

128. Kaushik S, Pepas L, Nordin A, Bryant A, Dickinson HO. Surgical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD007928.

129. von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, Jenison EL, Hopkins MP. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr;109(4):942–7.

130. Leufflen L, Baermann P, Rauch P, Routiot T, Bezdetnava L, Guillemin F, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with CO<sub>2</sub> laser vaporization and excision surgery. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Oct;17(4):446–51.

131. Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Díaz-Feijoo B, Pérez-Benavente A, Gil-Moreno A, Centeno-Mediavilla C. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS*. 2016 Mar 27;30(6):859–68.

## ÍNDICE DE FIGURAS:

Fig. 1 Infección VPH en USA (Modificado de Kousky L. Am J Med 1997;102(5A):3-8	12
Fig. 2 Prevalencia VPH en mujeres con citología normal según edad y continente, modificado de Bruni(8).	13
Fig. 3 Tendencia de la Incidencia de cáncer de cérvix en diferentes países en los años 1975-2010. Globocan 2012	14
Fig. 4 Incidencia y mortalidad ca de cérvix en diferentes regiones del mundo en 2012. GLOBOCAN.	14
Fig. 5 Genoma del VPH. Adaptado de Phelps WC.	18
Fig. 6 Esquema del ciclo reproductivo del VPH en el epitelio escamoso, en forma episomal e integrada.	19
Fig. 7 Esquema del mecanismo de acción de la proteína E6 en el ciclo celular	21
Fig. 8 Esquema del mecanismo fisiopatogénico de la oncogénesis del cáncer cervical.	22
Fig. 9 Regresión LSIL en mujeres jóvenes. Mosciki (26).	23
Fig. 10 Evolución CIN 1 en todas las edades a los 2 años. Centeno C et al., datos no publicados.	23
Fig. 11 Incidencia de CIN 3 en 10.000 pacientes según tipo de infección VPH inicial. Modificado de Khan MJ (29)	24
Fig. 12 Riesgo de CIN 3+ en pacientes con citología basal normal, según el estado de infección VPH, modificado de Kjaer (31)	25
Fig. 13 Prevalencia de VPH de Alto riesgo y de VPH 16 en vulva(VVP) y cérvix (43).	28
Fig. 14 VIN común condilomatosa, VIN basaloide e imágenes histológicas de VIN tipo común. Cortesía A. García.	30
Fig. 15 Imagen clínica e histológica de VIN tipo diferenciado. (Cortesía A. García)	32
Fig. 16 Incidencia de VIN y cáncer de vulva en USA en los años 1973-2000 (57).	34
Fig. 17 Incidencia de carcinoma in situ de vulva por edad y año de diagnóstico. Modificado de Judson (57).	34
Fig. 18 Incidencia de cáncer de vulva según edad a través de 30 años. Modificado de Judson(57).	35
Fig. 19 Curva de Kaplan-Meier aparición de VIN, VaIN y Perianal en mujeres infectadas por VIH según número de CD4, comparado con mujeres VIH negativas. Modificado de Jamieson 2006 (66).	37
Fig. 20 Porcentaje de progresión de VIN a Carcinoma según la edad. Modificado de Van de Nieuwenhof (55).	39
Fig. 21 Algoritmo Tratamiento VIN común. Tto: Tratamiento.	50
Fig. 22. Supervivencia libre de segundo tratamiento (Recidiva) en función del tiempo en años desde el tratamiento inicial. (Jones, 2005)	51
Fig. 23 Diagrama de flujo de las pacientes: Procedencia de las pacientes que acuden a la Consulta de Patología Cervical	68
Fig. 24 Esquema del seguimiento de una paciente tratada de VIN desde 2010.	74
Fig. 25 Resumen del manejo de la paciente con sospecha clínica de VIN	75
Fig. 26. Esquema de los resultados obtenidos	83
Fig. 27 Número total de casos por año en el periodo 1994-2011.	84
Fig. 28(i y ii) Distribución de los nuevos casos de VIN en el periodo del estudio entre VIH positivas y VIH negativas. (i) Agrupados cada 5 años (ii) Anual.	85
Fig. 29 Número de casos por grupos de edad.	86
Fig. 30 Número de casos por grupos de edad según la infección por el VIH.	87
Fig. 31 Tiempo en años desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el diagnóstico de VIN	88
Fig. 32 Nivel de CD4+ en el momento de diagnóstico de VIN.	89
Fig. 33 Número de casos con liquen escleroso por grupos de edad	90
Fig. 34 Resultado de la citología cervical en el momento del diagnóstico en los 94 casos de VIN	93



Fig. 35 Representación gráfica de la diferencia en años desde el diagnóstico de CIN al de VIN. Los números negativos indican que el VIN fue anterior al CIN. _____	97
Fig. 36 Motivo de consulta _____	98
Fig. 37 Morfología de la lesión VIN en función de la infección VIH _____	99
Fig. 38 Clasificación histológica del VIN según la infección por el VIH. * no info= no información del tipo histológico _____	101
Fig. 39 Número de localizaciones de VIN en la vulva según infección VIH. _____	102
Fig. 40 Método de tratamiento inicial de VIN en pacientes VIH + y VIH negativas. _____	103
Fig. 41 Histograma de la distribución de la edad al diagnóstico según la presencia de cáncer oculto por grupos de edad _____	106
Fig. 42 Curva de Kaplan-Meier de PFS para las 94 pacientes. Eje X: Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN. Cada escalón corresponde a una progresión a cáncer de vulva. _____	111
Fig. 43 Curvas de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan-Meier . Eje X: Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN. Cada escalón corresponde a un fallo (recidiva). _____	112
Fig. 44 Curvas de Kaplan-Meier de PFS en las pacientes VIH positivas y VIH negativas. _____	115
Fig. 45: Curva de Kaplan-Meier del tiempo de aparición de progresión a carcinoma según la presencia de liquen escleroso y Test de Log-Rank. _____	117
Fig. 46 Curvas de supervivencia libre de enfermedad de Kaplan-Meier según infección VIH . Eje X: Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN. Cada escalón corresponde a un fallo de tratamiento (recidiva). _____	125
Fig. 47 Curvas de supervivencia de Kaplan Meier: RFS según el antecedente de liquen escleroso. Tiempo en años desde la fecha de tratamiento de VIN. _____	127
Fig. 48 Supervivencia libre de recidiva. Tiempo de aparición de recidiva según la adicción al tabaco _	129
Fig. 49 Curva de Kaplan-Meier del tiempo de aparición de recidiva VIN según enfermedad multicéntrica y Test de Log-Rank. _____	131
Fig. 50 Curvas de Kaplan-Meier: Tiempo de aparición de recidiva según la presencia de infección cervical por VPH. _____	133
Fig. 51 Curvas de Kaplan-Meier de aparición de recidiva (RFS) según enfermedad multifocal. Test Log-Rank que compara ambas curvas. _____	135
Fig. 52 Curvas de Kaplan-Meier de RFS según el Tipo de tratamiento: Primer tratamiento – Aparición de recidiva. _____	138
Fig. 53 Tipo de tratamiento y recidiva. Último tratamiento – Aparición de recidiva. _____	139
Fig. 54 Curvas de Kaplan-Meyer de la recidiva según el estado de los márgenes de la pieza operatoria, teniendo en cuenta únicamente los casos en los que se ha analizado los márgenes. _____	141
Fig. 55 Incidencia anual de cáncer de vulva en España de 1993 a 2007. *1994 no hay datos de cáncer de vulva en el grupo de edad de 15-44 años. Cancer incidence in Five continents. Vol. X. IARC 2014 ____	148
Fig. 56 Incidencia específica por edad de cáncer de vulva en España. Datos de Globocan 2012 ____	149
Fig. 57 a: Tipo de tratamiento en el grupo VIH negativo. b: Ídem en el grupo VIH positivo (azul cielo: vulvectomía) _____	155
Fig. 58 Modalidad de tratamiento inicial (en porcentaje). * los casos que han recibido un único tratamiento. _____	155
Fig. 59: Progresión a carcinoma de vulva en función de la infección por el VIH. _____	158

## ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla I: Clasificación de los VPH según riesgo oncogénico. _____	17
Tabla II. Características diferenciales de los dos tipos de VIN. _____	32
Tabla III Prueba t de comparación de medias de edad según la infección por el VIH. N=107 casos _____	88
Tabla IV Prevalencia de liquen escleroso según la infección VIH. _____	90
Tabla V: Frecuencias de consumo de tabaco en relación a la infección VIH. _____	91
Tabla VI: Frecuencia de adicción a drogas por vía parenteral _____	91
Tabla VII: Antecedente de condilomas según la infección VIH. _____	92
Tabla VIII: Resultados de la citología cervical según la infección por VIH. _____	94
Tabla IX: Prevalencia de Infección cervical por el VPH según la infección por el VIH. _____	95
Tabla X: Infección cervical por determinados tipos de VPH según la infección VIH. Tabla X(I): Tipos 16-18 y Tabla X (II): Tipos 16-18-31-33-45. _____	96
Tabla XI Diferencia en años de diagnóstico de CIN a VIN en pacientes VIH negativas y positivas. _____	97
Tabla XII: Morfología de la lesión en función de la infección por el VIH. _____	100
Tabla XIII Tipo histológico de VIN según la infección por el VIH. _____	101
Tabla XIV Número de localizaciones de lesiones VIN en la vulva, según la infección VIH. _____	102
Tabla XV: Métodos de tratamiento inicial de VIN según la infección VIH _____	104
Tabla XVI: Cálculo del riesgo de carcinoma oculto en la paciente con diagnóstico inicial de VIN y sus límites de confianza _____	104
Tabla XVII: Test de comparación de la edad media según la presencia de cáncer oculto. _____	105
Tabla XVIII: Estudio estadístico de la asociación entre la infección VIH y la presencia de carcinoma oculto de vulva _____	107
Tabla XIX: Cálculo estadístico de la asociación entre la presencia de liquen escleroso y el riesgo de carcinoma oculto. _____	107
Tabla XX: Cálculo de la asociación entre el tipo histológico de VIN y el porcentaje de carcinoma oculto. _____	108
Tabla XXI: Estudio del hábito tabáquico y riesgo de carcinoma oculto. _____	109
Tabla XXII: Relación de enfermedad multicéntrica y riesgo de carcinoma oculto. _____	109
Tabla XXIII: Cálculo del riesgo de progresión a carcinoma invasor del grupo de 94 pacientes. _____	110
Tabla XXIV Cálculo del riesgo de progresión a carcinoma invasor de las pacientes VIH negativas (AZUL) y de las VIH positivas (ANARANJADO). _____	110
Tabla XXV: Riesgo de recidiva de VIN para todo el grupo del estudio. _____	112
Tabla XXVI: Riesgo de recidiva por 1000 mujeres-año en mujeres VIH negativas (AZUL) y mujeres VIH positivas (ANARANJADO) _____	113
Tabla XXVII: Edad media en relación a la progresión a carcinoma. _____	114
Tabla XXVIII: Cálculo de la relación entre la progresión a carcinoma y la infección VIH. _____	114
Tabla XXIX: Progresión a carcinoma según la presencia de liquen escleroso (LE). _____	116
Tabla XXX: Cálculo estadístico del riesgo de progresión según si la paciente es fumadora o no. _____	118
Tabla XXXI: Progresión a carcinoma en función de la presencia de lesiones en otras áreas del tracto genital inferior. _____	119
Tabla XXXII Riesgo de Progresión según la infección cervical VPH por los tipos de VPH de mayor riesgo oncogénico: (I)tipos 16 y 18. (II): tipos 16-18-31-33-35. _____	120
Tabla XXXIII: Progresión según enfermedad multifocal. _____	121
Tabla XXXIV: Relación entre el método de tratamiento y la progresión. _____	122
Tabla XXXV: Relación entre el estado de los márgenes y la progresión. _____	122
Tabla XXXVI: Edad media y riesgo de recidiva. _____	123
Tabla XXXVII: Infección VIH y riesgo de recidiva, incluidas las 94 pacientes. _____	124

<i>Tabla XXXVIII: Número de Recidivas, pérdidas (final) de seguimiento y Test de Log-Rank para la recidiva de VIN en función de la infección por el VIH+ _____</i>	<i>124</i>
<i>Tabla XXXIX: Antecedente de líquen escleroso (LE) y riesgo de recidiva. _____</i>	<i>126</i>
<i>Tabla XL: Test de Log-Rank para la relación del antecedente de líquen escleroso y el tiempo de aparición de recidiva VIN. _____</i>	<i>127</i>
<i>Tabla XLI: Relación entre adicción al tabaco y recidiva VIN. Frecuencias y test de Fisher. _____</i>	<i>128</i>
<i>Tabla XLII: Test de Log-Rank para el estudio de RFS del VIN según la adicción al tabaco _____</i>	<i>129</i>
<i>Tabla XLIII: Relación entre enfermedad multicéntrica y recidiva VIN. _____</i>	<i>130</i>
<i>Tabla XLIV: Relación infección VPH cervical de alto riesgo, bajo riesgo y recidiva VIN. _____</i>	<i>132</i>
<i>Tabla XLV Riesgo de recidiva según la infección cervical por los tipos 16-18. _____</i>	<i>133</i>
<i>Tabla XLVI Test de Log-Rank para el tiempo de aparición de recidiva según la presencia de infección cervical por VPH. _____</i>	<i>134</i>
<i>Tabla XLVII: Enfermedad multifocal (&gt; de 1 localización) y recidiva. _____</i>	<i>134</i>
<i>Tabla XLVIII: Tipo de tratamiento y riesgo de recidiva. (Primer tratamiento). _____</i>	<i>136</i>
<i>Tabla XLIX: Tipo de tratamiento y recidiva. Primer tratamiento _____</i>	<i>137</i>
<i>Tabla L: Tipo de tratamiento y recidiva. Último tratamiento- Aparición de recidiva. _____</i>	<i>139</i>
<i>Tabla LI Recidiva VIN según el estado de los márgenes de la pieza de exéresis. _____</i>	<i>140</i>
<i>Tabla LII Recidiva VIN según el estado de los márgenes de la pieza de exéresis. Se han incluido los casos no tratados mediante exéresis. No procede*: Casos no tratados con exéresis. _____</i>	<i>140</i>
<i>Tabla LIII: Test Log-Rank Tiempo de supervivencia sin recidiva según el estado de los márgenes de la pieza operatoria. _____</i>	<i>141</i>
<i>Tabla LIV: Estudio de la relación entre la infección VIH y la afectación de los márgenes de la pieza operatoria. _____</i>	<i>142</i>
<i>Tabla LV: Análisis Univariado y Multivariado de los factores asociados a la recurrencia de VIN.* Se incluyen en el análisis los casos no tratados mediante exéresis, en los que no existen márgenes. _____</i>	<i>143</i>
<i>Tabla LVI: Relación tabaco, recurrencias y progresión en diferentes series. Los valores en blanco indican que no fueron evaluados por el autor. _____</i>	<i>151</i>
<i>Tabla LVII: VIN y enfermedad multicéntrica en pacientes VIH negativas. _____</i>	<i>152</i>
<i>Tabla LVIII: Porcentaje de lesiones unifocales y multifocales en series de VIN. _____</i>	<i>154</i>
<i>Tabla LIX: Porcentaje de invasión oculta y de microinvación tras un diagnóstico inicial de VIN 2-3. _____</i>	<i>156</i>
<i>Tabla LX: Porcentaje de progresión a carcinoma invasor en la series publicadas. _____</i>	<i>157</i>
<i>Tabla LXI: Resumen del análisis mediante test de Fisher de los factores de riesgo y progresión a cáncer. _____</i>	<i>160</i>
<i>*No analizado _____</i>	<i>160</i>
<i>Tabla LXII: Factores pronósticos de recidiva de VIN, según diferentes autores. (En blanco: no ha sido analizado) _____</i>	<i>164</i>