

Capítulo 11

Patologías vulvares preinvasivas

Carlos Mario Córdoba Gómez
Ginecólogo Oncólogo / Mastólogo
Profesor del Departamento Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

Introducción

Las patologías vulvares preinvasivas son fundamentalmente las descritas como lesiones intraepiteliales vulvares, para las cuales existe una terminología específica y son claramente descritas por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Vulvovaginales; sin embargo, en esta descripción no se mencionan entidades neoplásicas no invasivas como la enfermedad de Paget extramamaria vulvar, como tampoco el liquen escleroso que si bien, no se considera una enfermedad neoplásica, sí es un factor de riesgo muy importante para la mayoría de los cánceres in situ e invasores de la vulva.

Por esto se revisa la literatura sobre Lesiones vulvares intraepiteliales, pero seguido de ello, también se revisa la literatura sobre enfermedad de Paget extramamaria vulvar y liquen escleroso.

Lesiones vulvares intraepiteliales

La Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Vulvovaginales (ISSVD), revisó y actualizó la terminología y clasificación de la patología vulvar preinvasiva en 2015 en 3 categorías:

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) de la vulva (incluye LSIL vulvar, condiloma plano o cambios por virus del papiloma humano [VPH]). Esta entidad se conocía anteriormente como VIN 1.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) de la vulva (incluye HSIL vulvar, VIN tipo usual, tipos warty, basaloide, enfermedad de Bowen [uVIN]). Esta entidad se denominaba anteriormente VIN 2 y VIN 3. Se asocia con VPH. Frecuentemente multifocal.
- VIN diferenciado (dVIN): incluye lesiones que no están asociadas con el VPH, pero sí con dermatosis vulvares, principalmente liquen escleroso. Esta entidad se conocía anteriormente como tipo VIN simplex. Regularmente unifocal.

No se tiene información sobre la incidencia de la patología vulvar intraepitelial en nuestro medio, basados en un estudio poblacional de los Estados Unidos, publicado por Patricia Judson en 2006, la incidencia de HSIL de la vulva fue calculada en 2,86 por 100.000 mujeres en el año 2000. La prevalencia es mayor en mujeres premenopáusicas. La edad promedio al diagnóstico es de 46 años; las mujeres menores de 50 años representan el 75% de los casos.

La LSIL vulvar es una lesión benigna, asociada con frecuencia a cambios por VPH, autolimitada y no se considera una lesión premaligna. Por el contrario, dVIN y HSIL son cambios neoplásicos preinvasivos. dVIN representa hasta 30% y HSIL 70% de la patología preinvasiva vulvar.

HSIL vulvar es la lesión precursora de aproximadamente el 20% de los carcinomas de células escamosas de la vulva. En HSIL vulvar se ha encontrado 9% progresión a carcinoma vulvar invasivo en un periodo de hasta 8 años y regresión espontánea completa en el 1,2%, todas estas regresiones en pacientes menores de 35 años; la regresión se relacionó con el embarazo en 41% de los casos de regresión.

Los factores de riesgo para HSIL incluyen infección por VPH, 90% de estas lesiones dan positivo al VPH de alto riesgo. Se asocia con frecuencia a neoplasia intraepitelial cervical o vaginal. Aproximadamente el 60% de las pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal VaIN 3 o VIN tienen neoplasia intraepitelial cervical NIC preexistente o sincrónica, pacientes con NIC 3 tienen concomitantemente VaIN 3 en 3% y VIN 7%. Otros factores de riesgo importante son tabaquismo e inmunosupresión.

dVIN, tiene más probabilidad de progresar a carcinoma invasivo, se encuentra concurrente con aproximadamente el 80% de los cánceres vulvares escamosos queratinizantes. En dVIN el riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas, se estima en un 33%. El principal factor de riesgo para desarrollar VIN diferenciado es tener liquen escleroso asociado. El riesgo de carcinoma escamoso vulvar en pacientes con liquen escleroso es aproximadamente del 5%. La detección y el tratamiento tempranos del liquen escleroso puede conducir a una reducción del riesgo de desarrollo de carcinoma de células escamosas.

La presentación clínica de estas entidades es variable, pueden cursar de manera asintomática, pero comúnmente las pacientes se quejan de prurito vulvar como síntoma principal, que es casi constante en todas, pero también dolor vulvar, ardor o disuria.

Al examen clínico es frecuente encontrar lesiones de aspecto verrucoso, leucoplásicas o hiperpigmentadas, únicas o múltiples, también se pueden ver lesiones ulceradas, con o sin sangrado. En el caso de dVIN se observa liquen escleroso o liquen plano que afectan la totalidad o casi la totalidad de la vulva, sobre el cual se asienta el dVIN.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de las patologías vulvares se hace a través de estudios histológicos de biopsias tomadas en la vulva guiados o no, por colposcopia. Los hallazgos del examen físico nos permiten sospechar el diagnóstico. No se debe omitir en ningún caso el examen físico en paciente con prurito vulvar, este puede llevar a identificar lesiones sospechosas. Toda lesión sospechosa debe ser biopsiada.

Tratamiento

Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado son equivalentes a los condilomas, no son lesiones precancerosas, no necesitan ser tratadas a menos que sean sintomáticas o para disminuir la transmisión.

Los objetivos del tratamiento del HSIL vulvar y dVIN, son prevenir el desarrollo del carcinoma escamoso invasivo y aliviar los síntomas al tiempo que se vela, de ser posible, con preservar la anatomía y función vulvar.

Las opciones de manejo para HSIL vulvar incluyen escisión, terapia ablativa y tratamiento tópico.

Las recurrencias son comunes independientemente de la modalidad de tratamiento, la frecuencia de recurrencia después de vulvectomía, vulvectomía parcial, escisión local y ablación con láser ha sido reportada en el 19%, 18%, 22% y 23% respectivamente, durante un seguimiento medio de 39 meses. Otro estudio comparó riesgo de recurrencia después de la ablación con láser vs la escisión, reportaron mayor riesgo de recurrencia después de la ablación con 41,9% vs 26,4%.

La opción preferida de tratamiento es la escisión, la cual es terapéutica y diagnóstica, es útil para descartar enfermedad invasiva oculta. El riesgo de carcinoma oculto ha sido calculado en el 3,2%, este riesgo podría estar subestimado, ya que no todos los pacientes se someten a escisión quirúrgica. La escisión local amplia es el procedimiento de escisión preferido, se requiere un margen de 5 a 10 mm alrededor de la lesión. La vulvectomía simple está indicada para lesiones extensas o multifocales en quienes la cirugía sea factible.

La terapia ablativa con láser de CO2 o argón, está indicada en enfermedad multifocal extensa o cuando afectan clítoris, introito vaginal o ano, cuando la cirugía alteraría la funcionalidad o sería muy mutilante.

La terapia tópica con imiquimod aplicada 3 a 5 veces semana por 16 semanas, ha logrado tasas de respuesta completa de 30% a 80%, puede usarse para pacientes seleccionados para evitar la escisión y ablación; pacientes con lesiones del clítoris o extensas, pacientes con márgenes quirúrgicos microscópicamente positivos, sin enfermedad visible.

Seguimiento

Durante el seguimiento un tercio de los pacientes presentan recurrencia independientemente de la modalidad de tratamiento empleada. Los factores de riesgo de enfermedad recurrente incluyen Inmunosupresión, enfermedad multifocal, lesiones extensas, edad > 50 años, márgenes positivos en la escisión, tabaquismo. Dado el riesgo de recurrencia se sugiere vigilancia prolongada. La vigilancia debe hacerse con evaluación clínica cada 6 meses por 2 a 5 años.

Enfermedad de Paget vulvar

La enfermedad de Paget extramamaria vulvar, es una neoplasia maligna rara que afecta predominantemente a mujeres blancas posmenopáusicas. La edad de presentación es entre los 60 y 70 años, con promedio de 63, corresponde al 1% - 2% de los cánceres de vulva y fue descrita por primera vez por Dubreuilh en 1901, como una placa eritematosa con islotes blancos y puentes de hiperqueratosis, lo que aún actualmente es casi patognomónico.

Se presenta principalmente en piel con glándulas sudoríparas apocrinas, favoreciendo ubicaciones como la vulva (65% de todos los casos), periné, zona anogenital y púbica. La sintomatología es inespecífica, la mayoría de las pacientes refieren principalmente prurito vulvar, sensación de ardor y quemazón, ocasionalmente sangrado.

Diagnóstico

Los hallazgos físicos suele ser una placa, generalmente única, eritematosa o eccematosa que puede tener costra, exudado o ulceración con bordes definidos. También se puede presentar como áreas hiper o hipopigmentadas con escama, excoriación y erosión. Estos hallazgos clínicos son altamente sugestivos del diagnóstico, que requiere biopsia con estudio patológico para confirmación, el diagnóstico se realiza con clínica, biopsia e inmunohistoquímica. El diagnóstico histopatológico se basa en la presencia de células

XXIX Actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

epiteliales con patrón pagetoide en la epidermis, las células son usualmente grandes, pleomórficas con núcleos grandes y nucléolos prominentes y con citoplasma claro y vacuolado, que contiene mucinas (PAS+, mucicarmín+).

La enfermedad de Paget vulvar, puede estar asociada con adenocarcinoma subyacente, las anomalías vasculares en la evaluación colposcópica, pueden ser signos de cáncer invasivo o de lesiones preinvasivas de alto grado. Los diagnósticos diferenciales incluyen: melanoma, carcinoma de células escamosas o basales, hidradenitis supurativa, psoriasis, infecciones micóticas, dermatitis de contacto o seborreica, y liquen escleroso.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección. El propósito es lograr resección completa con márgenes libres amplios, debido a la alta tasa de recurrencias aún con márgenes libres. Se han descrito varias alternativas quirúrgicas: escisión amplia de la lesión, vulvectomía superficial y vulvectomía radical, estas últimas para lesiones extensas o asociadas a adenocarcinoma invasor, las recurrencias ocurren en aproximadamente el 50% de los casos. Las cirugías más radicales tienen menor recidiva, pero con mayor alteración anatómica, mayor pérdida de tejido y disfunción sexual.

Otros tratamientos descritos incluyen la terapia tópica con imiquimod, utilizado como tratamiento único o asociado a cirugía, logrando hasta un 71% de remisión completa, otras alternativas son vaporización con láser CO₂, las tasas de respuesta con escisión láser CO₂ fue de 77,8%; en ablación láser CO₂, 72,7%; terapia fotodinámica, quimioterapia tópica 5 fluoruracilo también han sido descritas con respuestas variables.

La revisión Cochrane del año 2013, concluyó que no hay evidencia que apoye un tipo de tratamiento sobre los demás, por lo que la elección de este debe decidirse en conjunto entre el equipo tratante y la paciente.

Liquen escleroso

El liquen escleroso es una enfermedad inflamatoria crónica cutánea benigna de origen desconocido, que puede afectar áreas genitales y no genitales en ambos sexos, siendo más frecuente su localización ano genital en un 85% a 98% de los casos.

Su localización vulvar está caracterizada por síntomas como prurito intenso, dolor, sensación urente e irritación, acompañado generalmente de lesiones vulvares con eritema, descamación, erosiones y fisuras, más frecuentemente ubicadas en los surcos labiales y en la región perianal. Puede acompañarse de disuria, dificultad para defecar, dispareunia y se puede asociar con vitíligo de la región genital; en algunos pacientes puede cursar en forma asintomática. Se estima que afecta a menos del 1% de las mujeres, con una relación de mujer a hombre de 10:1.

Se encuentra en todos los grupos etarios, siendo más frecuente en la infancia y en la posmenopausia. No existen factores de riesgos hasta ahora identificados, si bien, su origen es hasta ahora desconocido, existen numerosos estudios que intentan definir una etiología, dentro de las que destacan su probable origen autoinmune, genético, viral e infeccioso.

Es conocida la relación entre carcinoma de la vulva y neoplasias vulvares intraepiteliales de alto grado con liquen escleroso; sin embargo, el real potencial maligno de estas alteraciones es incierto. Existen estudios donde se ha demostrado que el riesgo de carcinoma de células escamosas de la vulva en mujeres con liquen escleroso es de 4% a 5%. A la vez, los cambios histológicos compatibles con liquen escleroso se asocian a carcinoma de células escamosas de la vulva entre 28% a 76% de los casos.

Diagnóstico

Generalmente se trata de pacientes posmenopáusicas con antecedentes de alteraciones y síntomas vulvares de varios meses y años de evolución, caracterizadas principalmente por prurito intenso, dispareunia, eritema y erosiones vulvares, pudiendo incluso presentarse en forma asintomática. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica que debe ser confirmada histológicamente. La confirmación histológica nos permite iniciar un tratamiento adecuado y descartar una lesión maligna de la vulva. Las pacientes con liquen escleroso vulvar tienen mayor riesgo de presentar carcinoma de la vulva, riesgo que se ha estimado entre 4% a 5%. Es por esta razón, que las pacientes con diagnóstico de liquen escleroso vulvar deben tener controles frecuentes y en caso de sospecha deben ser repetidas las biopsias cuantas veces se considere necesario.

Tratamiento

El tratamiento de las pacientes con liquen escleroso es difícil. Actualmente existen varias opciones, entre las que destacan tratamientos tópicos con testosterona 2%, clobetasol dipropionato 0,05%, mometasona furoato 0,1%, tacrolimus 0,1%, tratamientos sistémicos con retinoides y tratamientos quirúrgicos con vaporización con láser de dióxido de carbono, denervación vulvar, criocirugía e incluso vulvectomía simple. El tratamiento de primera línea son los esteroides tópicos potentes como el clobetasol dipropionato al 0,05%, el propionato de clobetasol y el furoato de mometasona tópicos fueron efectivos para tratar el liquen escleroso genital. No hubo diferencias considerables en la eficacia en cuanto al alivio de los síntomas, entre la crema de pimecrolimus y el propionato de clobetasol, aunque el primero fue menos efectivo para mejorar la apariencia general.

Recientemente, dos nuevas opciones terapéuticas han demostrado favorables resultados: tacrolimus al 0,1%, un potente inmunosupresor, aplicado en forma tópica dos veces al día por períodos prolongados y mometasona furoato al 0,1% aplicada en forma tópica una vez al día por 4 semanas y luego 2 veces a la semana por 8 semanas, parece ser una buena alternativa a los regímenes estándar de clobetasol.

Otras opciones terapéuticas incluyen vaporización con láser de dióxido de carbono y en casos más severos y resistentes a tratamiento, se ha planteado la realización de una vulvectomía simple.

Bibliografía

1. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20:11.
2. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1018.
3. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD011837.
4. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97:645.
5. Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 26;(10):CD009245.
6. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1061.