



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Neoplasia intraepitelial vulvar: Cribado en población de riesgo



C. Álvarez Gil*, R. Sanz Baro, I. Blanco Herraiz, I.M. Ferreira Borrego, L. Pineda Domínguez y C. Redondo Guisasola

Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 1 de mayo de 2020; aceptado el 29 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Neoplasia vulvar intraepitelial;
Neoplasia cervical intraepitelial;
Virus del papiloma humano;
Vulvoscopy

Resumen

Antecedentes: Las pacientes con neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN) tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones causadas por el virus del papiloma humano (VPH) en otras localizaciones del tracto genital inferior (entre ellas, la vulva). La vulvoscopy no está incluida en el seguimiento de las mujeres con CIN. Se propone estudiar la eficiencia de incluir la vulvoscopy en dicho seguimiento. Se analiza también la incidencia de la displasia vulvar de alto grado y la influencia de los factores protectores y de riesgo.

Material y métodos: Se incluyeron 95 pacientes con diagnóstico de CIN (en pieza de conización). Se recogió toda la información relativa a sus características sociodemográficas y clínicas; se realizó vulvoscopy y, eventualmente, biopsia.

Resultados y conclusiones: La media de edad de las pacientes fue de 40 años. El 62,1% de ellas eran o habían sido fumadoras (más de la mitad habían abandonado el hábito tabáquico en el momento del estudio). Solo el 21,1% declararon no utilizar método de barrera. Aunque el 78,9% de las estudiadas eran o habían sido usuarias de anticoncepción hormonal, solo ocho de ellas seguían utilizándola. Ochenta y ocho de las 95 mujeres (92,6%) estaban vacunadas contra el VPH (la mayoría postconización). No se diagnosticó ninguna displasia vulvar de alto grado. La modificación en el estilo de vida tras el diagnóstico de la patología cervical, la transitoriedad de la infección por el VPH y la mayor susceptibilidad del epitelio cervical a esta, se nos muestran como las causas más probables de la discordancia entre la prevalencia de la patología vulvar esperada y la encontrada en la población estudiada.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarez.gil.carmen@gmail.com (C. Álvarez Gil).

KEYWORDS

Vulvar intraepithelial neoplasia;
Cervical intraepithelial neoplasia;
Human papilloma virus;
Vulvoscopy

Vulvar intra-epithelial neoplasia: Screening in population at risk

Abstract

Background: Patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) are more likely to develop lesions caused by the human papilloma virus (HPV) in other locations of the lower genital tract (including the vulva). Vulvoscopy is not included in the follow-up of women with CIN. It is proposed to study the efficiency of including vulvoscopy in follow-up. An analysis is also performed on incidence of high-grade vulvar dysplasia, as well as the influence of protective and risk factors analysed.

Material and methods: The study included 95 patients with a diagnosis of CIN in the cone biopsy piece. All the information relative to their socio-demographic and clinical characteristics was collected and included, performing of the vulvoscopy as well as the biopsy.

Results and conclusions: The mean age of the patients was 40 years. Just under two-thirds (62.1%) of them were or had been smokers (more than half of those had quit smoking at the time of the study). Only 21.1% said they were not using a barrier method. Although 78.9% of those studied were or had been users of hormonal contraception, only 8 out of the 95 continued using it. Most (88 out of the 95 women) were vaccinated against HPV. No high-grade vulvar dysplasia was diagnosed. The modification in the lifestyle after the diagnosis of the cervical disease, the transience of the HPV infection, and the greater susceptibility of the cervical epithelium to this, are indicated as the most probable causes of the discordance between the expected prevalence of vulvar disease and the effective rate found within the studied population.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de vulva es poco frecuente. No obstante, hay que destacar que en los últimos años su incidencia, así como la de las lesiones vulvares preinvasoras, ha aumentado significativamente, debido principalmente al aumento de la infección genital por HPV.

La neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) se considera la lesión precursora del carcinoma escamoso de vulva.

En 2004, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD) diferenció dos tipos de VIN¹:

- VIN tipo común: causado por el virus del papiloma humano (VPH).
- VIN tipo diferenciado: mucho menos frecuente. Se asocia a dermatosis inflamatorias crónicas como el liquen escleroso y el liquen simple crónico.

La VIN suele ser asintomática. En caso de ocasionar algún síntoma, el más frecuente es el prurito vulvar².

No existe un patrón lesional característico de la VIN y los hallazgos clínicos son muy heterogéneos respecto al color, superficie y topografía. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, de coloración blanca, roja o pigmentada y una superficie totalmente plana o sobreelevada.

La VIN es una entidad claramente infradiagnosticada e infrareportada. Los datos epidemiológicos a nivel poblacional sobre la VIN son prácticamente inexistentes. La escasa literatura publicada orienta hacia un aumento en la incidencia, especialmente en las pacientes jóvenes. Esto podría deberse a cambios en la conducta sexual con una mayor

exposición al HPV y/o a un mejor diagnóstico de estas lesiones.

La presencia de neoplasias intraepiteliales en diversas localizaciones del tracto genital inferior, cuello, vagina, vulva, ano y, excepcionalmente, uretra, configura el llamado síndrome neoplásico del tracto genital inferior por papilomavirus^{3,4}. Se justifica en que estos órganos comparten las siguientes características:

- Tienen un mismo origen embriológico.
- Comparten el mismo agente etiológico: la infección por VPH de alto riesgo oncogénico⁵.
- Tienen los mismos factores de riesgo relacionados con la conducta sexual, el hábito tabáquico y la inmunosupresión.
- Su morfología histológica es idéntica en todas las localizaciones del tracto genital inferior.

De todas las neoplasias atribuidas al VPH, las de cuello uterino son las más frecuentes. Aunque el VPH se disemina por todo el tracto genital inferior, la susceptibilidad del cérvix para desarrollar infección y neoplasia es mucho mayor. La explicación a este hecho es una característica propia del cérvix, la metaplasia escamosa de la zona de transición escamo-columnar, origen habitual de la CIN. Esta región es única en el tracto genital inferior al albergar dos tipos diferenciados de epitelio, cilíndrico y escamoso, y entre ambos un epitelio de tipo metaplásico que representa la transformación, en condiciones normales, del epitelio cilíndrico exocervical o ectopia a un epitelio escamoso maduro.

La exploración de la vulva debería realizarse de forma sistemática a todas las mujeres que acudan a una consulta ginecológica, y especialmente a aquellas que presenten

lesiones en otras localizaciones del tracto ano-genital relacionadas con VPH, dermatopatías inflamatorias vulvares, o que refieran algún tipo de sintomatología. La vulvoscopya (exploración con el colposcopio y ácido acético) permite un examen magnificado y una inspección más detallada, y es útil para la identificación de lesiones sospechosas y dirigir la biopsia⁶.

La solución de ácido acético debe ser al 5% y aplicarse durante varios minutos para que sea efectiva. El blanqueamiento de determinadas áreas tras aplicar el ácido acético permite el diagnóstico de lesiones específicas que de otro modo no se identificarían. Sin embargo, este procedimiento presenta una baja especificidad, dado que el epitelio vulvar, fundamentalmente a nivel de introito, reacciona frecuentemente ante el ácido acético de forma difusa en ausencia de patología.

Tanto la inspección vulvar como la vulvoscopya identifican lesiones sospechosas, pero no establecen un diagnóstico definitivo. La confirmación diagnóstica ha de realizarse mediante el estudio histológico de una biopsia.

La biopsia se realiza previa infiltración de anestesia local. Puede realizarse mediante pinza sacabocados, el punch dermatológico de Keyes, el bisturí o las tijeras. La muestra debe incluir tejido subcutáneo o estroma.

Las indicaciones para realizar una biopsia de vulva son:

- Lesiones pigmentadas.
- Condilomas o lesiones verrucosas en mujeres menopaúsicas.
- Lesión vulvar clínicamente no filiada y con duda diagnóstica.
- Sospecha de invasión.
- Previamente a tratamiento destructivo/médico.

El VPH puede afectar simultáneamente a vulva, cérvix, vagina y ano. La coexistencia de HSIL (VIN tipo común) con otras lesiones relacionadas con el VPH ha sido claramente constatada⁷. Las pacientes con neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN) o carcinoma infiltrante de cérvix tienen mayor posibilidad de desarrollar VIN y carcinoma vulvar, de hecho, entre un 30-70% de las mujeres con VIN tipo común tienen un HSIL (CIN 2-3) sincrónico⁸.

No existen programas de cribado poblacional para el cáncer de vulva debido a su baja incidencia en la población general. La vulvoscopya tampoco está incluida en el seguimiento propuesto por las principales sociedades científicas de patología cervical (ISSVD y la Asociación Española de Patología Cervical, entre otras) de la paciente con displasia cervical de alto grado, a pesar de tener un riesgo elevado de padecer una VIN.

Nos proponemos valorar la vulvoscopya como método de *screening* para displasias vulvares de alto grado en población de riesgo, así como determinar la incidencia de la VIN en dicha población. Realizaremos, además, un registro de datos clínicos de las pacientes estudiadas que permita determinar la influencia de los factores de riesgo y los factores protectores en la incidencia de esta entidad.

Material y métodos

Para definir la población de estudio, se seleccionaron pacientes conizadas en nuestra unidad de tracto genital inferior durante el año 2019 una vez confirmada, mediante estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, una displasia cervical de alto grado.

- Criterios de inclusión:
 - Mujeres que hayan dado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.
 - Mujeres adultas (≥ 18 años).
 - Mujeres con displasia cervical de alto grado confirmada mediante estudio anatomopatológico de la pieza de conización.
- Criterios de exclusión:
 - Mujeres con antecedentes de cáncer vulvar.
 - Mujeres para las que se puede prever que no podrán realizar el seguimiento del estudio.
 - Mujeres que, a juicio del investigador, sean consideradas candidatas inadecuadas para participar en el estudio (si su participación puede poner en riesgo su salud o la integridad de los datos del estudio, incluyendo aquellas mujeres que se prevé tengan dificultades para cumplir con lo que de ellas se espera en el estudio).

En la visita basal (primera visita de revisión, a los cuatro a seis meses tras la conización), se informó y se ofreció la participación en el estudio. En caso afirmativo, se les instó a firmar el consentimiento informado para formalizar su participación en el mismo.

Se comprobaron los criterios de selección y se procedió al registro de los datos de las pacientes candidatas a ser incluidas en el estudio. Se recogió toda la información relativa a sus características sociodemográficas y clínicas. Se realizó la vulvoscopya y, en el caso de estar indicado, la biopsia. En caso de resultado positivo, se siguió la práctica clínica habitual, recogiendo todos los datos de tratamiento y seguimiento. En el caso de resultado negativo, se finalizó el estudio.

Los parámetros de evaluación principales fueron los hallazgos vulvoscopycos y, en caso de haber sido necesaria, el resultado de la biopsia.

Además, se recogieron como variables secundarias:

- Variables demográficas
 - Edad
- Variables clínicas
 - Hábito tabáquico
 - Vacunación VPH
 - Anticoncepción
 - Fórmula obstétrica
 - Estados inmunosupresión

Todos los parámetros se unificaron en un cuaderno de recogida de datos. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas serán descritas mediante la media y la desviación típica o mediante la mediana y los cuartiles, dependiendo del grado de simetría de la distribución de los datos.

Resultados

Se estudiaron 95 pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia cervical intraepitelial de alto grado confirmado en pieza de conización.

El rango de edad fue de 27 a 67 años, con una media de 40. Solo 12 de las pacientes eran postmenopáusicas.

De las 95 mujeres, 36 (37,9%) no habían fumado nunca; 26 (27,4%) eran exfumadoras y 33 (34,7%) fumaban a diario en el momento del estudio. El 67,4% de las pacientes eran nulíparas. El 16,8% tenían un hijo. El 11,6% tenían dos hijos y el 4,2% tres o más hijos. Solo 20 (21,1%) de las encuestadas declararon no utilizar preservativos. Veinte (21,1%) de las pacientes no habían utilizado nunca anticoncepción hormonal.

Setenta y siete (70,5%) la habían utilizado en algún momento de su vida. Las ocho mujeres restantes estaban en tratamiento con anticonceptivos hormonales en el momento del estudio. Todas ellas llevaban más de cinco años de uso. El 50% de ellas usaban anticonceptivos gestagénicos y el otro 50% anticoncepción combinada. Solo tres de las pacientes presentaron inmunosupresión (dos, esclerosis múltiple y una, gammapatía monoclonal). El 7,4% de las pacientes no estaban vacunadas contra el VPH. El 92,6% habían recibido la vacuna; (37,5% cervarix, 51,1% gardasil 4 y el 10,2% gardasil 9). Una paciente recibió vacunación con cervarix y gardasil 4.

El 38,9% tuvieron menos de cinco parejas sexuales. El 61% restante, más de cinco. La vulvoscoopia se realizó en el 100% de los casos. En la mayoría (91,6%) no hubo hallazgos patológicos. Solo en ocho de las vulvoscopias se objetivaron hallazgos: una lesión pigmentada; dos lesiones verrucosas en paciente postmenopáusica; cinco lesiones acetoblancas. Todas ellas se biopsiaron. En el estudio anatomopatológico de las piezas no se encontró ninguna displasia vulvar de alto grado.

Discusión

El hecho de no haber diagnosticado ningún caso de VIN en la población estudiada no coincide con los resultados esperados, ya que la coexistencia de lesiones sincrónicas VPH dependientes en distintas regiones del tracto genital inferior ha sido ampliamente reportada.

Esto, probablemente se deba a que el desarrollo de las displasias tanto cervicales como vulvares está íntimamente relacionado con la persistencia del virus, pero el cérvix es más susceptible que la vulva debido a la zona de metaplasia escamosa de la zona de transición escamo-columnar, origen habitual de la CIN.

Al ser diagnosticadas de CIN, nuestras pacientes cambiaron ciertos hábitos que favorecieron la eliminación y prevención de nuevas infecciones, evitando así el desarrollo de lesiones vulvares:

El 78,9% de las pacientes de nuestro estudio utilizaban preservativo (factor protector para la infección por VPH). Un porcentaje muy superior al descrito en la encuesta nacional de anticoncepción en España (29,6%).

Aunque el papel de la anticoncepción hormonal en el desarrollo de la patología VPH dependiente no está claro, solo el 9,6% de las mujeres en edad fértil de nuestro estudio utiliza-

ban anticoncepción hormonal en el momento de la encuesta (frente al 26,5% descrito en la población general).

A nivel global, se estima que un 3,5% de las mujeres han sido vacunadas contra el VPH. Sin embargo, el 92,6% de las pacientes de nuestro estudio estaban vacunadas. Cabe destacar que en la comunidad de Madrid la vacunación en mujeres con tratamiento escisional de cérvix está cubierta por la seguridad social, factor que participa en la amplia cobertura vacunal de nuestro grupo.

Sabemos que la vacuna no tiene carácter terapéutico, por lo que no participa en la eliminación del virus, pero sí previene de la coinfección y de la reinfección.

El tabaco es uno de los factores que más influye en el desarrollo de la displasia cervical de alto grado. El porcentaje de pacientes fumadoras en nuestro estudio (34,7%) es muy superior al de la población general (según la encuesta nacional de salud de 2017, un 18,8% de las mujeres son fumadoras activas). Es el único factor de los estudiados, que las pacientes no han conseguido modificar tras el diagnóstico de la patología cervical.

Es importante realizar una exploración detallada de la vulva a todas las pacientes que vemos en la consulta de ginecología. Con la vulvoscoopia, el blanqueamiento de determinadas áreas tras aplicar el ácido acético permite el diagnóstico de lesiones específicas que de otro modo no se identificarían. Sin embargo, este procedimiento presenta una baja especificidad, dado que el epitelio vulvar, fundamentalmente a nivel de introito, reacciona frecuentemente ante el ácido acético de forma difusa en ausencia de patología, lo que nos lleva a realizar biopsias innecesarias.

Conclusiones

La modificación en el estilo de vida tras el diagnóstico de la patología cervical (vacunación, uso de preservativo...), la transitoriedad de la infección por el VPH y la mayor susceptibilidad del epitelio cervical a esta, se muestran como las causas más probables de la discordancia entre la prevalencia de la patología vulvar esperada y la encontrada en la población estudiada.

Es importante realizar exploración detallada de la vulva a todas las pacientes. Realizar además vulvoscoopia (con colposcopio y ácido acético) puede llevarnos a tomar biopsias innecesarias en ausencia de patología.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Consideraciones éticas

La participación en el estudio ha sido voluntaria. A todas las pacientes se les ha entregado la hoja de información y han firmado el consentimiento informado. El protocolo del estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigación del Hospital Fundación Jiménez Díaz y el de la Universidad Autónoma de Madrid.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. Members of the LAST Project Work Groups 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. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32:76–115.
2. ACOG. Management of vulvar intraepithelial neoplasia. Committee Opinion No.509 American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2011;118:1192–4.
3. Okagaki T. Female Genital Tumors Associated with human papillomavirus infection and the concept of Genital Neoplasm-papillomavirus Syndrome (GENEPS). *Pathol Annu.* 1984;19:31–62.
4. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet.* 1992;340:1271–3.
5. 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;124:1626–36.
6. Cararach M, Dexeus D. Preinvasive lesions of the vulva. *CME J Gynecol Oncol.* 2007;12:66–73.
7. Goffin F, Mayrand MH, 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;78:814–9.
8. Hørding U, Junge J, Poulsen H, Lundvall F. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol.* 1995;56:276.