

Lesiones precursoras de carcinoma de vulva no relacionado a HPV. Estudio preliminar

Precursor lesions of vulvar carcinoma not related to HPV. Preliminary study

Soledad de la Peña¹, Verónica Carbonati²,
Ornela Rocha³, Mariana López⁴, Benedicta Caserta Orona⁵

Resumen

El carcinoma escamoso de vulva constituye el 90% de las neoplasias malignas vulvares y es comúnmente precedido por precursores intraepiteliales. La mayoría de estos carcinomas escamosos y precursores no están relacionados a la presencia de infección por el virus papiloma humano (HPV) y muchos presentan una estrecha relación con dermatitis crónicas. La literatura

muestran la evolución en la denominación de estas entidades precursoras de carcinoma de vulva no relacionadas a HPV, siendo significativo el impacto de esta terminología en los últimos años. Incluyen la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (VINd) y la lesión vulvar intraepitelial exofítica diferenciada (DEVIL) entre otras. Son lesiones que presentan características histológicas propias, son negativas para p16, se relacionan con patrón mutado o con patrón salvaje (*wild type*) de p53. La revisión de tres años en material de archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi" del Centro Hospitalario Pereira Rossell mostró 10 casos de lesiones precursoras, la mayoría correspondieron a VINd y un caso a DEVIL. Estos resultados se presentan y se comparan con la literatura.

Palabras clave: vulva, lesiones precursoras, neoplasia intraepitelial vulvar, histología, inmunohistoquímica

1. Patóloga de Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer CHPR.
2. Profesora Adjunta de la Cátedra de Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer CHPR. ASSE.
3. Asistente Interina de la Cátedra de Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer CHPR. ASSE.
4. Anatomopatóloga en el Centro Hospitalario del Norte Gustavo Saint Bois. Asistente de la Cátedra de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas Manuel Quintela.
5. Prof. Agregada Catedra Anatomía Patológica.FM UDELAR. Jefa Dpto Anatomía Patológica y Citología Hospital de la Mujer "Dra Paulina Luisi" CHPR ASSE

Soledad de la Peña, <https://orcid.org/0000-0003-2541-5184>
Verónica Carbonati, <https://orcid.org/0000-0002-0370-6813>
Ornela Rocha, <https://orcid.org/0000-0003-2197-6259>
Mariana López, <https://orcid.org/0009-0006-0283-1352>
Benedicta Caserta, <https://orcid.org/>

Autor correspondiente: Benedicta Caserta, benedictacaserta@gmail.com

Recibido: 28/06/2023 **Aceptado:** 30/07/2023

Abstract

Vulvar squamous cell carcinoma constitutes 90% of vulvar malignancies and is commonly preceded by intraepithelial precursors. Most of these squamous cell carcinomas and precursors are not related to the presence of human papillomavirus (HPV) infection, and many are closely related to chronic dermatitis. The literature shows the evolution in the name of these precursor entities of vulvar carcinoma not related to HPV, the impact of this terminology being significant in recent years. They include differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (VINd) and differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion (DEVIL) among others. They are lesions that present their own histological characteristics, are negative for p16, are associated with a mutated pattern or with a wild type pattern (wild type) of p53. The three-year review of archival material from the Laboratory of Pathology and Cytology of the Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi" from the Pereira Rossell Hospital Center showed 10 cases of precursor lesions, the majority corresponded to VINd and one case to DEVIL. These results are presented and compared with the literature.

Key words: vulva, precursor lesions, vulvar intraepithelial neoplasia, histology, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso de vulva constituye el 90% de las neoplasias malignas vulvares y es comúnmente precedido por precursores intraepiteliales.

La mayoría de estos carcinomas escamosos y precursores no están relacionados a la presencia de infección por el virus papiloma humano (HPV) y muchos presentan una estrecha relación con dermatitis crónicas, sobre todo con liquen escleroso (LE) y liquen simple crónico (LSC).¹⁻⁵

La literatura muestra la evolución en la denominación de las entidades precursoras de carcinoma de vulva no relacionadas a HPV.^{4,6,7}

El sistema LAST 2012 (*Lower Anogenital Squamous Terminology*)⁸, unifica la nomenclatura de todas las lesiones HPV relacionadas del tracto genital inferior en forma binaria, en dos niveles: lesiones intraepiteliales de bajo grado (L SIL) y de alto grado (H SIL), quedando las lesiones vulvares dentro de este sistema.

Dentro de las entidades definidas en la clasificación de la OMS (2020) están las lesiones intraepiteliales vulvares no HPV relacionadas.¹

Considerando estos dos sistemas de clasificación, se incluye todo el espectro de lesiones vulvares que define la terminología de la *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) de 2015.⁶ De esta forma se abarca el espectro de lesiones precursoras de la vulva, relacionadas y no relacionadas al HPV, teniendo en cuenta los diferentes patrones histológicos, perfil de inmunomarcación, presentación clínica y potencial biológico evolutivo.

La expresión de la proteína p16 mediante técnica de inmunohistoquímica está altamente vinculada a la infección por el HPV y es considerada junto con la determinación de HPV por técnicas moleculares (PCR o captura de híbridos) criterio de referencia para el diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL).^{1,3,4} Hoy día la presencia de técnicas de inmunohistoquímica con resultados definidos para p53 representa una excelente correlación con el estado mutacional de la proteína y alta reproducibilidad entre los patólogos.^{3,4}

Las lesiones precursoras de cáncer de vulva no relacionadas a HPV son de difícil

diagnóstico histológico en materiales biópsicos y generalmente se requiere el uso de biomarcadores, siendo estas dos técnicas inmunohistoquímicas (p16 y p53) de gran utilidad para el diagnóstico de las mismas.

Dentro de las lesiones precursoras vulvares no HPV relacionadas, actualmente se incluye la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (VINd) con patrón histológico definido. Este diagnóstico es dificultoso, sobre todo cuando coexiste con dermatitis crónicas. El VINd presenta alto y mayor riesgo de progresión a carcinoma escamoso, comparado con las lesiones intraepiteliales vulvares relacionadas a HPV.

Otro tipo considerado es VINd basaloide que presenta un patrón histológico símil lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) relacionado a HPV.^{4,6,7}

También se incluye a la acantosis vulvar con diferenciación alterada (VAAD) que se la ha descrito asociada con la lesión vulvar intraepitelial exofítica diferenciada (DEVIL)^{1-4,6,7,9,10} y se las agrupa en una sola categoría VAAD/DEVIL.⁷

La VAAD se diagnostica por la ausencia de atipías, pero con marcada acantosis, paraqueratosis sin capa granular del epitelio escamoso y células claras en la superficie epitelial. El DEVIL presenta arquitectura verruciforme del epitelio, sin atipías basales, con preservación focal de la capa granulosa y paraqueratosis.^{1,4,7} Esta es una forma de proliferación escamosa muy poco frecuente, que se asocia a un concomitante o subsiguiente carcinoma escamoso de tipo verrucoso en vulva.^{9,10} El carcinoma verrucoso requiere, para su diagnóstico, la presencia de nidos discontinuos, en forma de "puzzle" en el estroma^{8,9}, características difíciles de objetivar en un espécimen biópsico.

La VINd y DEVIL presentan una connota-

ción pronóstica diferente ya que la primera tiene mutación de p53 lo que le confiere evolución más peyorativa.^{1,3,9,10}

OBJETIVO

Conocer la prevalencia y los criterios diagnósticos de las lesiones precursoras de carcinoma escamoso vulvar, no HPV relacionadas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell desde el 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022.

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo analizando material de archivo de tres años del Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi" del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Se seleccionaron los casos de lesiones precursoras de carcinoma escamoso no relacionados a HPV de vulva.

Se revisaron las láminas de los casos identificados con técnicas convencionales de hematoxilina y eosina y con técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), para p16 (clona PO-4JC2 Biocare) y P53 (clona DO7, Dako) realizadas según recomendaciones de los fabricantes.

Se consideró expresión de p16 aquella tinción difusa, en bloques de núcleos y citoplasmas por lo menos en la capa basal del epitelio, según las recomendaciones de *Lower Anogenital Terminology* (LAST).⁸

Se consideró una mutación del p53 cuando se identificó tinción nuclear en sobre expresión basal, sobreexpresión parabasal, nula (sin marcación nuclear) o marcación citoplasmática en el epitelio con la lesión precursora.³ El patrón no mutado o salvaje (wild

type) fue considerado cuando la tinción fue focal y basal.³

Se tuvieron en cuenta también aquellos casos con lesiones inflamatorias o carcinoma escamoso de vulva, asociadas.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 105 lesiones vulvares en el periodo de tres años.

Codificadas como VIN de alto grado fueron 32 casos. De estas, 10 casos (31%) fueron lesiones precursoras no relacionadas a HPV (tabla 1).

Tabla 1.

Casos clínicos

Caso	Edad	Diagnóstico de biopsia	IHQ
1	70	VIN d	p16 negativa
2	87	VIN d	p16 negativa
3	72	VIN d	p16 negativa
4	66	VIN d	p16 negativa p53 mutado
5	66	VIN d	p16 negativa p53 mutado
6	71	VIN d	p16 negativa p53 mutado
7	57	VIN d	p16 negativa p53 mutado
8	54	VIN d	p16 negativa
9	65	DEVIL	p16 negativa p53 wild type ki 67 basal
10	70	VIN d	p53 mutado

Las edades oscilaron entre 54 y 88 años con una media de 68 años.

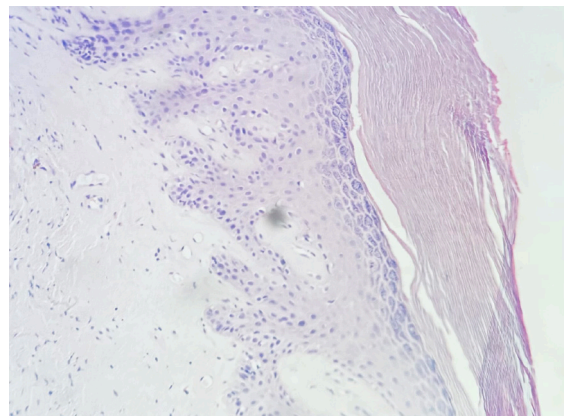
De los 10 casos 5 casos se asociaron a carcinoma en forma concomitante al diagnóstico de VINd, previo o posterior (tabla 2).

Cinco casos se asociaron a LE y un caso a LSC, siendo un total de 60% de los casos asociados dermatitis crónicas.

De los 10 casos 9 fueron VINd (p16 negativas, p53 mutado) (figuras 1, 2, 3) y un caso DEVIL (figura 4 y 5) (p16 negativo y p53 *wild type*).

Figura 1.

VINd (HyE, 200x).



DISCUSIÓN

La evolución de la terminología y la posibilidad actual de realizar marcadores por IHQ, motivaron esta revisión de casos.

Tabla 2.

Número y porcentaje de casos VINd relacionados a carcinoma escamoso y dermatitis liquenoides

	Concomitante al diagnóstico de VINd	Previo al diagnóstico de VINd	Posterior al diagnóstico de Vind	Total	Porcentaje
Nº de casos con carcinoma escamoso	1	2	2	5	50%
Nº de casos con LE	1	1	3	5	50%
Nº de casos con LSC	1	0	0	1	10%

Figura 2.

VINd, p16 negativa (DAB, 200x).



Figura 4.

DEVIL (HyE, 200x).

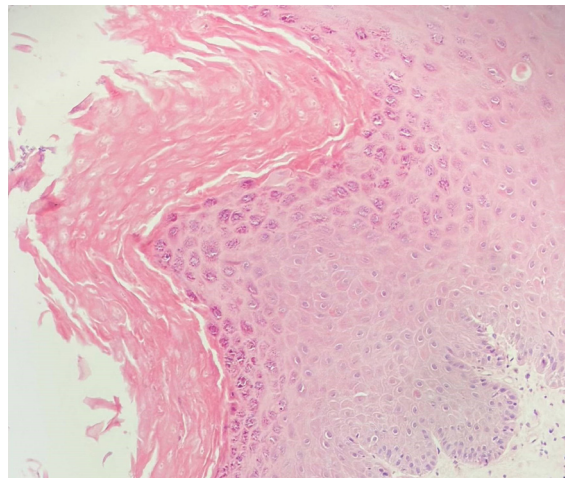


Figura 3.

VINd, p53 mutado tinción nuclear basal y parabasal (DAB, 200x).

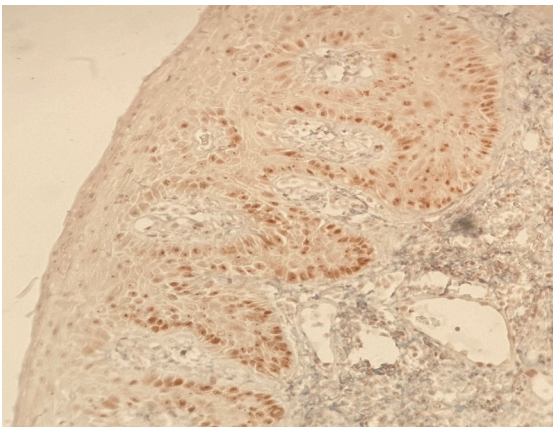
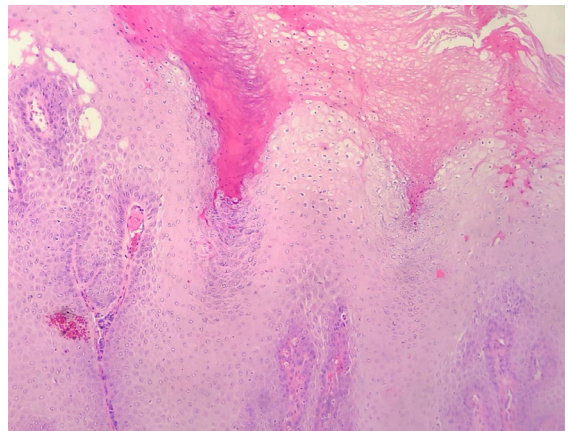


Figura 5.

DEVIL (HyE, 200x).



En esta serie se diagnosticaron lesiones precursoras de carcinoma de vulva no relacionada a HPV en pacientes posmenopáusicas con un promedio etario de 68 años similar a los datos publicados.^{1-3,6,7}

La frecuencia de VINd fue un poco superior a la reportada en la literatura que podría explicarse en parte porque el estudio se realizó en un centro de referencia de patología ginecológica.

El VINd, desde el punto de vista histoló-

gico, es una entidad con pobre reproducibilidad interobservador, por lo que siempre se requiere confirmación con técnicas de inmunohistoquímica.^{2,3,7}

Un patrón común de las lesiones precursoras mencionadas es la negatividad para la expresión de p16, como mostró nuestra casuística.

El VINd se caracteriza por la presencia de mutación del p53, pero las lesiones VAAD y DEVIL presentan patrón *wild type* de la pro-

teína.^{2,3} Es importante la correcta clasificación, ya que esto marca diferencias pronósticas en casos de relación de dichos precursores con carcinomas escamosos.^{1,9,10}

DEVIL es una entidad que junto a VAAD fueron recientemente descritas y están estrechamente relacionadas.⁶ Ambas no muestran mutación en el p53. En nuestra casuística el caso con DEVIL fue p53 *wild type* coincidiendo con la literatura. En la evolución de seis meses se realizó una nueva toma biopsica a la paciente que resultó también en DEVIL, se reafirma que se trata de una lesión epitelial muy poco frecuente, de difícil diagnóstico, que se asocia a un consecuente o subsiguiente carcinoma escamoso, especialmente el tipo verrucoso en vulva^{9,10}, por lo que es importante la valoración completa del caso junto con la clínica.

La relación de las lesiones precursoras con LE y LSC se ha vinculado con el microambiente inmune que probablemente provea un campo fértil para la carcinogénesis.² En la casuística analizada, el 60% de los casos mostró relación con dermatitis crónicas.

CONCLUSIÓN

Esta serie, recabada en un hospital público de referencia en patología ginecológica, individualiza pacientes con lesiones precursoras de vulva, no vinculables a HPV, las cuales presentan dificultad diagnóstica por sus caracteres histológicos peculiares.

Esto pone de manifiesto que es imprescindible siempre una correlación anatomo-clínica así como el uso de técnicas auxiliares realizadas en materiales de buena calidad, así como su adecuada interpretación.

La correcta clasificación es de gran impacto clínico, determinando un tratamiento y pronóstico para cada caso.

El consenso alcanzado en las denominaciones de estas lesiones precursoras permite además unificar criterios diagnósticos entre clínico y patólogo.

Valoración ética: Todos los materiales utilizados en este estudio fueron de archivo, por lo que no implicaron ningún riesgo, cambio de diagnóstico ni efectos adversos para las pacientes así como tampoco se agota el material histológico.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos: Los autores agradecen la colaboración desinteresada del *staff* médico, técnico y administrativos del Departamento de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi" del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Bibliografía

1. WHO Classification of tumours. Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2020 (WHO calcifications tumours series 5th Ed; vol. 4.) chapter 10. Disponible en: <https://publications.iarc>
 2. Dasgruota SH et al. Precursor of vulvar squamous cell carcinoma-histology and biomarkers: A systematic review. 2020. Critical Rev in Oncol/Hematol. 147.
 3. Rakislova N. et al p53 Immunohistochemical patterns in HPV independent Squamous cell carcinomas of the vulva and associated skin lesions: a study of 779 cases. 2020. Int. J. Mol 21, 8091.
 4. M Preti et al. The European College for the SOCIETY OF gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the study of Vulvovaginal Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus Statements on Preinvasive Vulvar Lesion. 2022. J.Low. Gen.Trac. Dis. Vol26 n°3.
 5. Kortekaas K.E. et al Performace of the pattern based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. 2020. Histopath 77, 92-99.
 6. Jacob Borenestein et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD). Terminology Vulvar Squamous Intraepithelial lesions. 2016. J.Low. Gen.Tract. Dis.; vol20N 1.
 7. Tessier Cloutuer B et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for the morphologic diagnosis and outcome. 2020 Mod. Pathol. 34(2):508-518.
 8. Darragh T M, et al. The lower anogenital squmous terminology standarization project for HPV-associated lesions (LAST): background and consensus recommendations from the dollege of american pathologist and american society for colposcopy an cervical pathology . 2012 Arch Pathol Lab Med vol136:1266-1297
 9. Akbari A et al. Differentiated exophytic vulvar intraepitelial lesion: clinic pathologic and molecular analysis documenting its relationship with verrucous carcinoma of the vulva 2020. Mod. Pathol. 33(10):2011-2018.
 10. Parra-Herran C. et al HPV independent, p53 wild type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomeclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursor lesion of the vulva. 2022. Mod. Pathol.35(10):1317-1326
- Fituris, nos no. Quit, conotius ilium rebus alermih ilicae, servivera desultum con se et recricatquam host L. Verfena tasdam mod demque adem nonum ta cus erebulin Etra, num ad rei prorteatorum iussimu nihiliu sperfec onferesta, sicauro et pl. Senatus concuro rteresi liquit. Ad Catiu se non tum tis.
- Hordi, Catudere essimen iuspicaudam maio, Cat L. Ad conduct abusquos audeffrem auconsc enatus dituus estra? Hui publicaella re num dit. Verum ina, ute consis achucon senaribunum hos mor qua publis clat, unum pro ut poendam publina, nonfex nos consul comnit. Otanulis viderteatur. Et intiac vilium, cenicerei consum, sena, cus, nonsties, Catquo ipse cerfenit, et gra nis cus Ad consuline in nos, vasterdit. At publint gra remuret; C. Sum fit, conem aus foricterei se viris addumen trivid coniquem isquod nius siderit vis, mei co es vist? Rus; hilintiactam tua maio inti iu eti, Ti. Dum omne consulos, es mortia? Palin remnicatio, unum auctanu nimenatis retem intem firid ses etilica trariam, norum poraella confecons cutest? Et L. Ihinam inatia rem ina, mordi, nemquit, tus factus, usperum, que pero, nonsulto hucon imussum publin intimis hoc opte proratr aventinguli, esimius bonsulius, Patusqu idiis, que const? quem patquem, Castandeo, que hocchinterio iam sente iam nirtil hiliam.
- Fulegeri pos perit, nonsili ntendesi consules pataric aectore bentius bon tam aciem prio, nos ipio vis intrum egervis prae rem atiquon

Slinda®

DROSPIRENONA 4 mg
LIBRE DE ESTRÓGENO

Innovación en anticoncepción



24 + 4

DOP
ÚNICA DROSPIRENONE
ONLY PILL



APROBADO POR

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

 Sólida eficacia anticonceptiva
equivalente a los AOC.

 Seguridad comprobada.

 Único anticonceptivo
aprobado en adolescentes.

 Excelente control de ciclo.
Sangrados predecibles.

 Beneficios más allá
de la anticoncepción.



Slinda.uy

 **ANTICONCEPTIVOS**
Urufarma