

LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE LA VULVA

Trabajo Final de Grado de Medicina

UNIVERSITAT JAUME I

28 de Marzo de 2017



Alumna: Alicia Gallego Llavata. DNI: 48407707-K

Tutora principal: Dra. Elia Muñoz Vicente (facultativo especialista Anatomía Patológica).
Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Plana.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

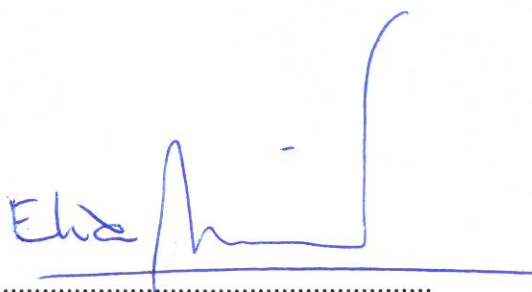
EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: “Lesiones escamosas intraepiteliales de la vulva”.

ALUMNO/A: Alicia Gallego Llavata

DNI: 48407707-K

PROFESOR/A TUTOR/A: Elia Muñoz Vicente



Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

Resumen:

Objetivo: Repasar la evolución histórica de la terminología de las lesiones preneoplásicas de la vulva y revisar la terminología empleada en los casos diagnosticados en el Hospital de La Plana durante el periodo comprendido entre octubre de 2000 y octubre de 2016.

Métodos: revisión histórica extensa sobre la evolución de la terminología incluyendo artículos en inglés o español. Búsqueda en la base de datos del hospital de biopsias de lesiones intraepiteliales escamosas, realización de nuevo diagnóstico al microscopio óptico. Comparación del diagnóstico inicial de las lesiones con el actual.

Resultados: Desde 1922 hasta ahora la terminología de las lesiones intraepiteliales escamosas de la vulva ha sufrido diversos cambios que llevan a controversia entre distintas especialidades. Actualmente las lesiones se clasifican en lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) de alto (HSIL) y bajo (LSIL) grado asociadas a infección por VPH, y neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de tipo diferenciado no asociada a infección por VPH.

Conclusiones: la terminología utilizada en el Hospital de La Plana para diagnosticar estas lesiones no ha sido actualizada simultáneamente a las nuevas publicaciones. Actualmente homogenización de los diagnósticos. Las lesiones diagnosticadas en este hospital siguen la tendencia de frecuencia, etiología y factores de riesgo indicada por la bibliografía revisada.

- Palabras clave: terminología, neoplasia vulvar intraepitelial.

Abstract:

Objective: To review the historical evolution of the terminology of preneoplastic vulvar lesions and to review the terminology used in the cases diagnosed at La Plana Hospital during the period between October 2000 and October 2016.

Methods: extensive historical review on the evolution of terminology, articles that are written in English or Spanish. Search in the hospital database of biopsies with squamous intraepithelial lesions, performing a new diagnosis of biopsies with optical microscope. Comparison between the initial diagnose of the lesions and the new diagnose.

Results: Since 1922, terminology of squamous intraepithelial lesions of the vulva has suffered several changes that these changes have produced controversy between different medical disciplines. Nowadays lesions are classified as high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) associated with HPV infection, and vulvar intraepithelial neoplasia differentiated type (VIN) not associated with HPV infection.

Conclusions: The terminology used at La Plana Hospital to diagnose these lesions has not been updated simultaneously with the new publications. Nowadays, diagnoses are divided in 3 great groups. Lesions diagnosed in this hospital follow the trend of frequency, etiology and risk factors indicated by the revised literature.

- Key words: terminology, vulvar intraepithelial neoplasia.

EXTENDED SUMMARY:

Intraepithelial squamous lesions of the vulva are precursor lesions of squamous vulvar carcinoma. Histologically, these lesions are defined by dysplasia in the vulvar epithelium. The importance of diagnosing these lesions is to predict the risk of progression to squamous cell carcinoma and to know the natural history of these lesions. Diagnosis and management involves different medical specialties.

Nowadays, intraepithelial squamous lesions are divided into 2 great groups:

- Intraepithelial squamous lesions (SIL) are associated with infection to Human Papilloma Virus (HPV) that are low grade lesions (LSIL) and high grade lesions (HSIL).
- Others lesions are not associated with infection to HPV that are called vulvar intraepithelial neoplasia differentiated (VIN differentiated). These lesions have more risk to progress a squamous cellular carcinoma than SIL.

But it has not been an easy task. In 1922, occurs the distinction between a Paget's lesion (non-squamous intraepithelial lesion) and "erythroplasia dyskeratosis" of the vulvar mucosa (called nowadays Bowen's disease). Since this moment, nomenclature of intraepithelial squamous lesions of the vulva has varied over time as a result of progress in the knowledge of the etiology of lesions and their biological significance. This nomenclature progress has produced some problems between different medical disciplines.

Objective:

This research has two objectives. On the one hand, the first objective is to review the historical evolution of the terminology of preneoplastic lesions of the vulva. On the other hand, the second objective is to review the terminology used in the cases diagnosed in the Hospital de La Plana during the period between October 2000 and October 2016.

Methods and material:

Presentation to the Clinical Research Ethics Committee of La Plana Hospital:

The research is presented to this committee on December 14, 2016, being accepted and approved on January 3, 2017, in Vila-real.

Review the historical evolution of the terminology of preneoplastic lesions of the vulva based on relevant medical literature:

Using PubMed databases and in the Cochrane Library Plus and these keywords: terminology, vulvar intraepithelial neoplasia.

The initial inclusion criteria are: publications of less than 5 years, and publications that are written in English or Spanish.

The exclusion criteria are: publications whose main subject are cervical lesions (CIN), squamous cell carcinoma and Paget's vulvar disease.

Search of the patients in the database of the La Plana Hospital:

The search conditions are as follows:

- Date range: 01/01/2000 - 10/01/2016
- Type of study: biopsies.
- Samples: VULVA, VULVA TUMOR RESECTION
- SNOMED: Squamous cell carcinoma in situ, NE (squamous cell carcinoma in situ, NE) o low dysplasia or moderate dysplasia or severe dysplasia or squamous cell carcinoma, NE (epidermoid carcinoma, NE) or human papilloma virus or giant condylomata acuminata (Buschke-Lowensteins) condylomata acuminata.
- Age range: 0-0

There are 145 results that have the criteria specified above.

Criteria for selecting cases for review:

It was decided to include in the research, biopses with the following diagnoses: squamous cell carcinoma in situ, squamous cell carcinoma in situ, dysplasia, VIN, HSIL, LSIL and differentiated VIN.

Also we include biopsies with diagnosis of chronic inflammatory lesions such as lichen scleroatrophicus and these cases where was not possible to specify if have or not have intraepithelial squamous lesions.

After this screening, 66 biopsies have finally been selected and will be further studied with an optical microscope.

Recovery of selected samples from the archive of the Pathology Department of the La Plana Hospital.

Histological study of the selected samples:

The microscope is used simultaneously by both researchers. During this review, investigators don't know the previous diagnosis of the lesions as well as the data of the

patients. When investigators have the new diagnosis, they do the comparison with the initial diagnosis.

Comparison of the literary diagnoses at the present time and in the initial moment of the diagnosis:

Using the Excel software, investigator draw up a table which collects the results of the two-stage diagnoses (the first diagnosis and the diagnosis at the present time) and they proceed to the comparison of these.

This table is ordered chronologically from the biopsies performed in 2003 until the last biopsy performed in 2016, and in two different columns is placed the initial diagnosis and diagnosis made today. Another column collects the age of each patient at the time of diagnosis. It seems a good way to observe the discrepancies between the diagnostic entities of each case.

Another table is made, ordering the biopsies according to the age of the patients. This table is very useful to check the age ranges in which each diagnosis is located and thus investigators can observe if it follows the trend indicated in the revised bibliography.

Conclusions:

- Successive changes in terminology that we can observe on the review of bibliography are not reflecting on the practise in the La Plana Hospital, where changes on the nomenclature of diagnosis occurs later. It reflects the importance of fluid communication between clinicians and pathologists to get a true management of patients.
- Diagnoses are homogenised In 3 great groups.
- When the diagnosis of an invasive lesion (epidermoid carcinoma) is made, the diagnosis of the precursor lesion that tends to exist at the edges of the carcinoma is missed.
- Preneoplastic lesions of the vulva diagnosed in the Hospital de La Plana from October 2000 to October 2016 follow the trend of the bibliography review. On the one hand, lesions associated to HPV infection (HSIL or LSIL) are more common and occurs in young patients and premenopausal. On the other hand, lesions that are diagnosed how differentiated VIN are less common and occurs in postmenopausal women, and these lesions are associated with chronic inflammatory changes of the epithelium.

LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE LA VULVA

INTRODUCCIÓN:

Las lesiones escamosas intraepiteliales de vulva son las lesiones precursoras del carcinoma escamoso de vulva¹. Histológicamente se definen por la existencia de displasia en el epitelio vulvar². La importancia de diagnosticar estas lesiones radica en que nos permite predecir el riesgo de progresión a carcinoma escamoso y la historia natural de la lesión².

Su diagnóstico y manejo implica a distintas especialidades médicas, lo que unido al progresivo conocimiento de la etiopatogenia de estas lesiones, ha dado lugar a mucha confusión en la terminología empleada a lo largo de los años³.

En el momento actual las lesiones precursoras del carcinoma escamoso de vulva incluyen:

- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL): Son la mayoría y son producidas por el efecto oncogénico de la integración del genoma del virus HPV en la célula escamosa huésped². Es más frecuente en mujeres premenopáusicas, pueden ser lesiones múltiples y pueden acompañarse de lesiones en otras áreas del tracto anogenital (cérvix, ano, etc)³. La tasa de progresión estimada es del 5%³.
- Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) de tipo diferenciado: suelen aparecer en mujeres ancianas⁴. Estas lesiones están asociadas a la dermatosis vulvar como el líquen escleroso y son, normalmente, unifocales³. En estos casos el riesgo de progresión a carcinoma escamoso invasivo es mucho mayor, con tasas de progresión cercanas al 35%, aumentando en pacientes no tratadas³.

OBJETIVO:

Los objetivos del presente trabajo son repasar la evolución histórica de la terminología de las lesiones preneoplásicas de la vulva y revisar la terminología empleada en los casos diagnosticados en el Hospital de La Plana durante el periodo comprendido entre octubre de 2000 y octubre de 2016.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Presentación al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Plana.

Se realiza la revisión de los requisitos exigidos por el Comité Ético de Investigación Clínica y realizando las convenientes modificaciones en el diseño de la investigación se presenta

la propuesta de investigación a dicho comité a fecha de 14 de diciembre de 2016 siendo aceptada y aprobada el día 3 de enero de 2017, en Vila-real (ver documento anexo).

Revisión de la evolución histórica de la terminología de las lesiones preneoplásicas de la vulva basada en bibliografía médica relevante.

Se realiza una revisión histórica de la bibliografía en diversas bases de datos, principalmente en Pubmed y en la Biblioteca Cochrane Plus.

Dicha búsqueda se realiza mediante las palabras clave: terminology, vulvar intraepithelial neoplasia.

En una búsqueda inicial se decide incluir únicamente aquellas publicaciones que tengan menos de 5 años, y se filtran por idioma aceptándose aquellas realizadas en inglés y español.

Se decide excluir de la búsqueda aquellos estudios cuyos temas principales sean lesiones en cérvix (CIN), el carcinoma de células escamosas y la enfermedad de Paget de la vulva.

Ante la escasez de resultados y tratándose de una revisión histórica de la terminología y no de una revisión sistemática, decide ampliarse la búsqueda, se obtienen artículos y revisiones a partir de las referencias mencionadas en los artículos anteriores y a partir de publicaciones de la Organización Mundial de la Salud realizadas al respecto.

Los resultados de la búsqueda se archivan en Zotero, de manera que se puede acceder a ellos de manera organizada durante el curso de la investigación.

Búsqueda en la base de datos del Hospital de las pacientes diagnosticadas durante el período comprendido entre octubre de 2000 a octubre de 2016. Se realizada por parte del tutor sobre diagnósticos codificados con SNOMED-II.

Las condiciones de la búsqueda son las siguientes:

- Período de fechas: 01/10/2000 – 01/10/2016
- Tipo de estudio: biopsias.
- Muestras: VULVA, VULVA RESECCIÓN TUMORAL
- SNOMED-II: Carcinoma de células escamosas in situ, NE (carcinoma epidermoide in situ, NE) o Displasia ligera o displasia moderada o displasia severa o carcinoma de células escamosas, NE (carcinoma epidermoide, NE) o virus del papiloma humano o condiloma acuminado gigante (Buschke-Lowensteins) o condiloma acuminado.
- Margen de edad: 0-0

Se encuentran 145 resultados que cumplen los criterios especificados anteriormente.

Posteriormente los resultados de la búsqueda son anonimizados por el tutor y constituyen un fichero de investigación en el servidor del Hospital con acceso restringido.

Criterios de selección de casos para revisión.

Tras revisar el registro informático anonimizado de las biopsias realizadas de lesiones vulvares en el hospital de La Plana durante el periodo de tiempo citado anteriormente, se decide incluir en la investigación, aquellas que concuerden con los siguientes diagnósticos (textuales): carcinoma epidermoide in situ, carcinoma espinocelular in situ, displasia, VIN, HSIL, LSIL y VIN diferenciado.

Se incluyen también para revisión aquellas biopsias en las cuales al momento del diagnóstico se objetivaron lesiones inflamatorias crónicas tales como liquen escleroatrófico y no se pudo especificar si había o no lesiones escamosas intraepiteliales.

Tras este cribado se han seleccionado finalmente 66 biopsias que serán estudiadas posteriormente al microscopio óptico.

Recuperación de las muestras seleccionadas del archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de La Plana.

A partir del número de estudio se accede al archivo y se extraen las muestras ordenadas cronológicamente.

Ejemplo: N. De Estudio: 01B000789. Los dos primeros números indican el año en que se toma la biopsia, la letra B indica que el tipo de estudio es una biopsia y los números finales indican el orden anual en que se realizó esa biopsia.

Estudio histológico de las muestras seleccionadas.

Se utiliza el microscopio bicabezal, de modo que las muestras son estudiadas simultáneamente por ambos investigadores. Durante esta revisión, los investigadores desconocen el diagnóstico anterior de las lesiones así como los datos de las pacientes. De manera que se realiza un diagnóstico nuevo y una vez se finaliza se realiza la comparación con el diagnóstico inicial.

Comparación de los diagnósticos literales realizados en la actualidad y en el momento inicial del diagnóstico.

Mediante el programa informático Excel, se diseña una tabla que recoge los resultados de los diagnósticos en dos tiempos (en la actualidad y en el momento actual) y se procede a la comparación de estos. Se ordena la tabla cronológicamente desde las biopsias realizadas en 2003 hasta la última realizada en 2016, y en dos columnas diferentes se coloca el

diagnóstico inicial y el diagnóstico realizado en la actualidad. Se incluye otra columna que recoja la edad de cada paciente en el momento del diagnóstico. De esta manera los investigadores pueden observar de manera visual las discordancias entre las entidades diagnósticas de cada caso.

Se realiza otra tabla, que ordene las biopsias según la edad de las pacientes. Esta tabla es muy útil para comprobar los rangos de edad en los que se ubica cada diagnóstico y así poder objetivar si siguen la tendencia que indica la bibliografía revisada.

RESULTADOS:

Se desglosan en 2 partes, por un lado la revisión de la terminología y su evolución histórica hasta la terminología aceptada en la actualidad, y por otro lado la revisión de casos.

Evolución histórica de la terminología de las lesiones escamosas de la vulva:

Desde que en 1922 se describiera al microscopio óptico la “disqueratosis eritroplásiforme” de la mucosa vulvar (posteriormente enfermedad de Bowen), diferenciándola de la lesión de Paget (lesión intraepitelial de origen no escamoso), la terminología utilizada para describir estas lesiones ha ido variando a lo largo del tiempo como fruto del avance en el conocimiento de la etiología de las lesiones y su significado biológico⁵.

El concepto de que estas lesiones vulvares son precursoras del carcinoma infiltrante de células escamosas de la vulva y el término “carcinoma in situ de vulva” aparece en 1958 descrito por Woodruff y Hildebrandt⁵. En 1961, Abell y Gosling diferencian dos tipos de carcinoma in situ de vulva: carcinoma de tipo Bowen, con un curso clínico prolongado como lesión premaligna, y el de tipo simple, asociado al carcinoma de células escamosas convencional y frecuente a lesiones inflamatorias (“vulvitis leucoplásica”)⁵.

En los años siguientes se describe el cuadro consistente en pequeñas lesiones múltiples, con las mismas características histológicas (carcinoma in situ) pero que con frecuencia regresan espontáneamente⁵. Recibe distintos nombres, como atipia vulvar, atipia bowenoide, etc; aunándose finalmente bajo el nombre de “papulosis bowenoide”⁵.

En 1970 se funda la “International Society for the Study of Vulvovaginal Disease” (ISSVD), sociedad que trabajará en años posteriores en buscar un consenso terminológico para describir las lesiones vulvares⁵.

En 1976, la ISSVD publica la “Nueva nomenclatura de la enfermedad vulvar” donde se describen el carcinoma de células escamosas in situ y lesiones menos graves a las que llama “distrofia hiperplásica con atipia” (grados leve, moderado o grave, según la extensión de las alteraciones celulares)⁶. Este documento de consenso desaconseja el uso de los términos “enfermedad de Bowen, eritroplasia, carcinoma in situ tipo simple y vulvitis leucoplásica⁵.

Seis años más tarde, en 1982, Richard R. utiliza el término “vulvar intraepitelial neoplasia” (VIN), grados I, II y III, que perdurará prácticamente hasta la actualidad⁶.

La asociación de estas lesiones con el VPH se publica en 1985, cuando Gross et al. establecen además la relación entre determinadas lesiones y determinados tipos de VPH y riesgo distinto de progresión⁵. Diferencian:

- Condiloma acuminado (relacionado con el VPH 6 y VPH 11).
- Lesiones planas (únicas o múltiples):
 - Sin o con atipia menor (VPH 6 y VPH 11).
 - Con atipia grave (VPH 16).

La ISSVD reconoce el término VIN en 1986⁵. De manera que se abandona el término “atipia” y se hacen subdivisiones del término VIN⁵:

- VIN I: cambios celulares leves.
- VIN II: cambios celulares moderados.
- VIN III: cambios severos.
- Añade el término “VIN tipo diferenciado”, como un tipo diferente de VIN-III con cambios celulares específicos.

Además, la ISSVD elimina términos como enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, carcinoma simple, displasia condilomatosa y papulosis bowenoide, que llevaban a confusión desde la nomenclatura de 1976⁶.

Tres años más tarde, en 1989, la ISSVD publica una revisión de esta nomenclatura donde se cambian los números romanos por números arábigos para evitar errores tipográficos siendo así: VIN 1, VIN 2 y VIN 3⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 publica la 2ª Edición de la “Clasificación histológica de los tumores del tracto genital femenino” en la que introduce el término “lesión intraepitelial escamosa” (SIL) que abarca tanto las lesiones displásicas como el carcinoma in situ⁶. La OMS define SIL como la alteración de la maduración y anormalidades nucleares, como la pérdida de polaridad, pleomorfismo, engrosamiento de la cromatina nuclear, irregularidades de la membrana nuclear y figuras mitóticas⁵. En esta edición se recalca la necesidad de añadir si el VPH está implicado en la lesión⁵. Además, se describen las lesiones VIN utilizadas por la ISSVD como⁶:

- VIN 1: displasia en el tercio inferior.
- VIN 2: displasia en los dos tercios inferiores.
- VIN 3: la displasia se extiende en el tercio superior pero no implica su espesor total.
- Carcinoma in situ, que incluye:
 - Displasia en todo el espesor del epitelio.
 - Porción inferior del epitelio reemplazado por células de tipo carcinoma escamoso grado 1: Carcinoma in situ de tipo simple.

En 2003, la OMS publica “Patología y genética de los tumores de mama y órganos genitales femeninos” donde se asocia las lesiones VIN (verrucoso y basaloide) al VPH y considera aparte al carcinoma in situ de tipo simple⁵.

Al año siguiente, en 2004, la ISSVD diferencia dos tipos de VIN⁶:

- VIN tipo usual: recoge las lesiones VIN 2 y VIN 3.
- VIN tipo diferenciado.

En este momento deja de incluirse el término VIN 1 ya que existe una falta de evidencia de esta lesión como precursora del carcinoma⁵.

En 2010, el Registro Americano de Patología publica “Tumores de cérvix, vagina y vulva”, que clasifica las lesiones VIN 1 como bajo grado, y las lesiones VIN 2 y VIN 3 como alto grado⁵.

Uno de los hitos más importantes para llegar al consenso terminológico sucede en 2012, cuando el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia se unen para formar el comité LAST (Lower Anogenital Standardization Terminology), cuyo

objetivo es unificar la terminología de las lesiones precursoras asociadas al HPV en todas las localizaciones⁶. Este comité abandona definitivamente los términos VIN, VAIN, CIN, AIN y PeIN y utiliza el término lesión escamosa intraepitelial (SIL) dividiéndolo en “lesión intraepitelial escamosa de alto grado” (HSIL) y “lesión intraepitelial escamosa de bajo grado” (LSIL)⁵. Esta terminología aporta varias ventajas: es más reproducible por patólogos y es más representativa de la biología y la historia natural de las lesiones producidas por VPH, reconociendo el potencial de progresión a carcinoma de las lesiones HSIL y el escaso riesgo de las lesiones LSIL⁵.

Tanto la clasificación de la OMS de 2014 como la revisión de la ISSVD de 2015 adoptan la terminología LAST para las lesiones asociadas al HPV (LSIL y HSIL) de modo que actualmente el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales de la vulva incluye las siguientes categorías: LSIL (lesiones de bajo grado), HSIL (lesiones de alto grado) y VIN diferenciado⁶.

A continuación, se muestra una tabla con las equivalencias terminológicas de lesiones intraepiteliales escamosas de la vulva.

“New Nomenclature for Vulvar Disease” (ISSVD, 1976)	ISSVD, 1986:	ISSVD, 1989:	ISSVD, 2004:	Comité LAST, 2012:	OMS, 2014:
Carcinoma in situ de células escamosas.	VIN I	VIN 1	-	LSIL	LSIL
	VIN II	VIN 2	VIN usual type	HSIL	HSIL
	VIN III	VIN 3	VIN usual type	HSIL	HSIL
			VIN tipo diferenciado		VIN tipo diferenciado

Figura 1: *Tabla de equivalencias terminológicas. ISSVD: “International Society for the Study of Vulvovaginal Disease”. VIN: “Neoplasia intraepitelial vulvar”. LAST: “Lower Anogenital Standarization Terminology”. LSIL: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado. OMS: Organización mundial de la salud.*

PAPEL DEL VPH EN LAS LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE LA VULVA:

La OMS reconoce el virus del papiloma humano (VPH) como la causa de infección vírica más común del tracto reproductivo⁷. Las infecciones ano-genitales por VPH se deben a

transmisión sexual⁸. Es importante conocer que el uso de métodos barrera como el preservativo no elimina las posibilidades de infección por VPH aunque sí las reduce⁹.

El virus del Papiloma Humano infecta los queratinocitos basales, pero para ello es necesario que estos hayan sufrido un traumatismo previo que exponga las células al virus¹⁰. El ciclo de replicación del virus se completa cuando estas células infectadas se diferencian¹⁰.

La mayoría de las infecciones por VPH son auto-limitadas gracias a la inmunidad celular y el virus es eliminado espontáneamente en pocos años⁸. La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado LSIL es el reflejo morfológico de esa infección por HPV, pero no supone una lesión premaligna⁸.

El potencial oncogénico del VPH se pone de manifiesto en una minoría de casos, en los que la infección persiste y puede progresar a lesiones intraepiteliales de alto grado (que sí son una lesión premaligna) al integrar su genoma al ADN celular². Esto depende de los factores del huésped (edad, estado inmunológico, hábito tabáquico, dieta, comportamiento sexual...) pero también del subtipo de VPH que produzca la infección, siendo de más riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas la infección por VPH16 y VPH 18².

La neoplasia escamosa intraepitelial vulvar en el momento actual:

- Lesión escamosa intraepitelial (SIL):

Las lesiones escamosas intraepiteliales de la vulva asociadas al VPH se caracterizan por provocar alteraciones en la maduración del epitelio infectado (displasia), que morfológicamente se traduce en¹¹:

- Alteración de la queratinización: Hiperqueratosis superficial y/o paraqueratosis. Células disqueratóticas¹².
- Alteración en la morfología celular: Desproporción núcleo-citoplasmática (citoplasma escaso y núcleo grande), núcleos hipercromáticos y de contorno irregular¹². Es poco frecuente observar nucleolos prominentes y se puede objetivar pleomorfismo nuclear¹².
- Incremento en la actividad proliferativa: presencia de mitosis típicas y/o atípicas por encima de la capa basal¹². Estas lesiones típicas se pueden dividir en tipo condilomatoso y tipo basaloide, según la arquitectura y apariencia de las lesiones intraepiteliales¹².

Clasificación histológica de las lesiones escamosas intraepiteliales asociadas al HPV:

- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL): se observa hiperplasia, anisonucleosis, paraqueratosis, hiperqueratosis y cierta atipia coilocítica¹³. La displasia epitelial se limita a la capa basal del epitelio, con maduración conservada y actividad mitótica limitada al tercio inferior del espesor del epitelio¹⁴. Es la traducción morfológica de la infección por HPV y no es una lesión premaligna, por lo que estas lesiones se excluyen en el presente estudio¹⁴.

- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL): se observa hiperplasia del epitelio celular, solapamiento nuclear, anisonucleosis, acantosis, paraqueratosis, hiperqueratosis y diversos efectos citopáticos producidos por el VPH¹³. Escasa maduración (queratinización progresiva del citoplasma) en los tercios medio y superior¹⁴. Presencia de actividad mitótica en los tercios medio y superior¹⁴.

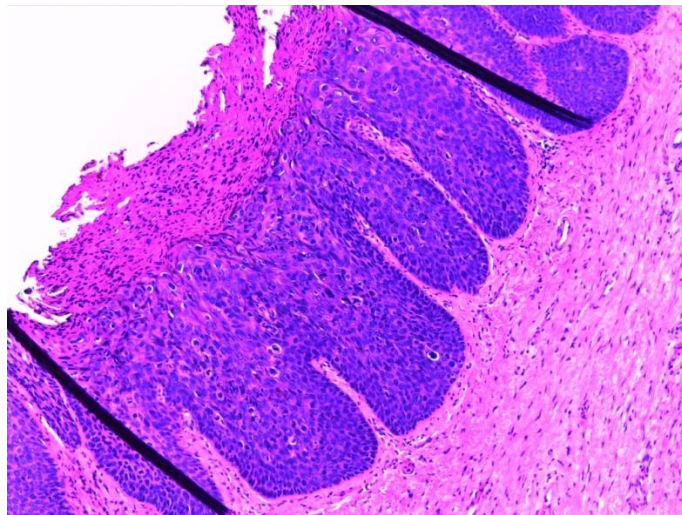


Figura 2: Biopsia con N. de estudio: 16B6756, donde se muestra imagen panorámica de lesión HSIL.

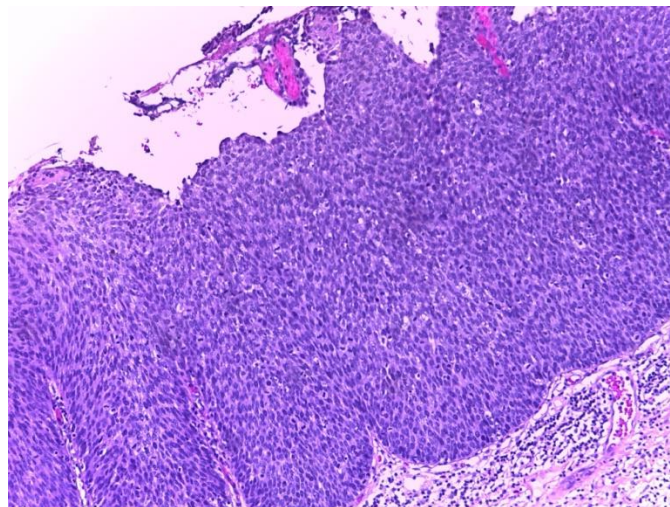


Figura 3: Biopsia con N. de Estudio: 08B1894. Se muestra hiperplasia, solapamiento nuclear, e hiperplasia nuclear en espesor total del epitelio.

- Neoplasia intraepitelial vulvar de tipo diferenciado (dVIN):

No asociadas al VPH. Suelen producirse en zonas con inflamación crónica de la piel vulvar, lo que complica el diagnóstico, ya que es difícil diferenciar la displasia franca de estas lesiones con atipia reactiva².

Microscópicamente se objetiva atipia basal celular con núcleos hipercromáticos, cariomegalia, nucleolos prominentes, mitosis atípicas en la capa basal, disqueratosis y elongación y anastomosis reticular¹³. Cambios displásicos en la capa basal del epitelio, con crestas elongadas, células de citoplasma eosinófilo amplio (queratinización prematura) y núcleo grande, con nucleolo prominente¹¹.

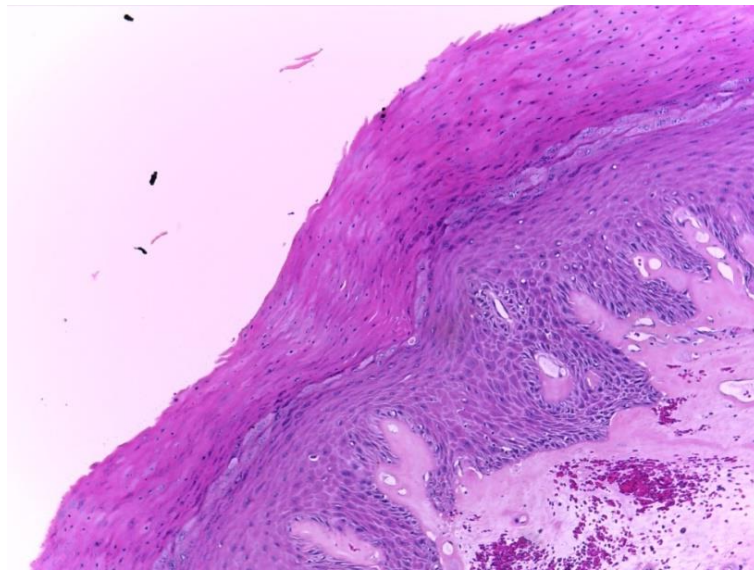


Figura 4: *Biopsia con N. de Estudio: 11B3502. Se observa una imagen panorámica de una lesión con liquen escleroatrófico y VIN diferenciado.*

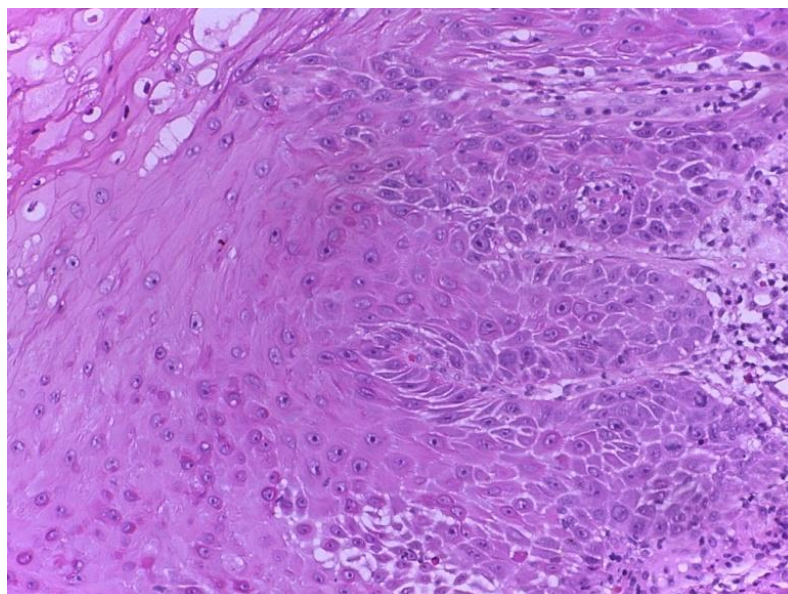


Figura 5: *Biopsia con N. de Estudio 13B1978. Lesión VIN diferenciado. Se muestra atipia basal con queratinización anormal.*

Revisión de las biopsias vulvares del Hospital de la Plana:

Se seleccionaron 66 casos de mujeres con biopsia de lesiones vulvares diagnosticadas como: lesiones inflamatorias crónicas (incluyendo el liquen escleroso), carcinoma epidermoide in situ, carcinoma espinocelular in situ, displasia, VIN, HSIL, LSIL y VIN diferenciado.

La primera vez que se utilizó el diagnóstico de VIN para catalogar una lesión fue en 2005; se trata de una mujer de 81 años cuya lesión se diagnostica de VIN-I y VIN-II con liquen escleroatrófico. Al ser reevaluado con la terminología actual la muestra se diagnostica como VIN diferenciado asociado a liquen escleroatrófico.

Sólo hay dos casos seleccionados previos a éste de 2005, cuyos diagnósticos son displasia leve-moderada con paraqueratosis asociada a lesión ulcerada y carcinoma epidermoide.

Tras la revisión, caso por caso, de los diagnósticos iniciales de las lesiones registrados en la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de La Plana (Villarreal), se observó que hasta el año 2012, el diagnóstico predominante es el de carcinoma epidermoide in situ (asociado o no a lesiones inflamatorias), que supone un 32% (11 casos de 34) de los diagnósticos. En este mismo periodo, hasta 2012, un 29% de los casos (10 de 34) tiene diagnóstico de VIN II o VIN III.

A partir de 2012, aparece un aumento notable del diagnóstico de las lesiones como VIN II o VIN III. En 2012 se seleccionan 11 casos, 9 de los cuales contienen estos diagnósticos (VIN II o VIN III), esto supone un 81% de los casos. Esta tendencia se mantiene en los años siguientes, por ejemplo en 2013 donde 7 de los 10 casos seleccionados (un 70%) tienen estos diagnósticos.

En esta revisión, el primer diagnóstico que se ha encontrado de HSIL data de Marzo de 2013, y en este caso se especificó entre paréntesis que correspondía con una lesión VIN III.

Por otro lado destaca que al comparar el diagnóstico inicial con el actual, se identifican 6 casos con diagnóstico inicial de carcinoma epidermoide sobre liquen escleroso o lesiones inflamatorias, que al reevaluarlos se confirma que contenían en sus márgenes lesiones de VIN diferenciado, que no se mencionaban en el informe diagnóstico.

Tan sólo un diagnóstico en 2014 utiliza los números arábigos recomendados por la OMS en 1989 (VIN 3), el resto de VIN se diagnosticaron siempre con números romanos.

En los 3 últimos años y hasta la actualidad se observa una marcada homogenización de los diagnósticos actuales respecto a los iniciales de manera que se agrupan en los 3 bloques descritos previamente, que son los diagnósticos establecidos por la OMS: VIN diferenciado, HSIL y LSIL, siendo predominantes las lesiones HSIL.

Las lesiones HSIL se encuentran mayoritariamente en pacientes que tienen edades comprendidas entre: 27 hasta los 52 años. Aunque puntualmente se encuentran también en mujeres de avanzada edad.

En pacientes con edad avanzada predominan claramente las lesiones de VIN diferenciado. Sin embargo, la paciente más joven diagnosticada de VIN diferenciado tenía de 64 años en aquel momento y presentó lesiones crónicas asociadas (liquen escleroso). La gran parte de VIN diferenciados diagnosticados tanto en la actualidad como en el momento en el que se realizó la biopsia, están asociados a lesiones inflamatorias crónicas (predominantemente liquen escleroso). Tanto en los informes originales como en la revisión actual destaca la dificultad de realizar el diagnóstico de VIN diferenciado sobre lesión inflamatoria.

Por último, se observó que en las lesiones de VIN diferenciado aparte de estar asociadas a lesiones crónicas, con frecuencia en las muestras se observa carcinoma infiltrante.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

La primera vez que se utiliza el término VIN es para diagnosticar una lesión de 2005 como VIN I- VIN II. Al ser reevaluada con la terminología actual la muestra se diagnostica como VIN diferenciado asociado a liquen escleroatrófico. La falta de concordancia de los diagnósticos en esta misma lesión, puede deberse a que tanto en las lesiones que se catalogaban antiguamente como VIN I como las lesiones que se catalogan como VIN diferenciado, los cambios displásicos se limitan a la porción basal del epitelio. En este caso, los datos de la paciente, edad avanzada y lesión inflamatoria crónica asociada, apoyan el diagnóstico de VIN diferenciado.

La discordancia entre estos dos diagnósticos es significativa en cuanto al manejo terapéutico de la paciente. Si se diagnostica la lesión como VIN-I asumimos que no es una lesión precancerosa. En el caso de diagnosticarla como VIN II asumimos que el riesgo de progresión a carcinoma es bajo. Sin embargo, en el momento actual se diagnostica como VIN diferenciado lo que supone que la lesión tiene una tasa de progresión a carcinoma más elevada (cerca al 35%).

Se observan dificultades al afinar el diagnóstico entre VIN II y VIN III previas al consenso terminológico actual, que engloba ambos diagnósticos dentro del mismo grupo (HSIL) y por tanto simplifica el diagnóstico.

En 2012 se publica la terminología LAST que aplica el término lesión escamosa intraepitelial (SIL) a las lesiones producidas por HPV. Este cambio terminológico no se ve reflejado en los informes del Hospital de La Plana hasta marzo de 2013. Es entonces cuando se diagnostica el primer HSIL en este hospital que data de Marzo de 2013, y en este caso se especificó entre paréntesis que correspondía con una lesión VIN III, como recomienda el propio consenso.

Se ha observado que al identificarse tumor infiltrante en las lesiones de las biopsias no se otorgaba relevancia al tipo de lesión precursora, encontrando al realizar la revisión en los márgenes de estas lesiones VIN diferenciado que no se especificaba en los informes.

En tan sólo un diagnóstico de 2014 (VIN 3) se utilizan los números arábigos recomendados por la OMS pudiendo llevar a confusión al transcribir o interpretar los datos por otro facultativo.

En el siguiente diagrama se muestran dos líneas del tiempo paralelas e interrelacionadas entre si. En la primera línea del tiempo, se refleja en su parte superior los 4 hitos más importantes de la evolución terminológica. En la parte inferior, se indica el año de inauguración del Hospital de La Plana y con flechas destaca la primera vez que se diagnostica en ese hospital lesiones como VIN o como HSIL. En la línea del tiempo inferior, se objetivan dos recuadros que indican los diagnósticos predominantes en el periodo de tiempo entre 2000 y 2012, y desde 2012 a la actualidad, en el Hospital de La Plana.

Este diagrama pretende mostrar el escaso paralelismo existente en las terminologías de consenso y las utilizadas en la práctica de dicho hospital:

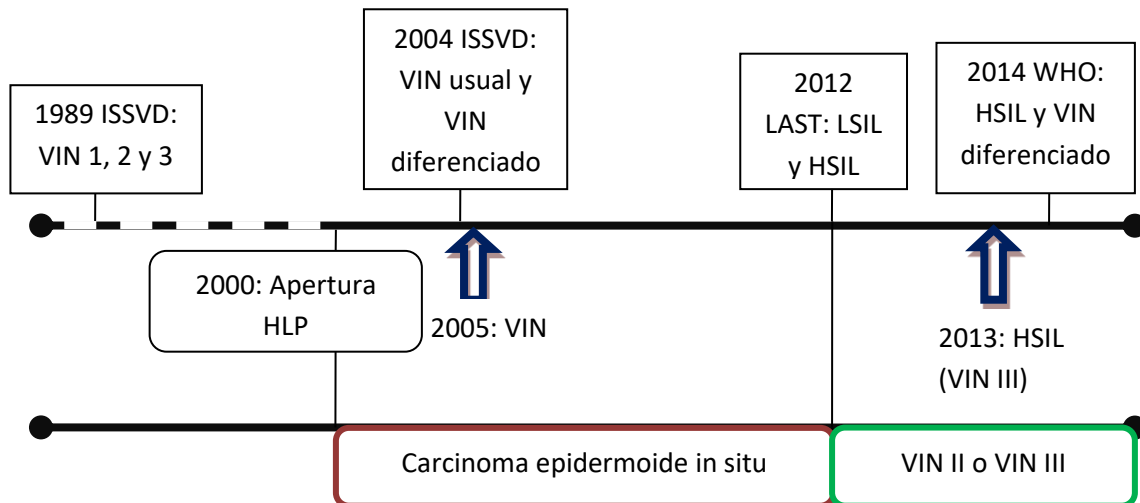


Figura 6: Línea temporal que muestra los hitos más importantes de la evolución terminológica de las lesiones intraepiteliales escamosas de la vulva y su correlación con el diagnóstico en el Hospital de La Plana.

Este desfase en el uso de la terminología no ha tenido repercusión en el manejo de las pacientes, ya que existe un paralelismo exacto entre las lesiones VIN y las lesiones SIL; con la única excepción del VIN tipo diferenciado que no se reconocía hasta 2004 (ISSVD).

La agrupación de los diagnósticos en que se observa en los 3 últimos años (desde 2014) hasta la actualidad refleja el objetivo de la OMS de homogeneizar los diagnósticos de las lesiones escamosas de la vulva para facilitar el entendimiento y la cooperación terapéutica entre las diferentes especialidades médicas ante el paciente.

Las lesiones HSIL se encuentran mayoritariamente en pacientes que tienen edades comprendidas entre: 27 hasta los 52 años. Aunque puntualmente se encuentran también en mujeres de avanzada edad.

Las lesiones revisadas han seguido la tendencia de los artículos revisados en cuanto a etiología, frecuencia y el rango de edad de aparición en las pacientes. Siendo predominantes las lesiones de tipo VIN diferenciado en mujeres de edad avanzada con lesiones crónicas asociadas. Así como, la mayor incidencia de lesiones LSIL o HSIL en pacientes jóvenes, premenopáusicas e infectadas por VPH.

Tanto en los informes originales como en la revisión actual destaca la dificultad de realizar el diagnóstico de VIN diferenciado sobre lesión inflamatoria, esto se debe a los cambios reactivos que provoca la inflamación en el epitelio.

Por último, se observó que en las lesiones de VIN diferenciado aparte de estar asociadas a lesiones crónicas, con frecuencia en las muestras se observa carcinoma infiltrante, lo que es un reflejo de la mayor capacidad de progresión de este tipo de lesión precursora.

PROBLEMAS:

Es importante destacar la dificultad que se ha encontrado el equipo de investigación en el diagnóstico del VIN diferenciado sobre lesiones inflamatorias crónicas, ya que los linfocitos intraepiteliales producen cambios reactivos que dificultan el diagnóstico de las lesiones.

Se han retirado dos muestras que correspondían a lesiones producidas por la enfermedad de Bowen.

CONCLUSIONES:

- Los sucesivos cambios en la terminología tardan en reflejarse en los informes anatomopatológicos y lo hacen de forma heterogénea. Esto pone de manifiesto la importancia de la comunicación fluida entre los clínicos y los patólogos para que el contenido de los informe se adecúe al manejo real de las pacientes.
- Los esfuerzos de distintas sociedades científicas en unificar y homogeneizar la nomenclatura de las lesiones escamosas preneoplásicas han sido eficaces.
- Cuando se realiza el diagnóstico de una lesión invasiva (carcinoma epidermoide) se tiende a omitir en el diagnóstico a la lesión precursora que suele existir en los bordes del carcinoma.
- Las lesiones preneoplásicas de la vulva diagnosticadas en el Hospital de La Plana desde octubre de 2000 a octubre de 2016 siguen lo establecido para tales lesiones en cuanto a diagnósticos (lesiones escamosas intraepiteliales y VIN tipo diferenciado), frecuencia (más frecuentes las lesiones asociadas a VPH) y epidemiología (las lesiones HSIL ocurren con mayor prevalencia en mujeres jóvenes, y por el contrario, las lesiones dVIN se observan con mayor frecuencia en mujeres de edad avanzada y con lesiones inflamatorias crónicas previas, pero no están relacionadas con la infección por VPH).

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, agradecer al Hospital de La Plana (Villarreal) por haber prestado sus instalaciones y autorizar la realización de esta investigación.

Se agradece especialmente al Servicio de Anatomía Patológica de dicho hospital por la amabilidad, disposición y colaboración que han prestado en todo momento, gracias a la cual han permitido que esta investigación se haya llevado a cabo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia - ACOG [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/Management-of-Vulvar-Intraepithelial-Neoplasia>
2. Preti M, Van Seters M, Sideri M, Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol. 2005 Dec;48(4):845-61.
3. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology. 2016 Jun;48(4):291-302.
4. Bigby, Susan M, Eva, Lois, Fong, Kah Leng, Jones, Ronald W. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. International Journal of Gynecological Pathology. November 2016; Volume 35, Issue 6: 574-584
5. E. J. Wilkinson, J. Thomas Cox, M. A. Selim, D. M. O'Connor. Evolution of Terminology for Human-Papillomavirus-Infection-Related Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. JLGTD. 2015; Volume 19, Number 1: 81-87.
6. J. Bornstein et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. ASCCP JLGTD. 2016. Vol. 127, No. 2: 264-268
7. OMS | Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>
8. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006; 24 (suppl3):S52-S61.
9. Winer RL, Hughes JP, Feng Q. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 2006; 354:2645-2654.
10. Reichman R.C. Infecciones por Virus del Papiloma Humano. En Principios de Medicina Interna. Ed. Harrison. Editorial McGraw Hill. 16ª Edición, 2005. pp. 1174-1176.
11. Onard B, Kridelka F, Delbecque K, Goffin F, Demoulin S, et al. A Clinical and Pathological Overview of Vulvar Condyloma Acuminatum, Intraepithelial

- Neoplasia, and Squamous Cell Carcinoma. *BioMed Research International*. 2014 Feb 25;2014:e480573.
12. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2014 Jan 7;jclinpath-2013-202117.
 13. Kurman, R. (2014). WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
 14. 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. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2012 Jun 28;136(10):1266–97.

DICTAMEN FINAL DEL ESTUDIO

Título: 'LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE LA VULVA'.

Versión/fecha del protocolo: Versión 2

Fecha: 14/12/2016

Investigadora principal: Dra. Elia Muñoz Vicente

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Plana tras la evaluación realizada de la propuesta de las investigadoras relativa al estudio especificado ACEPTA Y APRUEBA la realización del proyecto indicado en este departamento de salud.

Vila-Real 3 de enero de 2017

Presidenta del CEIC
Hospital Universitario de la Plana




Silvia Pesudo Calatayud