

## TRABAJO DE ACTUALIZACIÓN

# Lesiones premalignas de vulva: Actualización en terminología, diagnóstico y manejo.

Laura Ariel<sup>1</sup>, Florencia García Kamermann<sup>2</sup>, Lili Beatriz Díaz<sup>3</sup>

## RESUMEN

Las lesiones premalignas de vulva constituyen un grupo heterogéneo de entidades con riesgo variable de progresión a carcinoma escamoso invasor. Su diagnóstico oportuno y correcto es esencial para la prevención del cáncer vulvar. En los últimos años, las terminologías y clasificaciones de la neoplasia intraepitelial vulvar han evolucionado sustancialmente, incorporando los avances en biología molecular, la asociación con la infección por virus del papiloma humano (HPV) y el rol de biomarcadores como p16 y p53. El presente artículo revisa la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2020) y la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Vulvovaginales (ISSVD), destacando las diferencias entre el VIN usual asociado a HPV (HSIL) y el VIN diferenciado (VINd), no relacionado al HPV, así como otras lesiones recientemente descriptas

## Palabras claves

*Vulva, VIN, HSIL, VIN diferenciado, VAAD, DEVIL, VINva, lesiones premalignas, cáncer vulvar*

## INTRODUCCIÓN

La patología vulvar representa un desafío diagnóstico tanto para dermatólogos como para ginecólogos. A diferencia del cuello uterino, la vulva presenta una diversidad clínica y morfológica mayor, lo que exige un abordaje diagnóstico diferente y el uso sistemáti-

co de la biopsia vulvar. La mayor parte de los retrasos diagnósticos se relaciona con fallas en la inspección clínica inicial. Las lesiones premalignas de vulva comprenden un espectro que incluye lesiones asociadas al HPV (HSIL/VIN usual) y aquellas no relacionadas al virus (VIN diferenciado y otros). La identificación temprana y precisa permite reducir la progresión a carcinoma escamoso y planificar estrategias terapéuticas adecuadas.

## Terminología y clasificación

### *Un cambio de paradigma*

La terminología de las lesiones intraepiteliales vulvares ha cambiado en múltiples oportunidades desde la introducción del término VIN (Neoplasia Intraepitelial Vulvar) en 1986, que las graduaba en VIN 1, 2 y 3. Esta clasificación, análoga a la cervical, resultó ser poco útil en la vulva, ya que el VIN 1 (hoy LSIL) rara vez progresa y no se considera una lesión precursora verdadera.

El cambio fundamental vino con la comprensión de las dos vías de carcinogénesis:

1. **Vía HPV-dependiente:** Llevó a la adopción de la terminología **LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology)** en 2012, que unificó el lenguaje para las lesiones escamosas anogenitales asociadas a HPV en **LSIL (lesión de bajo grado)** y **HSIL (lesión de alto grado)**. HSIL vulvar es el equivalente al antiguo VIN 2 y 3.

1 Médica Ginecóloga, Servicio de Ginecología y Sección Patología del Tracto Genital Inferior, Hospital "Carlos G. Durand", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

2 Médica Patóloga, Departamento de Patología, División Patología Ginecológica, Hospital de clínicas "José de San Martín", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

3 Médica Patóloga. Ex jefa del Departamento de Patología del Hospital de clínicas "José de San Martín", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

**2. Vía HPV-independiente:** El sistema LAST fue criticado por no incluir adecuadamente al **VIN diferenciado (VINd)**, que, aunque menos frecuente que HSIL, es el precursor de la mayoría de los carcinomas escamosos invasores, los más comunes y agresivos.

Las clasificaciones actuales más aceptadas son:

- **LAST (2012, Lower Anogenital Squamous Terminology):** introdujo los términos LSIL y HSIL para unificar el lenguaje en las lesiones escamosas anogenitales asociadas a HPV.
- **OMS 2014 y 2020:** toma los conceptos del proyecto LAST y reconoce, además, dos grandes grupos: lesiones intraepiteliales escamosas HPV asociadas (LSIL y HSIL) y lesiones no relacionadas a HPV (VIN diferenciado, VAAD y DEVIL).
- **ISSVD 2015:** propone dividir las lesiones en:
  - Lesiones de bajo grado (efecto citopático viral, no progresivas, no se tratan).
  - Lesiones de alto grado (HSIL/VIN usual, HPV+).
  - VIN diferenciado, no relacionado al HPV, de alto riesgo de progresión.

Cabe destacar que en los últimos años se ha prestado especial atención a aquellas lesiones HPV no relacionadas-P53 no mutadas, reclasificándolas y unificando la nomenclatura.

### Tipos de lesiones premalignas de vulva

#### 1. HSIL / VIN usual (HPV asociado) (Foto 1):

- **Epidemiología:** Típicamente afecta a mujeres premenopáusicas (30-50 años), a menudo fumadoras o con algún grado de inmunosupresión.
- **Clínica:** Las lesiones suelen ser multifocales y multicéntricas, pudiendo afectar áreas perineales y perianales. Se presentan como pápulas o placas de color variable (blanco, rojo o pigmentado/marrón), de superficie lisa o ligeramente elevada. El prurito es el síntoma más común.
- **Pronóstico:** Tiene un riesgo de progresión a cáncer invasor estimado entre el 3-6% si no se trata, aunque es significativamente menor que el del VINd.



Foto 1. HSIL

- **Biomarcadores:** La sobreexpresión difusa en bloque de p16 (un marcador de la actividad de la oncoproteína E7 del HPV) es patognomónica. La tinción de p53 muestra un patrón no mutado ("wild-type").

#### 2. VIN diferenciado (no asociado a HPV) (Foto 2):

- **Epidemiología:** Afecta a mujeres mayores (60-70 años) y casi siempre surge sobre dermatosis crónicas, principalmente liquen escleroso (hasta en un 80% de los casos) o liquen plano.
- **Clínica:** Suele ser una lesión unifocal, mal definida, que se presenta como una placa blanquecina (hiperqueratósica), una pápula eritematosa o una úlcera. Es crucial la sospecha clínica ante cualquier lesión nueva, indurada o ulcerada que aparezca en una paciente con liquen escleroso de larga data.
- **Pronóstico:** Tiene un **alto riesgo de progresión** a cáncer invasor (superior al 30% en algunas series) y a menudo en un corto período de tiempo.

• **Biomarcadores:** Es característicamente **p16 negativo**. Muestran un patrón mutado de la proteína P53 que se genera por una alteración del gen supresor de tumores PT53. Existen varios patrones histológicos que nos indican mutación tales como el patrón de sobreexpresión basal difuso, el patrón Null, el patrón citoplasmático y el patrón basal y parabasal difuso. La identificación de estos patrones requiere un buen entrenamiento del anatomopatólogo.



Foto 2. VIN diferenciado.

### 3. Lesiones NO HPV relacionadas P53 no mutadas (Foto 3):

El espectro del precursor no-HPV se ha expandido con la descripción de entidades de menor potencial maligno que el VINd clásico.

• **VAAD (Acantosis vulvar con diferenciación alterada), descrita 2004:**

- **Clínica/Histología:** Lesión exofítica con prominente acantosis (engrosamiento epitelial) o arquitectura verrugosa, ausencia de hallazgos de HPV y de atipias basales. Presencia de queratinocitos pálidos e hipogranulosis e hiperparaqueratosis en placa. Clínicamente, puede manifestarse como una placa blanquecina o rosada sutil, lo que puede llevar al subdiagnóstico.

- **Biomarcadores:** Típicamente **p16 negativo y p53 no mutado**

- **Riesgo:** Su riesgo de progresión parece ser bajo, pero no es nulo, y requiere vigilancia. Algunos postulan su asociación con el carcinoma verrugoso y su asociación a mutaciones en NOTCH1 y HRAS.

• **DEVIL (Lesión intraepitelial vulvar exofítica diferenciada) descrita 2017:**

- **Clínica/Histología:** Es una entidad de crecimiento exofítico y patrón verrucoso, puede simular un condiloma o una queratosis seborreica. Este término incluiría casos con acantosis prominente y arquitectura verruciforme dentro de la reña del VAAD, el liquen simple crónico verruciforme (vLSC) y la hiperplasia verruciforme atípica.

- **Biomarcadores:** **p16 negativo y p53 no mutado**. Se asocia a mutaciones en genes de la vía de señalización RAS-MAPK, como HRAS y PIK3CA.

- **Riesgo:** Su potencial oncogénico se considera menor que el del VINd, con un comportamiento más indolente. Se asocia a alteraciones en PIK3CA (73%), ARID2 (55%) y, con menos frecuencia, HRAS (18%).

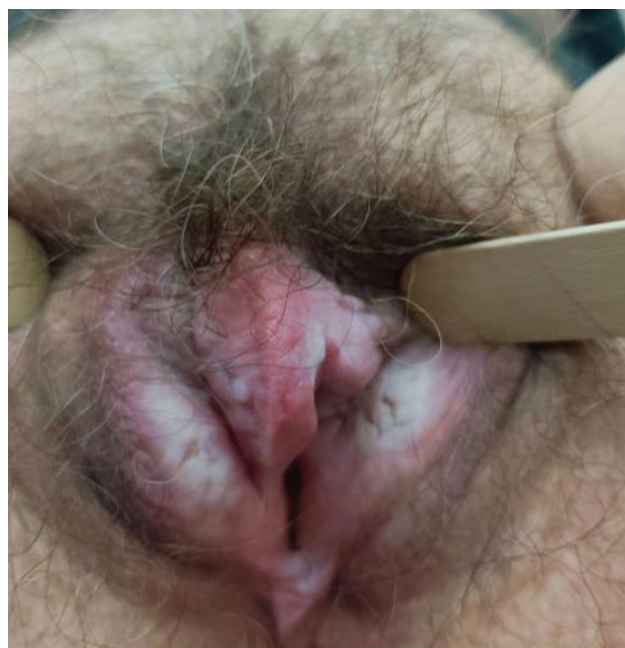


Foto 3. VIN Va.



**Importancia clínica de las lesiones emergentes:**

Tanto VAAD como DEVIL representan lesiones premalignas no asociadas al HPV que, a diferencia del VIN diferenciado, muestran un pronóstico más favorable y menor tendencia a progresión. Sin embargo, ambas lesiones resultan confusas en su definición e incluso el término DEVIL incluiría lesiones como el VAAD por lo cual se postulan nuevas clasificaciones:

- **Maduración aberrante vulvar (VAM):** postulado por la ISSVD en el año 2022 como un término genérico para **lesiones HPV independientes** que combinan maduración aberrante con mínima atipia, P16 negativo y P53 no mutado. Este término incluiría los casos de DEVIL, VAAD, liquen simple crónico verruciforme y al liquen escleroso en estadio hiperplásico.

- **Neoplasia intraepitelial vulvar acantósica-verruciforme P53 Wild Type (VINva):** postulado por Parra-Herran (médico patólogo) en el año 2022. Este término propone reemplazar al VAM y sería un término genérico y fácil de implementar que incluiría todos los casos de DEVIL, VAAD, liquen simple crónico verruciforme y al liquen escleroso en estadio hiperplásico. Esta lesión está asociada a mutaciones NOTCH1-RAS-PI3CA con una progresión a carcinoma a los 3-4 años del 20%.

**Biomarcadores en lesiones premalignas de la vulva**

La identificación de **biomarcadores** ha revolucionado el diagnóstico y manejo de las lesiones premalignas de la vulva, permitiendo una evaluación más precisa del riesgo de progresión al cáncer. Estos marcadores proporcionan información complementaria a la histología tradicional. En las lesiones asociadas al Virus del Papiloma Humano (VPH), como el **HSIL vulvar** (o VIN usual), la detección de la **proteína p16ink4a** es de gran utilidad. La sobreexpresión de p16 es un indicador de la integración y actividad de los genes E6 y E7 del VPH de alto riesgo, lo que confiere un alto valor predictivo para la progresión maligna. Por otro lado, en las lesiones no relacionadas con el VPH, como el **VIN diferenciado (dVIN)**, la detección de **p53** es un marcador clave. La mutación

de la **proteína p53** se asocia a un mayor riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas bien diferenciado.

**Diagnóstico**

El diagnóstico de las lesiones premalignas requiere:

**1. Examen clínico minucioso:** La inspección detallada de toda la región anogenital con buena iluminación es fundamental. La **visualización vulvar** (colposcopia de la vulva) con magnificación puede ayudar a identificar patrones vasculares anormales (vasos puntiformes o atípicos) y delimitar la extensión de las lesiones.

**2. Uso cauteloso del ácido acético:** Su uso indiscriminado está en desuso. A diferencia del cérvix, la vulva queratinizada puede generar muchas reacciones acetoblancas inespecíficas y falsos positivos. Su utilidad se limita a lesiones mucosas (vestíbulo, introito).

**3. Biopsia vulvar:** Es el **gold standard** y es un procedimiento mandatorio ante cualquier lesión sospechosa. Se realiza de forma ambulatoria con anestesia local. La **biopsia por punch** (sacabocados) de 4-5 mm es ideal. Es crucial que la muestra incluya estroma subyacente para descartar invasión, especialmente en sospecha de VINd.

**4. Inmunohistoquímica (Biomarcadores):** El uso de p16 y p53 es hoy una herramienta estándar en patología para diferenciar con certeza HSIL de VINd y de sus variantes, resolviendo casos histológicamente ambiguos.

**Manejo terapéutico**

El tratamiento debe ser individualizado, considerando el tipo de lesión, su extensión, la edad y comorbilidades de la paciente, y el impacto en la calidad de vida.

• HSIL / VIN usual:

- **Tratamiento Médico:** El **Imiquimod al 5%** en crema es una excelente opción no invasiva. Actúa como un inmunomodulador local. Se aplica 3 veces por semana durante 12-16 semanas. Las tasas de respuesta completa varían del 35% al 85%, siendo más efectivo en lesiones no queratinizadas. La recurrencia es posible, pero puede volver a tratarse.

Cuadro comparativo de lesiones vulvares premalignas

Entidad	HSIL Vulvar (VIN usual)	VIN diferenciado (dVIN)	VAAD	DEVIL
Etiología	Infección por <b>VPH</b> (principalmente tipos 16, 18)	NO VPH. Asociado a <b>mutación de la P53</b> y a enfermedades inflamatorias	NO VPH. Asociado a <b>liquen escleroso</b> , liquen plano, otras dermatosis crónicas.	NO VPH. Asociado a <b>liquen plano</b> o hiperplasia de células escamosas.
Histología	<b>Células escamosas atípicas intraepiteliales</b> con maduración anormal y pérdida de la polaridad en por lo menos 2/3 del espesor epitelial. <b>Coilocitos</b> .	<b>Presencia de atipia en las capas basales</b> con fusión de crestas interpapilares y preservación de la maduración hacia superficie.	Engrosamiento epitelial <b>acantósico</b> con atipia basal leve a moderada. No presenta la arquitectura del dVIN.	Crecimiento <b>exofítico, verrucoso</b> . Maduración epitelial preservada con diferenciación anómala.
Biomarcadores	<b>p16ink4a</b> (positivo y difuso). p53 no mutado.	<b>p53 mutado</b> p16ink4a (negativo)	<b>p16ink4a</b> (negativo). <b>p53:</b> patrón wild-type.	<b>p16ink4a</b> (negativo). <b>p53</b> patrón wild-type. Asociado a mutaciones en <b>HRAS</b> y <b>PIK3CA</b> .
Presentación	<b>Multifocal</b> , papuloides, máculas o placas pigmentadas, no pigmentadas o acetoblanas. Frecuentemente en la horquilla vulvar.	<b>Unifocal</b> , placa hiperqueratósica, papular o erosiva, <b>blanca</b> . Asociado a áreas de liquen escleroso adyacente.	<b>Unifocal</b> , placa o engrosamiento vulvar, <b>menos alarmante</b> . Puede simular liquen o hiperplasia.	<b>Unifocal</b> , lesión de crecimiento <b>exofítico</b> , patrón verrucoso. Similar a un condiloma o queratosis seborreica.
Riesgo de cáncer	Riesgo de <b>carcinoma de células escamosas</b> en general no queratinizante. Bajo riesgo si se trata.	<b>Alto riesgo de carcinoma de células escamosas</b> en general queratinizante.	Potencial de progresión <b>menor que el dVIN</b> , pero no nulo. Requiere seguimiento.	Potencial de progresión <b>menor que el dVIN</b> . Comportamiento más indolente.

Otros tratamientos tópicos como el cidofovir han sido estudiados con resultados variables.

- *Tratamiento Quirúrgico:* La **escisión local amplia** con un margen de 5-10 mm es una opción de tratamiento, especialmente en lesiones unifocales. Ofrece material para estudio histopatológico y tiene tasas de éxito del 70-80%.

- **La vaporización con láser de CO 2** es una alternativa para lesiones extensas o multifocales, con buenos resultados cosméticos, pero no proporciona tejido para análisis y tiene mayores tasas de recurrencia.

- *Vigilancia:* En casos seleccionados de mujeres jóvenes con lesiones pequeñas, la observación puede ser una opción, dado que se han reportado tasas de regresión espontánea.

• VIN diferenciado:

- Debido a su alto y rápido potencial de progresión, el tratamiento es **siempre quirúrgico**. Se requiere una **escisión local amplia** con márgenes histológicos negativos. Es fundamental el tratamiento posterior de la dermatosis de base (corticoides de alta potencia como el clobetasol de por vida en el liquen escleroso) para reducir el riesgo de recurrencia, que es alto.

• VAAD y DEVIL:

- Dada su naturaleza más indolente, el manejo es conservador. La escisión quirúrgica completa es curativa y recomendada para confirmar el diagnóstico y descartar focos de VINd o invasión. El seguimiento estricto post-escisión es crucial.

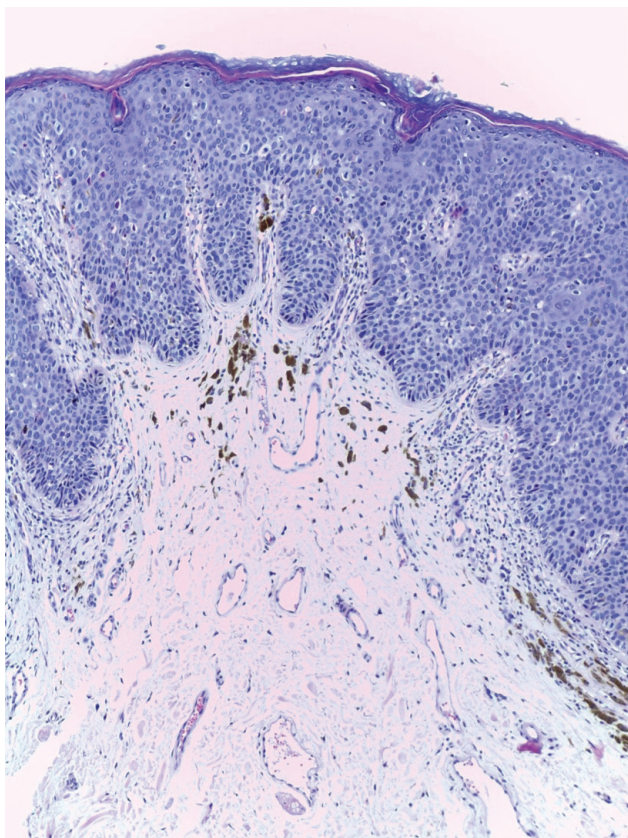
### *Seguimiento post-tratamiento.*

La recurrencia es común en todas las formas de neoplasia intraepitelial vulvar (15-50% según la serie y el tratamiento). Por ello, el seguimiento a largo plazo es obligatorio. Se recomienda:

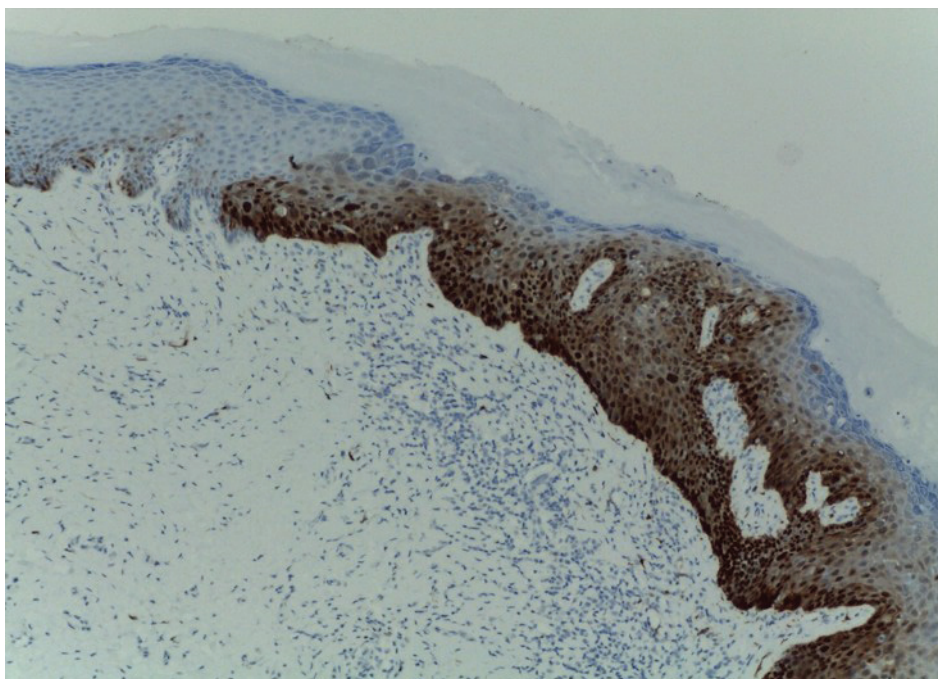
- Controles clínicos cada 6 meses durante los primeros 2 años, y luego anualmente.
- En cada control se debe realizar una inspección minuciosa de toda la región anogenital.
- Se debe instruir a la paciente en el autoexamen vulvar para detectar cambios tempranos.
- Biopsiar cualquier nueva lesión sospechosa.

### **Conclusiones**

Las lesiones premalignas de vulva constituyen un espectro heterogéneo con diferente etiología, pronóstico y manejo. La aplicación de las clasificaciones modernas (OMS/ISSVD), que se basan en la vía etiopatogénica (HPV-dependiente vs. HPV-independiente), es fundamental para mejorar la correlación clínico-patológica y definir conductas terapéuticas adecuadas. El VIN diferenciado debe considerarse una lesión de alto riesgo que requiere tratamiento quirúrgico sistemático, mientras que para el HSIL existe un abanico de opciones terapéuticas, incluyendo tratamientos médicos no invasivos. Entidades emergentes como VAAD y DEVIL, ahora incluidas dentro del término VAM/VINva, de menor potencial oncogénico, deben ser reconocidas para evitar el sobretratamiento pero asegurar un seguimiento riguroso. El enfoque multidisciplinario y el seguimiento a largo plazo son claves para prevenir la progresión al cáncer invasor.



**Foto 4.** HSIL: Nótese desorganización arquitectural, atipias y mitosis en todo el espesor epitelial.



**Foto 5.** P16: Expresión de P16 fuerte y difusa, nuclear y citoplasmática en más de 1/3 del espesor epitelial.



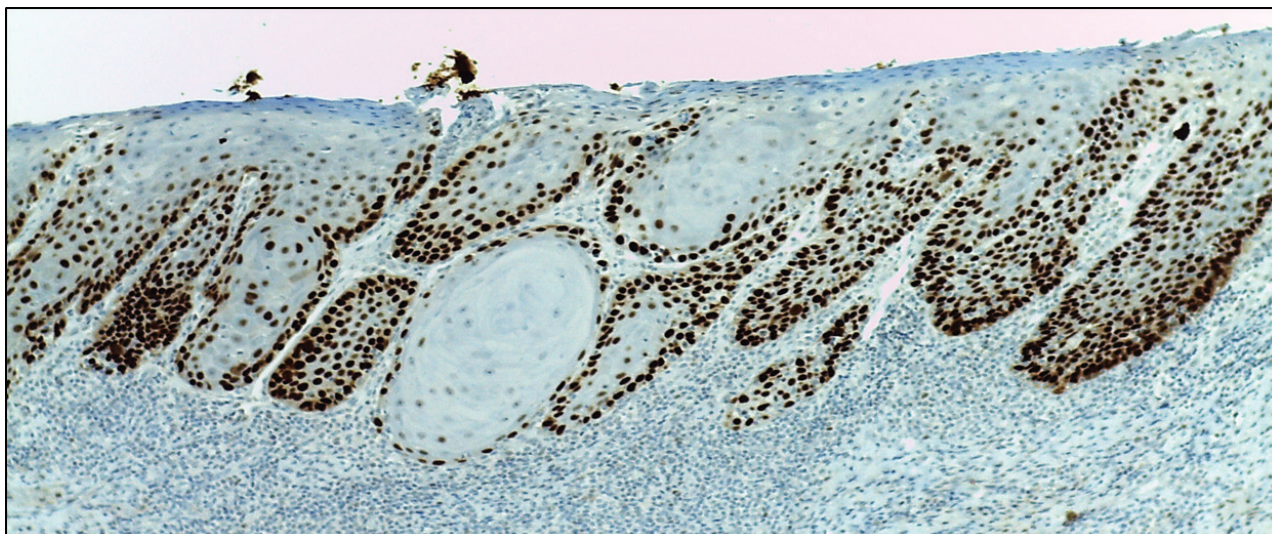


Foto 6. P53: P53 mutada. Patrón basal y parabasal difusa.

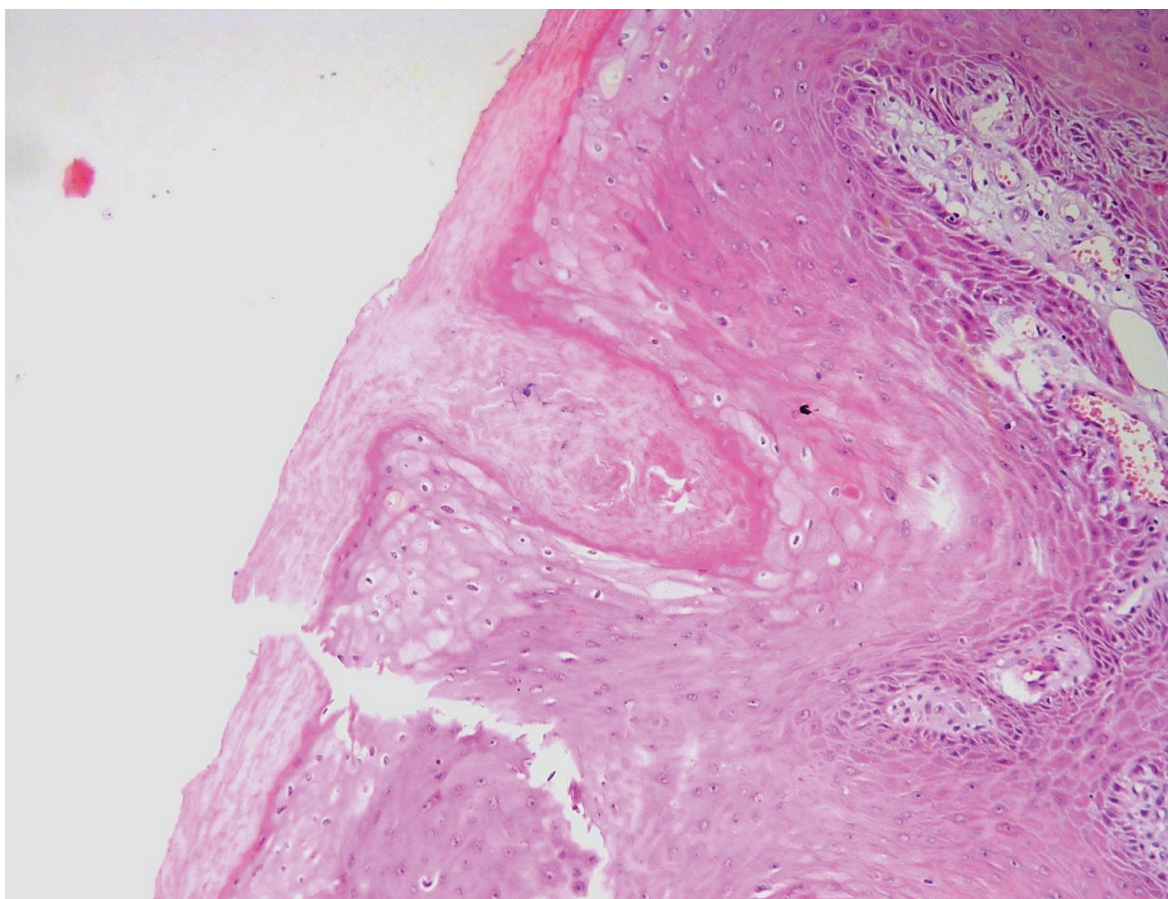
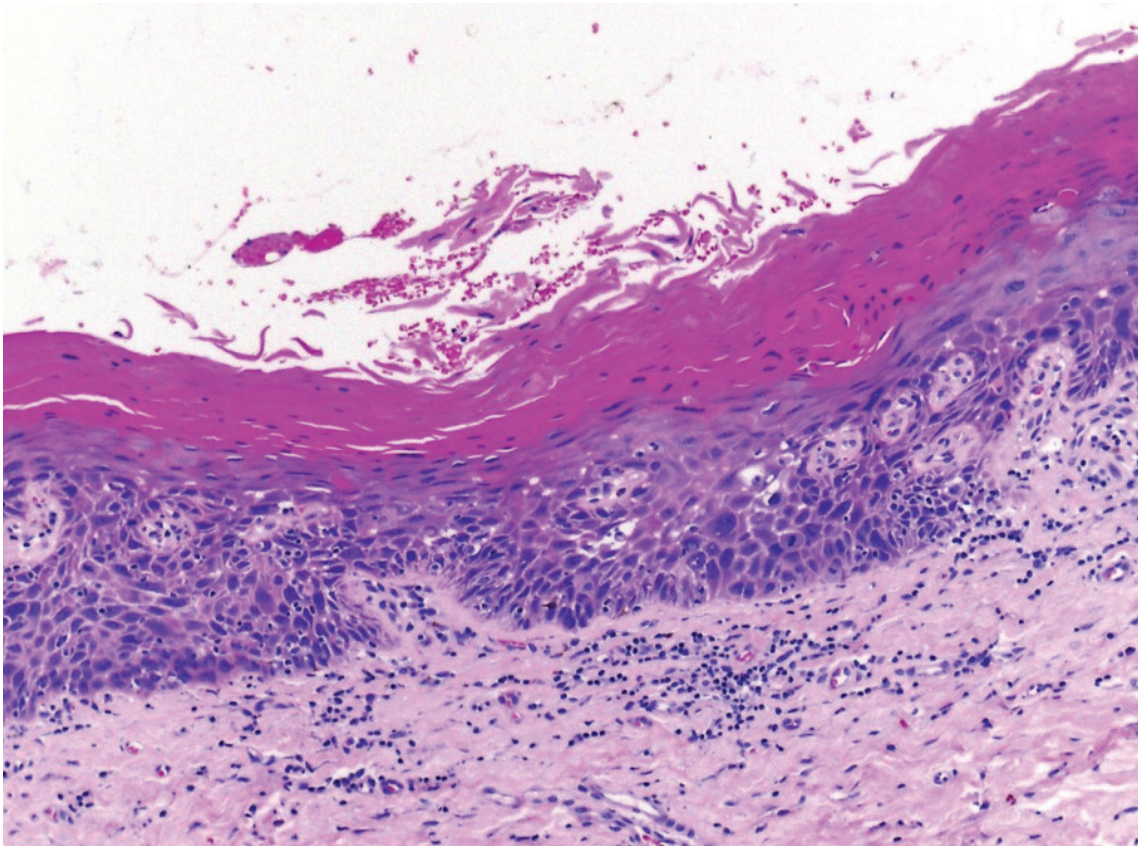
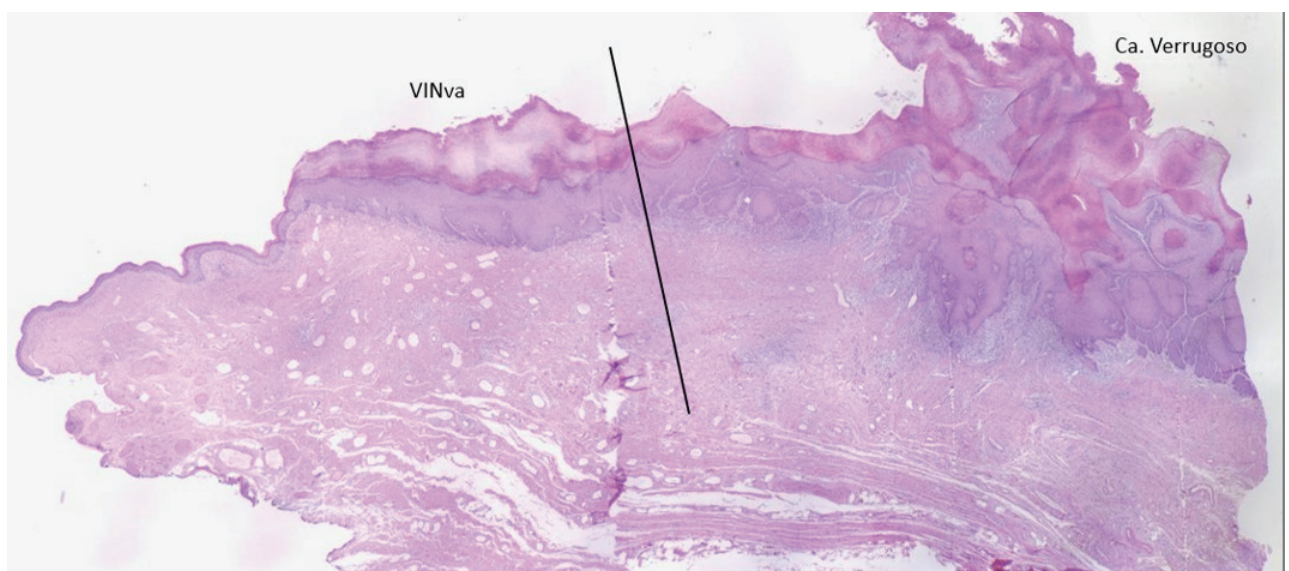


Foto 7. VAAD: Notese una lesión con acantosis, hipogranulosis y queratinocitos pálidos en superficie. No se observan coilocitos.





**Foto 8. VINd:** Nótese la atipia de los estratos basales con fusión de crestas interpapilares y preservación de la maduración hacia superficie.



**Foto 9. VINva:** Nótese una neoplasia intraepitelial acantótica verruciforme en transición a un carcinoma verrugoso. El VINva presenta hiperqueratosis, acantosis, ligero aspecto verrugoso y mínima/nula atipia basal.

## Bibliografía

1. Bornstein J, 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(1):11-14.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. Lyon: IARC, 2020.
3. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(3):254-263.
4. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016;48(4):291-302.
5. Lee MH, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is the genuine precursor of HPV-negative vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2015;136(10):2454-2460.
6. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on a myth? *Br J Obstet Gynaecol.* 2005;112(6):786-790.
7. Simpson RC, et al. Differentiated-type vulval intraepithelial neoplasia: a clinicopathological study of 34 cases. *Histopathology.* 2013;63(4):554-562.
8. Flohil SC, et al. Treatment of vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion: a systematic review. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(3):263-270.
9. PAGC (Patología del Aparato Genital Femenino y de la Mama) de la SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) y AEPCC-Guía (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia). Libro Blanco de la Anatomía Patológica en Cáncer de Vulva. 2019.
10. ACOG Practice Bulletin No. 162: Management of Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):e147-e158.
11. Preti M, 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(2):144-148.
12. Lawrie TA, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:CD011837.