

Nuevas estrategias en el manejo del cáncer vulvovaginal y precursores

Compartir contribución



FABRIZIO BOGLIATTO MD, PHD

Department of Obstetrics and Gynaecology, Ivrea Hospital, Torino, Italy
qadosh2011@gmail.com

Los precursores del cáncer vulvovaginal son una carga para los pacientes afectados y tienen un alto impacto psicológico y sexual. A menudo, tienen síntomas graves y duraderos y su tratamiento es complicado. En comparación con las lesiones cervicales, se desarrollan con menos frecuencia, pero su incidencia ha aumentado en todo el mundo desde la década de 1970. La tasa de progresión anual del precáncer vulvar no tratado hacia el cáncer invasivo es al menos del 10%, que es más alta que la de las lesiones cervicales. Los cánceres vulvar y vaginal representan aproximadamente el 6% de todas las neoplasias ginecológicas y no existen programas de detección. (Tabla 1)

En el pasado, la cirugía era el tratamiento de elección, pero con una alta tasa de recurrencia. Además, los procedimientos quirúrgicos repetidos mutilan la vulva, causando angustia psicosexual.

Como consecuencia, se realizaron varios estudios para identificar las causas de las enfermedades y modificar las modalidades de tratamiento. La identificación del VPH, especialmente el VPH16, 18, 33 y 31, en más del 80% de las lesiones ha demostrado la conexión entre la respuesta inmune de los pacientes, la infección persistente por el VPH y el desarrollo de la enfermedad^{1, 2} (Tabla 2).

Particularmente, esta interacción HPV-epitelial produce lesiones (generalmente VIN, HSIL de vulva y vagina) en las que se rompe el control coordinado entre la expresión del gen viral y la diferenciación epitelial.

Además, se investigaron opciones de tratamiento menos invasivas, preservando la anatomía. En los últimos años, la cirugía extensa como la vulvectomía fue abandonada y la cirugía limitada que consistió en la extirpación quirúrgica solo de lesiones visibles ha sido el tratamiento de elección.

La cirugía con cuchillo frío o radiofrecuencia o la vaporización con láser de CO2 se han utilizado como una técnica única o en combinación.

Para aumentar la calidad de vida y preservar la función sexual, se ha propuesto una terapia médica con diferentes agentes terapéuticos, como 5-fluorouracilo, cidofovir, interferones e indol-3-carbinol.

Recientemente, se ha demostrado que el imiquimod es efectivo, y se usa comúnmente en el tratamiento de los precursores del cáncer vulvovaginal del VPH. Sin embargo, el uso de imiquimod (fuera de etiqueta) muestra un amplio rango de tasas de respuesta completas para HSIL de vulva y vagina: de 5 a 88% y de 57 a 86% respectivamente.

Un ensayo reciente (RT3VIN) sugiere que el cidofovir puede mantener la respuesta durante más tiempo que el imiquimod, con tasas bajas de eventos adversos similares. Las tasas de eventos adversos indicaron una seguridad aceptable de ambos medicamentos.

Table 1

Estimated mean annual number of new HPV-attributable vulvar and vaginal cancer cases in Europe (32 countries).

Adapted from Hartwig et al 2017.⁷

Cancer sites	New cancers (mean, 95% CI)	New cancers attributable to all HPV types (mean, 95% CI)	New cancers attributable to 9-valent HPV vaccine types (6/11/16/18/31/33/45/52/58) (mean, 95% CI)
Vulvar cancer	9.776 (8.727 – 10.841)	1.554 (1.135 – 2.044)	1.466 (1.008 – 1.994)
Vaginal cancer	2.224 (1.723 – 2.744)	1.562 (1.085 – 2.134)	1.360 (827 – 1,980)

Table 2

Estimated annual number of new precancerous lesions in Europe (32 countries).

Adapted from Hartwig et al 2017.⁷

Precancer sites	New precancers (range)	New precancers attributable to all HPV types (range)	New precancers attributable to 9-valent HPV vaccine types (6/11/16/18/31/33/45/52/58) (range)
Vulva	13.997 – 27.773	12.164 – 24.135	11.482 – 22.783
Vagina	2.596 – 4.751	2.487 – 4.551	1.930 -3.532

No obstante, las tasas de recurrencia después del tratamiento, independientemente de la modalidad, son tan altas como 30 a 50%, lo que demuestra

que las opciones de tratamiento actuales son insuficientes a largo plazo. Esto se debe a la diferente respuesta inmunológica a las infecciones por VPH: la presencia de anticuerpos naturales contra el VPH reduce el riesgo de recurrencia en un 30% .3

Las nuevas perspectivas en el tratamiento apuntan a modificar la respuesta inmune de los pacientes y eliminar la causa inicial de la enfermedad: la infección persistente del virus del papiloma humano. La evidencia muestra que la vacuna profiláctica cuadrivalente contra el VPH, al igual que para los precursores de cáncer cervical, también previene los precanceradores vulvares y vaginales relacionados con el VPH 4,5.

Con respecto al abordaje del cáncer, en los tumores confinados a la vulva o al perineo se debe lograr la reducción de la extensión quirúrgica, y la escisión de la lesión, con un margen de al menos 1 cm de tejido libre, se considera generalmente oncológicamente radical. Sin embargo, las diferentes técnicas quirúrgicas no se han comparado directamente en ensayos controlados aleatorios.

Teniendo en cuenta que el estado de los ganglios linfáticos representa un parámetro pronóstico constante e independiente para predecir la supervivencia general y sin progresión, una estrategia para minimizar la morbilidad incurrida por la disección de los ganglios inguinales en pacientes con enfermedad en estadio clínico temprano es la disección de los ganglios centinelas. Las metástasis en los ganglios linfáticos de la ingle están presentes en el 20% - 35% de los pacientes con tumores invasivos clínicamente confinados a la vulva y con ganglios clínicamente negativos. La radioterapia puede evitar la morbilidad de la disección de los ganglios linfáticos, pero no está claro si la radioterapia puede lograr las mismas tasas de control local o tasas de supervivencia que la disección de los ganglios linfáticos en la enfermedad en estadio temprano.

En conclusión, las mujeres con precursores de cáncer vulvovaginal viven con afecciones crónicas, que requieren tratamientos repetidos que pueden tener efectos secundarios intolerables, altas tasas de recurrencia y discapacidades psicosexuales .6 Los objetivos del tratamiento son reducir los síntomas, la progresión y la tasa de recurrencia.

La modulación de la respuesta inmune local a favor de la eliminación de una infección persistente por VPH no se puede lograr en todos los sujetos, y esta respuesta parcial limita el uso de esta estrategia. La cirugía representa el gold standard en el tratamiento de este cáncer debiéndose lograr un enfoque conservador.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Referencias

1. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J et al. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jan 18;1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30657348>
2. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740819>
3. Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret A, et al. Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA): A Trial Protocol. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e190819. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481452/>

4. Garland SM, Joura EA, Ault KA, et al. Human Papillomavirus Genotypes From Vaginal and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Females 15-26 Years of Age. *Obstet Gynecol.* 2018 Aug;132(2):261-270. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29995724>
5. Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Sep;21(9):827-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980355>
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, Reutter J; ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol.* 2016 Feb;127(2):264-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26704327>
7. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387299/>

Fuente:

<https://www.hpvworld.com/articles/new-strategies-in-management-of-vulvovaginal-cancer-and-precursors/>