

Cancérologie

Les lésions précancéreuses et cancéreuses de la vulve

RÉSUMÉ : Les cancers vulvaires représentent 4-5 % des cancers gynécologiques, avec une fréquence de 2 à 7/100 000 femmes. Leur fréquence augmente avec l'âge.

Il en existe plusieurs types : carcinomes épidermoïdes (85-90 %), mélanomes (5 %), carcinomes basocellulaires (2 %) sont les plus fréquents. Les autres types sont : adénocarcinome, carcinome verruqueux, lymphome, sarcome. Leur taux de mortalité est estimé à 0,8/100 000 en Europe. Le taux de survie moyen à 5 ans est de 70-93 % en l'absence de ganglion atteint et de 25-41 % en cas de ganglions positifs. Les carcinomes épidermoïdes développés à partir de lésions HPV-induites siègent plus souvent sur le périnée et ont un meilleur pronostic que ceux développés sur un lichen scléreux. Les mélanomes ont le plus mauvais pronostic.

La majorité des cancers invasifs sont précédés de lésions précancéreuses vulvaires et/ou de carcinomes/mélanomes *in situ*, repérables cliniquement. Leur traitement représente alors une prévention secondaire des cancers.



C. DE BELILOVSKY

Dermatologue, Institut Alfred Fournier, PARIS.

Comment repérer et diagnostiquer une lésion cancéreuse vulvaire (à l'exclusion des mélanomes) ?

Prurit et pertes sont des symptômes non spécifiques. En revanche, saignements, douleur et dysurie sont plus évocateurs.

Cliniquement, l'examen peut retrouver une tumeur ulcérée ou non (**fig. 1**), une leucoplasie souvent très épaisse (**fig. 2**), une lésion verruqueuse. Ulcération chronique à base indurée (**fig. 3**) et infiltration (**fig. 4**) sont également évocatrices, d'où l'importance de la palpation de toute la vulve à chaque examen clinique.

L'examen clinique recherche systématiquement une atteinte multifocale et une extension de voisinage : méat urétral, marge/canal anal, paroi vaginale, col utérin, palpation des aires ganglionnaires.

La (les) biopsie(s) sont indispensable(s) au diagnostic. Plusieurs biopsies, avec une cartographie précise de leur



Fig. 1 : Carcinome épidermoïde: lésion tumorale (sur lichen scléreux visible cliniquement).

Surveillance clinique des lésions précancéreuses et cancéreuses vulvaires

>>> Cancers : examen périnéal et toucher pelvien, palpation ganglionnaire tous les 3 à 4 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuelle à vie. Le taux de récurrence des carcinomes épidermoïdes après traitement chirurgical varie de 12 à 37 %. Cette récurrence survient tôt : 40-80 % dans les 2 ans suivant le traitement initial.

>>> Lichen scléreux ou VHSIL (*vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion*), ou mélanome, ou maladie de Paget : surveillance annuelle à vie.

Cancérologie



Fig. 2 : Carcinome épidermoïde: leucoplasie avec centre infiltré sur le vestibule antérieur droit (cancer central sur dVIN périphérique siégeant sur un lichen scléreux histologiquement).



Fig. 3 : Carcinome épidermoïde: ulcération infiltrée du vestibule antérieur (cancer sur VHSIL histologiquement).



Fig. 4 : Carcinome épidermoïde: infiltration vestibulaire postérieure gauche avec vaisseaux visibles, saignement au contact (palpation) + papilles physiologiques visibles. Cancer sur VHSIL histologiquement.

topographie, sont essentielles et guident le chirurgien [1-3].

1. Lésions précancéreuses des carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes surviennent dans 2/3 des cas sur un lichen scléreux et dans 1/3 des cas sur une lésion squameuse intraépithéliale de haut grade HPV-induite (VHSIL), précédemment appelée néoplasie intraépithéliale vulvaire classique (VIN classique) [4-7].

● Lichen scléreux vulvaire

Le lichen scléreux (LS) atteint les femmes de tout âge mais sa fréquence augmente avec l'âge. Le risque de progression vers un carcinome épidermoïde est d'environ 3,5 % pour l'ensemble des LS et pour toute une vie. La probabilité cumulée passe de 1 % après 1 an à 37 % après 25 ans de suivi. Par rapport à la population générale, ce risque est multiplié par 33. Le délai de progression est plus court chez les femmes âgées > 70 ans.

Au sein du LS, il importe de repérer cliniquement les lésions précancéreuses, appelées **VIN différenciées** (dVIN).

>>> Histologiquement, ces lésions sont retrouvées adjacentes au cancer invasif dans 80 % des cas. On y retrouve une hyperplasie épithéliale avec des atypies cellulaires basales au sein d'un LS avec sa bande fibrohyaline dermique. L'immunomarquage par p16 et p53 permet une aide diagnostique précieuse pour détecter respectivement la présence d'HPV et les dVIN. Dans 70-80 % des cas de dVIN, on retrouve des formes anormales de p53.

>>> Cliniquement, au sein des nappes blanches, brillantes, nacrées, porcelainées et parfois atrophiques du LS, elles apparaissent sous la forme de leucoplasie (plaque blanche épaisse) (fig. 5), d'érythroplasie (plaque rouge vif semblant érosive) (fig. 6) et/ou d'ulcération à base indurée (fig. 7). Ces lésions sont

résistantes au traitement classique à base de dermocorticoïdes et donc chroniques. Elles imposent une ou plusieurs



Fig. 5 : dVIN sur lichen scléreux: leucoplasie sur le capuchon clitoridien.



Fig. 6 : dVIN sur lichen scléreux: érythroplasie/leucoplasie du vestibule antérieur droit résistant aux dermocorticoïdes chez une patiente déjà opérée pour carcinome épidermoïde.



Fig. 7 : dVIN sur lichen scléreux: ulcération du capuchon clitoridien siégeant sur un lichen scléreux hyperplasique diffus.

biopsies. Leur risque de progression vers une forme invasive est de 33 % après un délai moyen de 23 mois. Le traitement des dVIN repose sur l'exérèse locale (marge 0,5 à 1 cm), celui du LS sous-jacent sur les dermocorticoïdes à vie !

● VHSIL

Les VHSIL se développent chez des femmes plus jeunes que le LS.

>>> Repérables cliniquement, le diagnostic des VHSIL doit toujours être confirmé histologiquement par une ou plusieurs biopsies. On retrouve des atypies sévères étagées sur toute la hauteur de l'épithélium. Il existe une augmentation de la prolifération cellulaire avec diminution de la maturation cellulaire. La présence de koilocytes dans la couche granuleuse peut être un témoin de l'infection à l'HPV. L'immunomarquage par p16 et p53 permet une aide diagnostique précieuse pour détecter respectivement la présence d'HPV et les dVIN. L'immunomarquage par p16 peut se substituer comme marqueur indirect de la prolifération cellulaire induite par l'HPV.

>>> Les principaux symptômes sont le prurit et la douleur (60-85 %). Cliniquement, il existe toujours des plaques qui ont la triple caractéristique suivante :

- bordure surélevée par rapport à la peau adjacente (à pic) ;
- plaque surélevée dans son ensemble (papule détectée à la palpation) ;
- surface irrégulière (en épaisseur).

Chaque plaque peut être blanche (leucoplasique) (**fig. 8**), rouge (érythroplasique) (**fig. 9**), pigmentée ou mixte (**fig. 10**). Les plaques sont unifocales (ex. : maladie de Bowen) ou multifocales (> 50 %) (**fig. 11**) (ex. : papulose bowénoïde).

La grande fréquence de ces lésions induites par des HPV potentiellement oncogènes (augmentation d'environ



Fig. 8 : VHSIL : leucoplasie du vestibule gauche.



Fig. 9 : VHSIL : érythroplasie de tout le vestibule avec bordure légèrement leucoplasique.

400 % entre 1973 et 2000) explique l'augmentation récente de la fréquence des carcinomes épidermoïdes dans le monde. Dans plus de 80 % des cas, l'HPV 16 est impliqué, suivi des HPV 33 et 18. Leur **risque de progression** est de 6 à 9 % dans un délai moyen de 41 mois (1-8 ans). Même après traitement, le risque carcinologique n'est pas nul (3 %) et on observe 13 à 36 % de récurrence ou persistance dans un délai moyen de 2,5 ans. Enfin, les plaques de VHSIL renferment un carcinome occulte dans environ 12 % des cas (d'où la nécessité de biopsies multiples). Les femmes atteintes d'un cancer vulvaire HPV positif ont un taux de survie plus long que celles avec un cancer HPV négatif [8].

>>> Le traitement de première intention des VHSIL repose aujourd'hui sur l'imiquimod topique, à la même posologie que celle indiquée pour les condylomes. Les



Fig. 10 : VHSIL : lésion pigmentée et mixte unifocale du vestibule postérieur droit.



Fig. 11 : VHSIL : forme pigmentée diffuse.

taux de régression varient de 35 à 81 %. Pour les lésions unifocales de petite taille, une exérèse chirurgicale d'emblée peut se discuter avec la patiente (marge de 0,5 à 1 cm). En cas d'échec ou d'efficacité partielle de l'imiquimod après 1 à 4 mois en moyenne (mais en fait variable selon les cas cliniques), une indication d'exérèse chirurgicale de la plaque est posée en seconde intention.

● Lichen plan érosif vulvaire

Le risque carcinologique semble faible mais est difficile à évaluer en raison de la faible fréquence de cette affection [9]. Selon les études, quelques cas de lésions précancéreuses ont été détectés que ce soit des VHSIL (donc HPV-induites) (**fig. 12**) ou des dVIN (comme dans le LS) avec de rares transformations malignes. En l'absence de chiffre précis, une surveillance à vie est recommandée comme dans le LS, avec biopsie au moindre doute.

Cancérologie

POINTS FORTS

- Le lichen scléreux est la première cause de carcinome épidermoïde. Il convient donc de repérer les lésions précancéreuses.
- Lésions de haut grade vulvaires HPV-induites : leur risque de progression carcinomateuse est inférieur à celui des lésions précancéreuses (VIN différenciées) sur lichen scléreux et leur temps de progression est plus long.
- Les femmes atteintes d'un cancer vulvaire HPV positif ont un taux de survie plus long que celles avec un cancer HPV négatif.
- Toutes les patientes ayant eu des lésions cancéreuses, précancéreuses, des dermatoses vulvaires favorisant (lichen scléreux, maladie de Paget...) doivent entrer dans un programme de surveillance annuelle à vie.
- Prévention et détection :
 - suivre tous les ans, à vie, patientes avec LS (+ corticoïdes en entretien) et antécédents de lésions de haut grade vulvaires HPV-induites + leur apprendre auto-examen ;
 - examiner la vulve lors des bilans næviques cutanés ;
 - biopsier toute plaque épaisse blanche (leucoplasie) ou rouge (érythroplasie) isolée ou associée à une dermatose + toute lésion similaire et/ou ulcérée sur LS + toute zone infiltrée sur lésions de haut grade vulvaires HPV-induites ;
 - biopsier toute pigmentation isolée, irrégulière, atypique + surveillance photographique ;
 - biopsier toute zone infiltrée sur maladie de Paget et surveillance à vie (+ imiquimod).



Fig. 12 : VHSIL érythroplasique de la petite lèvre et l'espace interlabial droits avec pigmentation périphérique (lésion surélevée), développée sur un lichen plan érosif traité par dermocorticoïdes.

● Radiodermite

Comme sur le reste de la peau, la radiodermite post-radiothérapie, indiquée pour un cancer digestif ou gynécologique, représente un risque de carcinome épidermoïde. Ces patientes devraient être suivies annuellement.

Carcinome verruqueux

Apparaissant classiquement après la ménopause, il se caractérise par une lésion tumorale en chou-fleur et une croissance invasive locale. Il n'existe pas de précurseur connu, des cas ayant été associés à des LS mais aussi à des lésions HPV-induites. Certaines séries ont montré une coexistence avec un carcinome épidermoïde dans 1/3 des cas. Le traitement repose sur l'exérèse locale avec des récurrences dans 20 % des cas.

2. Mélanome

Le mélanome représente 5-10 % des cancers vulvaires et 3-5 % des mélanomes de la femme. Son diagnostic est souvent tardif, ce qui explique des taux de survie bas de 20-54 % à 5 ans (**tableau I**). Il peut siéger sur toute la vulve avec un tropisme pour les petites lèvres (50-65 %). Cliniquement, les lésions sont souvent polymorphes : macules, papules, nodules pigmentés, mais les formes amélanotiques (acrolentigineuses) sont très fréquentes (25 %) (**fig. 13**). Il ne faut pas oublier la région périanale (0,4 à 1,6 % des cas).

Pigmentations vulvaires	Fréquence
Lentigo + mélanose	47-56 %
Nævus	18-24 %
Pigmentation post-inflammatoire	16 %
Kératose séborrhéique	
Hémangiome	
VHSIL	
Mélanome	Rare

Tableau I : Fréquence des lésions pigmentées vulvaires.



Fig. 13 : Mélanome : pigmentation non homogène et ulcérée du clitoris et de la moitié gauche de la vulve + pigmentation à type histologique d'hyperplasie mélanocytaire atypique de la face interne des petites lèvres et du vestibule postérieur droit.

Les mélanomes muqueux génitaux et anorectaux partagent les mêmes facteurs de risque que les mélanomes cutanés (sauf pour les formes multifocales) : cheveux roux (11 %), faible capacité à bronzer (22 %), histoire familiale de mélanome (18 %), nombre élevé de grains de beauté (> 50). La dermoscopie est aussi contributive que sur la peau [10].

Il s'agit histologiquement d'un SSM (*superficial spreading melanoma*) dans 66-76 % des cas. Il faut bien connaître la fréquence de l'hyperplasie mélanocytaire atypique associée (augmentation du nombre et de la taille des mélanocytes atypiques). Les marqueurs immunohistochimiques (protéine S100, melanA, gp100...) sont utiles pour différencier la lésion d'un nævus dysplasique, porter le diagnostic dans les formes lentigineuses et différencier des autres cancers. La fréquence des mutations diffère de celle des mélanomes cutanés : *NRAS* 21 % et *CKIT* 4 %, rarement *BRAF*. On retrouve un ganglion sentinelle envahi dans 50 % des cas.

Le traitement est chirurgical (marge similaire à celle de la peau).

La prévention primaire repose sur l'examen des muqueuses lors de tout bilan nævique.

La prévention secondaire repose sur la biopsie/exérèse de toute lésion pigmentée vulvaire sauf si elle est présente et inchangée depuis plusieurs années.

3. Maladie de Paget et cancers associés [11]

>>> La maladie de Paget vulvaire (MPV) est un adénocarcinome *in situ* le plus souvent (75-81 % des cas), de prévalence très rare : 0,7/100 000 en Europe. Les lésions cliniques se présentent comme des plaques rouges ou blanches bien circonscrites, surmontées parfois d'ulcérations ou d'érosions (**fig. 14**). Il est souvent impossible de les distinguer

de lésions de VHSIL. Elles sont prurigineuses dans la majorité des cas.

Le diagnostic est histologique. La lésion s'étend histologiquement souvent au-delà des limites cliniques, ce qui explique la fréquence des récives, même après ablation chirurgicale (40 %). Les marquages immunohistochimiques sont utiles pour différencier d'un VHSIL, d'un mélanome, pour déterminer la nature primaire de l'adénocarcinome sous-jacent (CK7, CK20, uroplakine III). Une invasion dermique des cellules de Paget est retrouvée dans 2-17 % des cas.

La MPV est la manifestation d'un adénocarcinome invasif sous-jacent dans 4-17 % des cas (**tableau II**).

Le risque de carcinome à distance est estimé entre 11 % et 54 % : sein (3,2 %), vagin, col, utérus, ovaires, cancer intestinal sous-jacent (2,2 %), cancer



Fig. 14 : Maladie de Paget : plaque érythroleucoplasique diffuse.

urologique sous-jacent (3,9 %). Ainsi, un bilan à la recherche de ces cancers associés est recommandé au moins une fois : bilan gastro-intestinal, urologique, gynécologique.

Le traitement de première intention repose aujourd'hui sur l'imiquimod qui peut apporter jusqu'à 67 % de réponses complètes et 21 % de réponses partielles. En deuxième intention, la chirurgie reste le *gold standard* mais avec des récives fréquentes (34-56 %). Des essais avec la photothérapie dynamique ont également été publiés. Une surveillance à vie est nécessaire (taux de survie à 5 ans : 75 à 91 %).

La conduite à tenir est la suivante :

- biopsies vulvaires multiples ;
- examen gynécologique, rectal, frottis cervico-vaginal ;
- marqueurs pour différencier la forme cutanée d'une forme non cutanée ;
- bilan à la recherche d'autres cancers à distance.

4. Carcinome basocellulaire [12]

La localisation vulvaire représente < 1 % de toutes les formes. Les carcinomes basocellulaires représentent 2 à 3 % des cancers vulvaires et ne sont pas liés au virus HPV. L'âge de découverte est d'environ 66 ans, avec un délai diagnostique de 5,5 ans. Il siège sur les zones externes de la vulve. Il s'agit de lésions bourgeonnantes, ulcérées, infiltrées, pigmentées (**fig. 15**). Le traitement est chirurgical et le risque de récive élevé.

Primaire cutané	
Type 1a	Paget cutané non invasif
Type 1b	Paget cutané invasif (derme)
Type 1c	Adénocarcinome vulvaire sous-jacent
Secondaire (non cutané)	
Type 2	Extension d'un adénocarcinome anal ou rectal
Type 3	Extension d'une néoplasie urogénitale

Tableau II : Classification de la maladie de Paget vulvaire.

Cancérologie



Fig. 15: Carcinome basocellulaire: atteinte nodulaire du capuchon clitoridien et superficielle en sus-clitoridien et dans l'espace interlabial gauche (diagnostic histologique) post-radiothérapie pour cancer anal.



Fig. 16: Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand: infiltration tumorale profonde et diffuse de tout l'espace interlabial antérieur gauche.

5. Sarcomes

Les sarcomes vulvaires constituent un groupe hétérogène. Le plus fréquents sont les léiomyosarcomes. Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand se traduit par une infiltration sous-cutanée très dure, profonde, et la lésion siège dans le derme et le tissu sous-cutané (**fig. 16**). Dans la localisation vulvaire, l'âge moyen du diagnostic est de 45 ans (1-83). Le traitement consiste en une

Patients transplantés [13]

Les patients transplantés ont un risque élevé de lésions HPV-induites. Une étude portant sur 120 patients a montré que 92,5 % ne ressentent aucune lésion alors qu'un examen systématique a découvert des lésions chez 44,2 % d'entre eux: carcinomes épidermoïdes et basocellulaires (5 %), HSIL (4,2 %) et condylomes (24,2 %). Ainsi, tous les patients transplantés devraient avoir un examen systématique des organes génitaux externes. D'autres études sont nécessaires pour mieux connaître la responsabilité des HPV et établir l'utilité d'une vaccination contre les HPV avant la greffe, en prévention des cancers génitaux.

Population à peau noire [14]

Une étude guadeloupéenne a montré que les carcinomes épidermoïdes étaient plus souvent localisés sur la zone ano-génitale dans la population noire que blanche: 69,8 % vs 4,4 %. Dans cette population, les carcinomes sont plus souvent liés à une infection HPV (21,1 % vs 0,8 %), ont plus souvent des métastases et une évolution fatale. Ces résultats plaident pour un dépistage systématique de la zone anogénitale lors des screenings à la recherche de cancers cutanés chez les sujets à peau noire.

excision large, avec des récives locales dans 26 % des cas. Les formes métastatiques sont très rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOHLMUTH C, WOHLMUTH-WIESER I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Deutsch Dermatol Ges*, 2019;17:1257-1276.
2. ALKATOUT I, SCHUBERT M, GARBRECHT Net al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*, 2015;7:305-313.
3. TAN A, BIEBER AK, STEIN JA et al. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:1387-1396.
4. MICHELETTI L, PRETI M, RADICI G et al. Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis*, 2016;20:180-183.
5. HINTEN F, MOLIJN A, ECKHARDT L et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol*, 2018;149:310-317.
6. GUILLON S, CAVADIAS I, BRUN P et al. Lésions vulvaires précancéreuses : mise au point. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2020 (in press).
7. HOANG LN, PARK KJ, SOSLOW RA et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*, 2016;48:291-302.
8. RASMUSSEN CL, SAND FL, HOFFMANN FREDERIKSEN M et al. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer*, 2018;142:1158-1165.
9. HALONEN P, JAKOBSSON M, HEIKINHEIMO O et al. Cancer risk of lichen planus: a cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer*, 2018;142:18-22.
10. RONGE-SAVLE S, JULIEN V, DURU G et al. Features of pigmented vulval lesions on dermoscopy. *Br J Dermatol*, 2011;164:54-61.
11. VAN DER LINDEN M, MEEUWIS AP, BULTEN J et al. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016;101:60-74.
12. MATEU C, FORTIER-BEAULIEU M, LHOMME C et al. Basal cell carcinoma of the vulva: 12 cases. *Ann Dermatol Vénérolog*, 2001;128:11-15.
13. NADHAN KS, LARIJANI M, ABBOTT J et al. Prevalence and Types of Genital Lesions in Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatol*, 2018;154:323-329.
14. CORDEL N, BONNOCARRERE K, TRESSIERES B. Squamous cell carcinoma in the Afro-Caribbean community: an 11-year retrospective study. *J Europ Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1462-1467.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits concernant les données publiées dans cet article.