

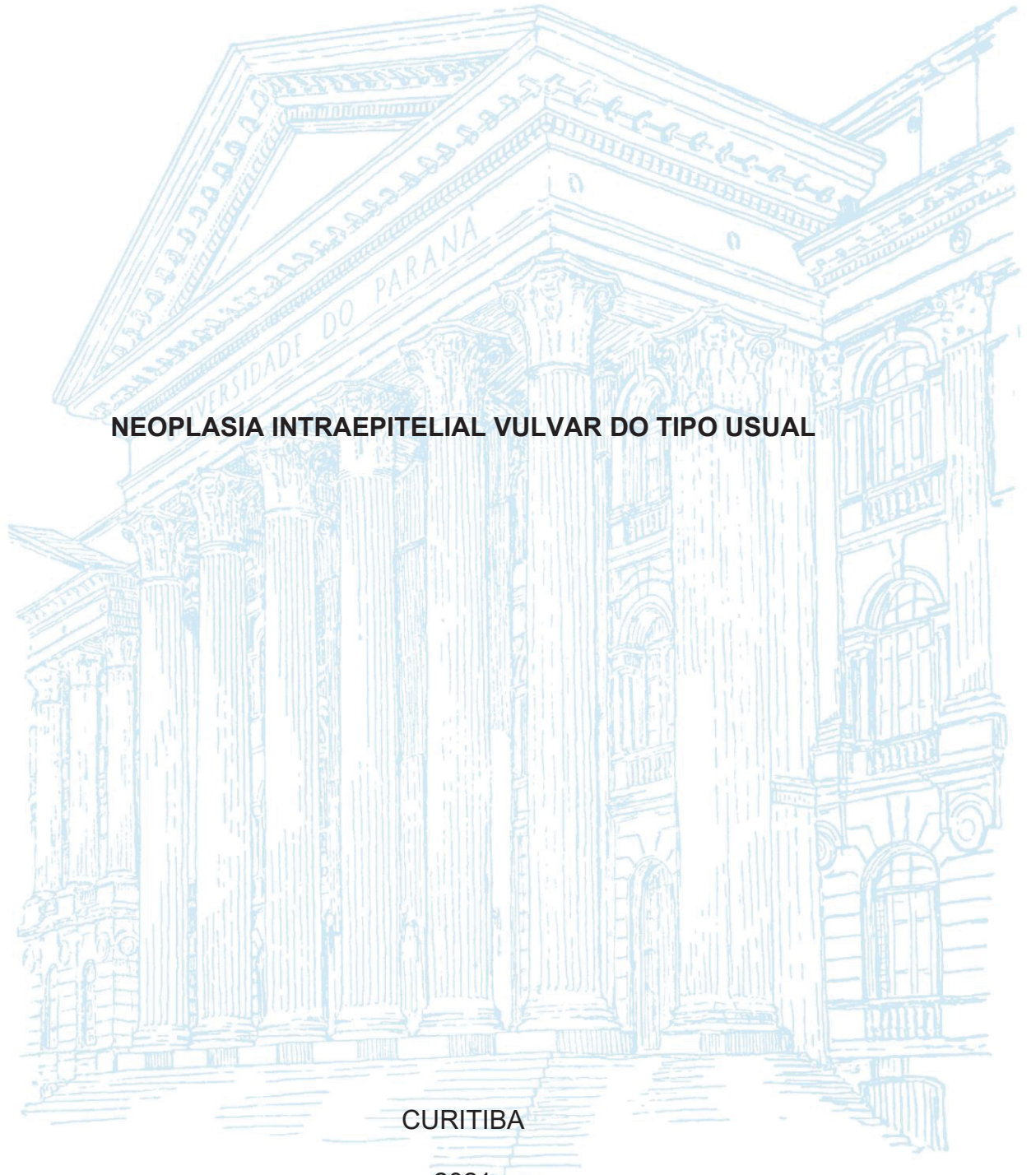
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALINE VIANNA DA COSTA KATZER

**NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR DO TIPO USUAL**

CURITIBA

2021



ALINE VIANNA DA COSTA KATZER

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR DO TIPO USUAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia Avançada Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de especialista em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia.

Orientadora: Profa. Dra. Rita Maira Zanine

CURITIBA

2021

## RESUMO

A neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) é uma lesão escamosa intraepitelial não invasiva e precursora do carcinoma espinocelular invasivo (CEC) da vulva. A incidência da NIV vem aumentando de forma gradual e progressiva nos últimos anos, principalmente em mulheres mais jovens. Seu diagnóstico é realizado clinicamente e confirmado por biópsia. Não há rastreamento para a NIV. Seus fatores de risco são: infecção pelo papilomavírus humano (HPV), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), múltiplas parcerias sexuais, tabagismo, baixo nível socioeconômico, antecedentes de doenças vulvares, neoplasia intraepitelial cervical (NIC), vaginal (NIVA) e anal e imunossupressão. Em 2004, a International Society for Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) propôs uma nova terminologia para a doença, classificando somente aquelas consideradas de alto grau em NIV, de acordo com a sua agressividade biológica, em dois tipos, a usual e a diferenciada. A imuno-histoquímica do p53 pode ser realizada simultaneamente ao exame histopatológico em todos os casos de NIV e CEC vulvar para auxiliar na definição da via da carcinogênese e, assim, possibilitar melhor acompanhamento clínico das pacientes. Além da expressão do p53 alterada, a proteína supressora de tumor GATA3 também se expressa de maneira distinta a depender da lesão vulvar. Portanto, a aplicação da imuno-histoquímica GATA3 junto com p53 pode ser uma ferramenta útil para facilitar o diagnóstico diferencial da NIV. O sintoma mais comum da NIV é o prurido vulvar, presente em cerca de 60% dos casos. Embora a morfologia e o exame clínico formem aspectos críticos da investigação diagnóstica, a confirmação histológica é o padrão-ouro para o diagnóstico de qualquer lesão vulvar suspeita. A NIV usual tem correlação com a infecção por HPV, é mais comum em mulheres jovens, tem menor potencial invasivo e está menos associada ao carcinoma escamocelular vulvar. Não há consenso com relação ao tratamento da NIV porque ainda não se sabe a história natural da doença. Alguns dos motivos para se indicar o tratamento da NIV é aliviar sintomas e evitar a progressão da doença para o carcinoma invasivo, devendo ser individualizado para cada paciente. O tratamento ideal seria aquele que destruísse a lesão completamente, porém, preservando a anatomia e a função da vulva. O tratamento conservador pode prevenir alteração na anatomia vulvar, dor e complicações associadas as modalidades terapêuticas cirúrgicas. Algumas das opções de tratamento incluem procedimentos como a vulvectomia superficial parcial, a alça eletrocirúrgica, a excisão local com laser de CO<sub>2</sub>, a ablação com laser de CO<sub>2</sub> e o tratamento tópico com imiquimod a 5%. A vigilância ao longo da vida das pacientes é essencial pelo alto risco de recorrência e progressão para câncer vulvar invasivo após o tratamento, porém, não há consenso sobre qual a melhor forma de acompanhar essas pacientes. A imunização com a vacina quadrivalente profilática contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 tem eficácia comprovada para prevenção da NIV usual e o CEC invasivo relacionado e deveria ser recomendada para as mulheres de populações alvo.

Palavras-Chave: Neoplasia intraepitelial vulvar. Carcinoma escamocelular invasivo vulvar. Carcinoma vulvar in situ. Neoplasia intraepitelial vulvar tipo usual. Neoplasia intraepitelial vulvar tipo diferenciado. Papilomavírus humano.

## ABSTRACT

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is a squamous, non-invasive, precursor lesion of spinocellular invasive vulvar carcinoma (SCC). VIN's incidence is gradually and progressively rising in the last few years, especially in young women. It is clinically diagnosed, confirmed with biopsy. There is no screening for VIN. Its risk factors are: human papillomavirus (HPV) infection, human immunodeficiency virus (HIV) infection, multiple sexual partners, smoking, low socioeconomic level, immunosuppression, personal background of vulvar disease, cervical, vaginal or anal intraepithelial neoplasia. In 2004, International Society for Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) proposed a new terminology for the disease. Only those considered high grade VIN, according to its biological aggressiveness, were classified in two types: Usual and Differentiated. Immunohistochemical for p53 and histopathologic examination can be tested simultaneously in all cases of VIN and vulvar SCC, in order to help define carcinogenesis pathways, thus enabling better clinical follow-up. Besides the varied p53 expression, tumor suppressor protein GATA3 also expresses in a different way depending on the vulvar lesion. Therefore, immunohistochemical for GATA3 and p53 can be useful tools in VIN differential diagnosis. The most common symptom is vulvar itching in 60% of cases. Clinical examination and morphological aspect of the lesion are important in investigation, but histological confirmation is the gold-standard for any suspicious lesions. Usual VIN is related to HPV infection, is more common in young women, has lower invasive potential and is less associated with vulvar SCC. There is no consensus related to VIN treatment because the disease natural history is unknown. To alleviate symptoms and to avoid disease progression are some of the reasons to advise intervention. Ideally, the lesion should be completely destroyed maintaining vulvar anatomy and function. Conservative treatment can avoid vulvar deformity, pain and complications associated to surgical approach. Nowadays, therapeutic options include partial superficial vulvectomy, electrosurgical loop, CO<sub>2</sub> laser local excision, CO<sub>2</sub> laser ablation and topical treatment with 5% imiquimod. Lifetime surveillance is essential due to high risk of recurrence and progression to vulvar invasive cancer after treatment, nonetheless there is no consensus on the best practice for follow-up. Immunization with quadrivalent HPV vaccine for types 6, 11, 16 and 18 has proven efficacy for Usual VIN prevention and related invasive SCC, and should be recommended for women from target populations.

Key words: Intraepithelial vulvar neoplasia. Invasive vulvar squamous cell carcinoma. In situ vulvar carcinoma. Usual vulvar intraepithelial neoplasia. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. Human papillomavirus.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR (NIV) – ISSVD, 2004 .....	2
--	---

## LISTA DE SIGLAS

NIV – Neoplasia Intraepitelial Vulvar

CEC – Carcinoma Espinocelular

HPV – Papilomavírus Humano

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

NIVA – Neoplasia Intraepitelial Vaginal

ISSVD – International Society for Study of Vulvovaginal Disease

ASCCP - American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>ASPECTOS CLÍNICO .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>NIV USUAL .....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>TERAPÊUTICA E PROGNÓSTICO .....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>PREVENÇÃO .....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) é uma lesão escamosa não invasiva e precursora do carcinoma espinocelular invasivo (CEC) da vulva (1). O CEC de vulva acomete mais do que 90% de todos os cânceres vulvares (2), sendo considerado o quarto câncer ginecológico mais comum (3).

A incidência da NIV vem aumentando de forma gradual e progressiva nos últimos anos (4,5), principalmente em mulheres mais jovens (4,6,7).

A incidência de neoplasia intraepitelial vulvar de grau 3 (NIV 3) aumentou de 1,1 para 2,1 casos por 100.000 mulheres dos anos 70 aos anos 80. Joura et al. (2000) descreveram aumento de 486% na incidência de NIV 3 entre os anos de 1985 e 1997 e de 157% do câncer vulvar em mulheres com idade inferior a 50 anos (1,4,6) neste mesmo período (6).

As taxas de carcinoma vulvar in situ aumentaram 411% entre 1973 e 2000, com taxas de invasão permanecendo relativamente estáveis (8), pois apenas um terço dos carcinomas de células escamosas vulvares invasivos tem uma lesão NIV de alto grau coexistente (9), diferente do que acontece com o câncer de colo uterino, que possui uma relação mais direta com a neoplasia intraepitelial cervical. Concluímos, portanto, que as lesões pré-invasivas da vulva são menos propensas a progredirem para um câncer invasivo do que as do colo do útero. Uma revisão de 6 estudos de acompanhamento publicados relatou uma incidência de apenas 4,8% de progressão para câncer invasivo. Lesões solitárias em pacientes na pós menopausa tinham maior risco de progressão do que lesões multifocais em mulheres na idade reprodutiva (10).

Esse aumento na incidência das lesões precursoras de câncer de vulva pode estar relacionado ao envelhecimento na população, o que poderia ter aumentado os diagnósticos de NIV em pacientes idosas, ao maior número de indivíduos infectados pelo papilomavirus humano (HPV), que pode ser potencialmente evitável nas próximas décadas pela vacinação contra o HPV, ao tabagismo e à maior consciência da doença levando a população a mais visitas clínicas e, conseqüentemente, a mais diagnósticos de NIV (5).

Na maioria das NIV o DNA do HPV é encontrado e o aumento de NIV e CEC entre mulheres mais jovens pode ser considerado uma doença maligna associada ao HPV, sendo que os três tipos mais comuns de HPV relacionados ao CEC são o HPV 16, 33 e 18 (1).

O diagnóstico da NIV é realizado clinicamente e confirmado por biópsia. Não há rastreamento de rotina para esta doença. (1).

Os fatores de risco para a NIV são: infecção pelo papilomavírus humano (HPV), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), múltiplas parcerias sexuais, tabagismo, baixo nível socioeconômico, antecedentes de doenças vulvares, neoplasia intraepitelial cervical (NIC), vaginal (NIVA) e anal e imunossupressão (4,6).

Sykes et al. (2002), na Nova Zelândia, avaliaram os fatores epidemiológicos de 65 doentes com o diagnóstico de NIV 3, entre os anos de 1989 e 1999. Eles constataram que a média da idade no diagnóstico foi de 38 anos; as mulheres fumantes eram mais jovens que as não fumantes; em 2/3 dos casos, as lesões de NIV 3 estavam associadas à neoplasia intraepitelial do colo do útero e/ou da vagina, das quais 43% eram de alto grau; e que 79% das doentes eram sintomáticas, com uma duração média dos sintomas de 9,5 meses (11).

Foi determinado que as mulheres infectadas pelo HIV têm uma incidência de quatro a seis vezes mais elevada de NIV, em geral associada à neoplasia intraepitelial cervical, vaginal e anal, e que essa incidência diminui com a medicação antiretroviral, o que sugere a importância da imunidade sistêmica (4).

A intensidade e a duração do tabagismo também têm sido apontadas como fatores que agravam ainda mais a incidência da NIV. Tem-se especulado que o efeito imunossupressor local do tabaco pode facilitar a persistência do HPV nas células epiteliais, o que constitui um importante contribuinte para o processo da carcinogênese (4).

O reaparecimento da lesão é significativo após o tratamento inicial, situação conceituada por Townsend, Marks (1981) como recorrência da lesão. Fatores associados a recorrência da lesão compreendem: lesões multifocais,

idade maior que 40 anos, imunossupressão, neoplasia do trato genital inferior, radioterapia prévia, proximidade da borda anal, tratamentos sem profundidade adequada e comprometimento de margens cirúrgicas (6).

A classificação para a NIV até 2004, proposta pela International Society for Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), subdividia as lesões em graus I, II e III. NIV I quando as atipias celulares se limitavam ao terço inferior do epitélio, NIV II quando as atipias celulares estavam confinadas aos dois terços inferiores do epitélio e, NIV III quando as atipias celulares envolviam todo o epitélio. Estudos posteriores demonstraram que a NIV I tem baixo potencial de malignidade, refletindo uma infecção pelo HPV limitada, provavelmente causada pelo HPV de baixo risco, e, conseqüentemente, não se constitui em lesão precursora do carcinoma vulvar como a NIV II e NIV III, não necessitando ser tratada, a menos que seja sintomática (6).

Então, a ISSVD, em 2004, propôs uma nova terminologia para a doença, classificando somente aquelas consideradas de alto grau em NIV, de acordo com a sua agressividade biológica, em dois tipos, a usual e a diferenciada como descrito na Tabela 1 (6).

As lesões planas associadas com atipia basal e alterações coilocíticas, anteriormente denominadas NIV 1, são, atualmente, consideradas condilomas no novo sistema de classificação da ISSVD. Outras NIV, como a doença de Paget e o melanoma in situ, são raras (12).

O NIV usual tem correlação com a infecção por HPV e o diferenciado com condições dermatológicas associadas à inflamação crônica, como, por exemplo, o líquen escleroso e o líquen plano, independente do HPV. O tipo usual é mais comum em mulheres mais jovens e o diferenciado ocorre de forma mais frequente em mulheres mais velhas (13). A NIV diferenciada é menos comum do que a usual, porém, tem maior potencial invasivo, estando mais associado a carcinoma escamocelular vulvar. Além disso, a NIV diferenciada possui menor tempo entre diagnóstico e o CEC do que a NIV do tipo usual, tem pior prognóstico e, provavelmente, com risco ainda mais significativo de câncer invasivo em pacientes com a doença não tratada (5,7).

A imuno-histoquímica também pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre as lesões relacionadas ao HPV e as não relacionadas. Nas lesões relacionadas à via independente de HPV a porcentagem de células positivas para a proteína p53 foi maior ( $> 25\%$ ), e o padrão de coloração foi basal (estendendo-se para a camada média) no NIV diferenciado, e difuso ou infiltrativo no CEC verrucoso. Nas lesões relacionadas à via associada ao HPV, a coloração de p53 foi menos extensa ( $\leq 10\%$  das células) e seguiu o padrão basal no NIV usual ou foram negativos para p53 (3,14).

Padrões únicos de aparência histológica e expressão de p53 podem separar as lesões vulvares em 2 vias distintas de carcinogênese. Propõe-se, portanto, que a imunohistoquímica do p53 possa ser realizada simultaneamente ao exame histopatológico em todos os casos de NIV e CEC vulvar, para auxiliar na definição da via da carcinogênese e, assim, possibilitar melhor acompanhamento clínico dos pacientes com essas condições (14).

Além da expressão do p53 alterada, a proteína supressora de tumor GATA3 também se expressa de maneira distinta a depender da lesão vulvar. O NIV tipo usual tem o padrão de expressão semelhante ao tecido sadio adjacente à lesão, já para NIV diferenciado, há perda parcial/completa da expressão de GATA3 na camada basal com ou sem perda na camada parabasal. Além disso, há perda significativa de expressão de GATA3 nos carcinomas de células escamosas independente da via carcinogénica. Logo, há perda de expressão de GATA3 na grande maioria dos carcinomas de células escamosas vulvares. Essa regulação negativa de GATA3 pode ser um evento inicial durante a tumorigênese em NIV diferenciado, mas não em NIV do tipo usual relacionado ao HPV. Portanto, a aplicação da imuno-histoquímica GATA3 junto com p53 pode ser uma ferramenta útil para facilitar diagnóstico diferencial e preciso de NIV e câncer vulvar invasivo (13).

O risco de desenvolvimento de câncer vulvar ao longo do tempo permanece estável, portanto, é necessária vigilância ao longo da vida de pacientes com NIV de alto grau (5).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer vulvar invasivo a partir das NIV é a idade avançada no momento do diagnóstico da NIV, infecção pelo HPV, tabagismo, condições inflamatórias da vulva e imunodeficiência (3).

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR (NIV) – ISSVD, 2004

NIV tipo usual

NIV tipo diferenciado

NIV tipo não classificado

NIV tipo verrucoso NIV tipo basalóide NIV mista	Não incluídas em usual ou diferenciado  Doença de Paget  Melanoma “in situ”
---	---

Fonte: Manual PTGI Cap 19 Neoplasia intra-epitelial vulvar (out. 2010)

## 2 ASPECTOS CLÍNICOS

Não existem sinais ou sintomas específicos das lesões de NIV, por isso o diagnóstico definitivo é sempre histológico (4).

O sintoma mais comum é o prurido vulvar, presente em cerca de 60% dos casos, muitas vezes de duração superior a dois anos. Outros sintomas frequentes são o ardor vulvar, dor na vulva, disúria e dispareunia superficial (4).

Cerca de 10% das pacientes são assintomáticas, tendo lesões vulvares incidentalmente identificadas durante o exame clínico. Portanto, de forma rotineira, a vulva das pacientes deve ser examinada, especialmente naquelas que apresentam NIC, NIVA ou neoplasia intraepitelial da região anal (4).

O aspecto macroscópico da lesão pode ser muito variado. Podendo variar entre hiperqueratóticas, ulceradas ou pigmentadas. Sua localização preferencial é no epitélio desprovido de pelo, incluindo clitóris e períneo, mas podem afetar qualquer parte da vulva. Em cerca de 60% dos casos a doença é multifocal e/ou multicêntrica (4).

Não existem sinais vulvoscópicos específicos da NIV. Porém, a vulvosopia permite demarcar melhor a lesão, facilitando a identificação da multifocalidade da doença e facilitando uma possível biópsia (4).

Não é recomendado o uso do teste de Collins, através da aplicação de azul de toluidina, dada a elevada taxa de falsos-positivos, por fissuras e infecções e, de falsos-negativos, por hiperqueratose (4,12).

### **3 DIAGNÓSTICO**

O exame clínico é essencial para a identificação da lesão vulvar, observando-se características fundamentais como: localização, número, tamanho, formato, cor, espessura, superfície e focalidade (1,6).

Embora a morfologia e o exame clínico formem aspectos críticos da investigação diagnóstica, a confirmação histológica é o padrão-ouro para o diagnóstico de qualquer lesão vulvar suspeita (3). Somente a biópsia com o auxílio do colposcópico é que permite excluir a presença de malignidade (4,6).

A opinião dos especialistas está dividida quanto à necessidade de biópsia de todas as lesões verrucosas mas, de acordo com a ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists), ela deve ser indicada para as lesões visíveis as quais o diagnóstico definitivo não pode ser feito com base clínica, pela possibilidade de malignidade, para as lesões visíveis com diagnóstico clínico presumido que não estejam respondendo à terapia usual, para as lesões com padrões vasculares atípicos ou para lesões estáveis que mudam rapidamente de cor, borda ou tamanho. Eles também recomendam que a biópsia seja realizada em mulheres na pós menopausa com verrugas genitais aparentes e em mulheres de todas as idades com suspeita de condiloma nas quais as terapias tópicas falharam (12).

De acordo com Day et al (2018), as indicações padrão para biópsia de lesões vulvares incluem diagnóstico incerto, falha do tratamento empírico e para excluir uma neoplasia (15).

A característica histológica necessária para o diagnóstico de NIV é a proliferação de células basais atípicas. Os cinco critérios para a atipia são os

seguintes: envolvimento da camada basal, núcleos aumentados, hiperchromasia, células pleomórficas e aumento do número de figuras mitóticas (1).

Os marcadores imunohistoquímicos podem ser usados para diferenciar entre NIV usual e NIV diferenciada. A integração viral do HPV ao DNA da célula hospedeira expressa a oncoproteína E7 que inativa o oncogene supressor pRb causando aumento na expressão de p16. Assim, a superexpressão de p16 é um marcador substituto para a neoplasia induzida por HPV. O p53, por sua vez, é um gene supressor de tumor envolvido no controle do ciclo celular e no reparo do DNA e está inversamente relacionado ao p16 (16). Assim, o P53 positivo e P16 negativo oferecem suporte ao NIV diferenciado, enquanto o inverso ocorre na NIV usual (1).

#### **4 NIV USUAL**

A nomenclatura “usual” deve-se ao fato de ser reconhecido macroscopicamente com facilidade. São lesões geralmente elevadas, de superfície rugosa, com margens bem demarcadas e algumas vezes se assemelham a verrugas planas. Geralmente é bilateral e aparece em áreas não pilificadas, contudo, pode ocorrer em qualquer local da vulva, incluindo a região periuretral e perianal, e ainda, estender-se para outras regiões vizinhas da vulva. A lesão geralmente é multifocal e/ou multicêntrica em 60% dos casos (4), por isso devem ser cuidadosamente investigados o colo do útero, vagina, períneo e região perineal na busca de outras lesões similares (6).

Microscopicamente, possuem células basais com grandes núcleos escuros e pequenas quantidades de citoplasma basofílico, porém, próximo ao epitélio superficial, as células basalóides atípicas podem amadurecer para desenvolver um citoplasma eosinofílico abundante. Essas células escamosas mais maduras geralmente exibem uma alteração citopática denominada coilocitose (1).

Seus subtipos são o verrucoso, o basalóide e o misto. O subtipo verrucoso tem superfície espiculada, hiperqueratótica, com núcleos grandes e pleomórficos, multinucleação, disqueratose de células isoladas, mitoses atípicas

e coilocitose. Já o subtipo basaloide tem queratinização discreta, células uniformes pequenas, núcleos hipercromáticos sem nucléolos e mitoses frequentes. O subtipo misto apresenta lesão com morfologia mista verrucosa e basaloide (17).

O tipo basalóide normalmente aparece como lesão única e bem demarcada e incide em pacientes mais idosas, tendo potencial oncogênico um pouco maior do que o tipo verrucoso. A histopatologia é caracterizada pela substituição total ou quase completa do epitélio escamoso normal da vulva por células epiteliais de tipo basal, com maturação anormal e ausência de queratinização, sendo rara a presença de células multinucleadas e discarióticas. Raramente aparecem coilocitose e corpos redondos (4).

O tipo verrucoso é mais comum e se relaciona com infecção crônica do epitélio vulvar pelo HPV. Ocorre mais frequentemente em mulheres jovens tabagistas e usuárias de contraceptivo hormonal. Comumente multicêntrica em pacientes mais jovens, podendo estar relacionado à história prévia de NIC ou NIVA. Histologicamente, no tipo verrucoso, a espessura do epitélio escamoso normal da vulva é total ou quase totalmente substituída por células de maturação e diferenciação irregular, acompanhadas de coilocitose, por vezes, com marcado pleomorfismo nuclear, também frequentes as células discarióticas e multinucleadas. A papilomatose é característica e está associada à presença de queratina ou paraqueratina de espessura variável à superfície do epitélio (4). As invaginações do epitélio são tipicamente extensas e profundas. A superfície epidérmica tem disposição em pontas ou espículas. As células escamosas atípicas das camadas basais e parabasais apresentam citoplasma escasso (6).

## **5 TERAPÊUTICA E PROGNÓSTICO**

Não há consenso com relação ao tratamento da NIV porque ainda não se sabe a história natural da doença. Se ela não for tratada, pode seguir três caminhos, a persistência, a progressão ou a resolução, sendo o estado

imunológico um dos fatores mais importantes para definir se a lesão irá seguir o caminho da resolução ou da progressão da doença (18).

Alguns dos motivos para se indicar o tratamento das NIV: aliviar sintomas e evitar a progressão da doença para o carcinoma invasivo, devendo ser individualizado para cada paciente (4,18).

O tratamento ideal seria aquele que destruísse a lesão completamente, porém, preservando a anatomia e a função da vulva (1).

As opções de tratamento incluem manejo clínico, cirúrgico, expectante ou preventivo a depender de características da lesão como localização, tamanho, extensão da doença, multifocalidade e multicentricidade; e, da paciente, como idade, condição médica geral, sintomas, doenças associadas, características ambientais, reabilitação e seguimento. Alguns estudos afirmam que não há uma recomendação de qual tratamento é o padrão ouro, justificando que, nenhum deles é realmente satisfatório, tendo altas taxas de falha e recorrência (19), outros, por sua vez, declaram que o tratamento cirúrgico através de excisão ampla da lesão com margem de segurança de pelo menos 1 cm é que seria o tratamento padrão para a NIV, porque, dessa forma, há possibilidade de estudo histológico e o efeito cosmético é satisfatório (20).

O tratamento conservador pode prevenir alteração na anatomia vulvar, dor e complicações associadas as modalidades terapêuticas cirúrgicas (18).

De acordo com um trabalho que avaliou a opinião de especialistas na forma de tratar as lesões precursoras de câncer de vulva através de um questionário, a maioria respondeu que, para lesões unifocais, usavam a excisão completa da lesão como primeira linha de tratamento, já, para lesões multifocais e clitoridianas, o tratamento de primeira linha foi o uso do imiquimod (21).

Na década de 1950 as NIV eram tratadas através de vulvectomia radical. Buscema et al (1980), apresentaram um estudo de 106 doentes tratadas com vulvectomia simples e com excisão alargada, no qual a taxa de recorrência foi semelhante em ambos os grupos. Dessa forma, a excisão local alargada das lesões se tornou então o tratamento preferencial das NIV (4).

Algumas das opções de tratamento, atualmente, incluem procedimentos de excisão como vulvectomia superficial parcial, a alça eletrocirúrgica, a excisão local com laser de CO<sub>2</sub>, ablação com laser de CO<sub>2</sub> e tratamento tópico com imiquimod a 5% (22).

A excisão local ampla é a intervenção inicial preferida para obter uma amostra para análise patológica para mulheres nas quais o câncer invasivo não pode ser adequadamente descartado a partir de seus achados clínicos ou patológicos (12). A excisão deve incluir margens de 0,5-1 cm ao redor do tecido com doença visível, mas pode ser alterada para evitar lesões no clitóris, uretra, ânus ou outras estruturas críticas (12). A vulvectomia esférica, que remove toda a pele vulvar, raramente é necessária, embora possa ser útil para casos de lesões multifocais confluentes, que podem ocorrer em mulheres imunocomprometidas (12).

A deformação da anatomia da vulvar e as altas taxas de recidiva associadas aos tratamentos excisionais levaram ao desenvolvimento de terapêuticas destrutivas das lesões de NIV. Sua principal desvantagem é a ausência de material para estudo histológico, obrigando a um exame vulvoscópico exaustivo com múltiplas biópsias para excluir invasão antes do tratamento. Sua principal vantagem é diminuir a morbidade (4).

Na década de 1970, o Laser de CO<sub>2</sub> surgiu como nova modalidade de tratamento excisional e destrutivo das lesões precursoras de carcinomas do trato genital inferior, inclusive da NIV. Estudos subsequentes demonstraram que este método tem proporcionado resultados altamente satisfatórios no tratamento dessas lesões, destacando-se dentre os outros métodos ablativos, pois, pode ser ajustado à forma e localização da lesão, seja para áreas glabras ou para áreas pilificadas, com possibilidade de regular a profundidade que se atinge no tecido a ser vaporizado (6).

As vantagens do laser de CO<sub>2</sub> incluem precisão do procedimento, possibilidade de intervenção em áreas restritas e dificilmente atingíveis com instrumentos clássicos (por exemplo a região periuretral e do clitóris), possibilidade de intervenção em tecidos infectados, dada a propriedade esterilizante do laser de CO<sub>2</sub>, oclusão de vasos linfáticos e sanguíneos de

pequeno calibre, escassa perda sanguínea, bom resultado estético e tratamento ambulatorial com anestesia local (6).

A excisão com laser de CO2 produz resultados estéticos e funcionais muito bons em mãos experientes (23). Ela é aceitável quando não há suspeita de câncer. Pode ser usada para lesões únicas, multifocais ou confluentes, embora haja maior risco de recorrência (12). É o tratamento de escolha para lesões multifocais e multicêntricas, principalmente em mulheres jovens (23). Em contraste com sua aplicação a verrugas genitais, quando a ablação superficial é aceitável, o tratamento a laser da NIV requer destruição de células em toda a espessura do epitélio. Sua desvantagem é não fornecer um espécime cirúrgico para análise histológica. Antes do procedimento, é necessária investigação com biópsias para afastar invasão, principalmente em locais mais espessos, onde a invasão é mais provável (12). No caso de persistência ou recorrência da NIV tratada com laser de CO2, a ressecção cirúrgica deve ser considerada (23).

Apesar do uso do imiquimod como tratamento para lesões precursoras de câncer de vulva seja off-label, uma revisão sistemática da Cochrane concluiu que o uso do imiquimod por 5-6 meses foi equivalente a excisão da lesão cirurgicamente (24).

O imiquimod é um fármaco modificador da resposta imunológica com atividade antiviral e antitumoral que induz imunidade inata e mediada por células. Na NIV usual o sucesso do imiquimod depende de uma resposta imunológica induzida ao HPV. Portanto, pode ter sua eficácia diminuída em mulheres imunocomprometidas (12).

Deve ser aplicada uma fina camada de imiquimod tópico 5% na lesão a noite três vezes por semana por 12 a 20 semanas, com avaliação colposcópica em intervalos de 4-6 semanas durante o tratamento. Lesões residuais requerem tratamento cirúrgico (12). Em caso de efeitos colaterais graves (reação inflamatória local intensa, coceira, queimação e sinais sistêmicos semelhantes aos da gripe), a aplicação deve ser reduzida para uma vez por semana ou deve ser suspensa (25).

As sinecatequinas ou composto polifenol E, são um extrato de chá verde disponível com o nome comercial Veregen® (Sinecatequina 15% pomada) e é

conhecido por possuir propriedades imunoestimulatórias, antivirais, antitumorais e antiproliferativas. Tem um papel bem estabelecido na eliminação completa das verrugas anogenitais quando usado três vezes ao dia por até 16 semanas. Foram publicados três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que comprovam a eficácia, segurança e tolerabilidade das sinecatequinas no tratamento de verrugas genitais e perianais (Stockfleth et al., 2008; Gross et al., 2007; Tatti et al., 2008). Quando comparadas a outras drogas aplicadas pelo paciente, como o Imiquimod 5% e o 5-Fluorouracil, as sinecatequinas foram consideradas superiores em termos de taxas de depuração, custo, menos taxas de recorrência e menos desconforto para o paciente. Reações locais menores como eritema, dor em queimação e prurido foram observadas em 10–20% dos pacientes. Esses pacientes continuaram o tratamento devido à melhora perceptível com o uso. O mecanismo de ação exato das sinecatequinas na regressão das verrugas ainda não foi identificado, mas demonstrou inibir uma ampla gama de enzimas e quinases envolvidas na geração de mediadores inflamatórios. Sua ampla gama de atividades biológicas mostra grande potencial terapêutico no tratamento de outros tumores relacionados ao HPV (26).

Creme de cidofovir tópico e cremes de 5-fluorouracil tem sido testado em ensaios clínicos com vários graus de eficácia para tratamento das NIV (12), porém, os ensaios de fase 3 devem ser realizados com cursos de tratamento mais prolongados e acompanhamento mais longo para avaliar a durabilidade da resposta (27).

Os fatores de risco para a recorrência são multicentricidade, multifocalidade, presença de HPV de alto risco, infecção por HIV, imunossupressão e margens positivas na amostra cirúrgica (4), sendo que o tamanho do tumor, a distância da margem patológica e a invasão do estroma parecem ser os preditores mais importantes de recorrência vulvar local (28).

Não há estudos definitivos avaliando a margem segura das lesões, porém, utiliza-se 5 mm como sendo uma margem periférica apropriada ao se excisar lesões vulvares suspeitas ou com diagnóstico histológico de NIV. Nas regiões pilosas, a área pilosebácea pode ser afetada por células atípicas e deve ser

removida, sendo recomendado uma ressecção com profundidade de até 4 mm. Nas áreas sem pelos, a profundidade não precisa ultrapassar 1 mm (12).

Permaneça, na atualidade, a controvérsia sobre qual modalidade de tratamento otimiza os resultados do paciente com relação a recorrência e do ponto de vista estético. Portanto, a melhor abordagem seria em direção a um acompanhamento individualizado com base na apresentação clínica, extensão da doença e preferências individuais do paciente.

A vigilância ao longo da vida das pacientes é essencial pelo alto risco de recorrência e progressão para câncer vulvar invasivo após o tratamento, porém, não há consenso sobre qual a melhor forma de acompanhar essas pacientes, visto que faltam pesquisas de alta qualidade nessa área (21). O tratamento precoce das recidivas é mais fácil, menos mutilante e comporta menos risco de progressão para o carcinoma invasivo (4).

As diretrizes atuais estabelecidas pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e pela American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) afirmam que as mulheres com NIV que tiveram uma resposta completa ao tratamento inicial e sem novas lesões em suas visitas de acompanhamento de 6 e 12 meses após tratamento, devem ser monitorizadas por inspeção visual da vulva anualmente a partir de então (12,28). Além disso, o rastreamento com citologia cervical/vaginal pode ser considerado para detecção de displasia do trato genital inferior, embora seu valor na detecção de câncer recorrente do trato genital seja considerado limitado de acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (29). De acordo com um trabalho que analisou a opinião de especialistas através de questionário, a maioria deles acompanha as pacientes a cada 6 meses por 2 anos e, após, anualmente, seguido daqueles que acompanham as pacientes a cada 6 meses indefinidamente (21).

Um estudo (16) que analisou retrospectivamente mulheres com carcinoma de células escamosas vulvar estágio 1, teve como resultado que o tamanho do tumor maior do que 4,0 cm indicou um aumento de 4 vezes na mortalidade específica da doença, mas não aumentou significativamente a recorrência. O status da margem não foi um preditor significativo de recorrência ou mortalidade

específica por doença. Idade, profundidade da invasão, acometimento linfocascular e padrão de crescimento não foram preditores significativos de recorrência ou mortalidade específica da doença. Pacientes p16 positivos eram menos propensos a recorrência e não tiveram mortes relacionadas ao CEC de vulva. Os pacientes positivos para HPV de alto risco tiveram menor probabilidade de recorrência e não tiveram mortes relacionadas ao CEC de vulva. Aqueles p53 positivos tinham 3 vezes mais probabilidade de recorrência e quase 7 vezes mais probabilidade de morrer de câncer vulvar. Conclui-se, portanto, que o HPV e o p16 indicam um tipo menos agressivo de câncer de vulva, já o p53, foi associado a mau prognóstico e aumentou significativamente a recorrência e a mortalidade específica da doença, o que pode orientar a tomada de decisão clínica em relação a agressividade da cirurgia de ressecção da lesão e o uso de tratamento adjuvante (16).

O estudo de Kuroki em 2017 concluiu que mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para NIV de alto grau ou câncer vulvar, especialmente aquelas que são imunossuprimidas, devem ser seguidas com pelo menos citologia cérvico-vaginal anual durante os primeiros anos após o tratamento da vulva. Aquelas com resultado anormal, devem fazer colposcopia e devem ser seguidas de acordo com as diretrizes do ASCCP. As mulheres imunossuprimidas, por terem maior risco de apresentarem citologia anormal, devem manter vigilância contínua (29).

## **6 PREVENÇÃO**

A imunização com a vacina quadrivalente profilática contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 tem eficácia comprovada para prevenção da NIV usual e o CEC invasivo relacionado e deveria ser recomendada para as mulheres de populações alvo (4,12).

Não há estratégias de triagem para a prevenção do câncer vulvar através da detecção precoce da NIV (4).

O tabagismo é altamente associado a NIV do tipo usual, portanto, suspender o uso do tabaco deveria ser encorajado para prevenir esse tipo de lesão vulvar (12).

Nenhuma estratégia de triagem foi desenvolvida para a prevenção do câncer vulvar através da detecção precoce das NIV (12).

## REFERÊNCIAS

- 1 MICHAEL, A.; FATEHI M. Vulvar Intraepithelial Neoplasia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ; 2021 Jan.
- 2 PLEUNIS, N. *et al.* Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2016 Sep;142(3):440-5.
- 3 WOHLMUTH, C.; WOHLMUTH-WIESER, I. Vulvar malignancies: na interdisciplinar perspective. *Journal of German Society of Dermatology*, 2019 Dec;17(12):1257-1276.
- 4 FONSECA-MOUTINHO, J. A. Neoplasia intraepitelial vulvar: um problema atual. *Rev Bras Ginecol Obstet, Tomar – Portugal*, 2008; 30(8):420-6.
- 5 THUIJS, N. B. *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer.* 2021 Jan 1;148(1):90–98.
- 6 FEBRASGO Neoplasia intraepitelial vulvar. Manual de orientação Trato Genital Inferior, São Paulo, Cap 19, out. 2010.
- 7 SINGH, N.; GILKS, C.B. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology* 2020 Jan;76(1):128-138.
- 8 JUDSON, P. L. *et al.* Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006 May;107(5):1018-22.
- 9 BUSCEMA, J.; STERN, J.; WOODRUFF, J. D. The significance of the histological alteration adjacent to invasive vulvar carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Aug 15;137(8):902-9.
- 10 JONES, R. W.; ROWAN, D. M. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994 Nov;84(5):741-5.

11 SYKES, P. *et al.* High-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3): a retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002 Feb;42(1):69-74.

12 American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Committee Opinion No.675: management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:e178–82.

13 GOYAL, A.; ZHANG, G.; YANG, B. Differential expression. Patterns of GATA3 in usual and differentiated types of vulvar intraepithelial neoplasia: potential diagnostic implications. *United States & Canadian Academy of Pathology* 2018 Jul;31(7):1131-1140.

14 RIVERO, R. C. *et al.* Carcinogenesis of Vulvar Lesions: Morphology and Immunohistochemistry Evaluation. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 21, Number 1, Jan 2017 Jan;21(1):73-77.

15 DAY, T. *et al.* Interpretation of Nondiagnostic Vulvar Biopsies. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 22, Number 1, 2018 Jan;22(1):74-81.

16 HAY, C. M. *et al.* Biomarkers p16, Human Papillomavirus and p53 Predict Recurrence and Survival in Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: Original Research Articles: Vulva and Vagina. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. Volume 20, Number 3 ; 2016 Jul;20(3):252-6.

17 FOCCHI, G. R. A.; HEINKE, T. Vulva e Vagina – Neoplasias. *Sociedade Brasileira de Patologia*. Disponível em: <<http://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/vulva-e-vagina-neoplasias/>>. Acesso em: 04 nov. 2021.

18 STEPHENSON, R. D.; DENEHY, T. R. Rapid Spontaneous Regression of Acute-Onset Vulvar Intraepithelial Neoplasia 3 in Young Women: A Case Serie. *Journal of Lower Genial Tract Disease*, Volume 16, Number 1, 2012 Jan;16(1):56-8.

19 MICHAEL, A.; FATEHI M. Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* ; 2021 Jan.

20 VAL, I. C. C. *et al.* Case Series of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Treated with Imiquimod. *DST – J bras Doenças Sex TRansm* 2011; 23(1): 40-43.

21 GREEN, N. *et al.* Management of Vulvar Cancer Precursors: A Survey of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 24, Number 4, 2020 Oct;24(4):387-391.

22 RIBEIRO, F. *et al.* Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Evaluation of Treatment Modalities. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. Volume 16, Number 3 ; 2012 Jul;16(3):313-7.

23 LEUFFLEN, L. *et al.* Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia With CO<sub>2</sub> Laser Vaporization and Excision Surgery. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, Volume 17, Number 4, Out 2013; 17 (4): 446-51.

24 LAWRIE, T. *et al.* Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jan 5;2016(1):CD011837.

25 BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica N° 134/2012 (atualizada em 25/11/2015) Princípio Ativo: imiquimode. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/imiquimode-25.11.2015TCGF.pdf>>. Acesso em: 04 nov. 2021.

26 STOCKFLETH, E. Polifenônio E tópico no tratamento de verrugas genitais externas e perianais: um ensaio clínico randomizado. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158 (6): 1329–1338.

27 STIER, E. A. *et al.* Safety and efficacy of topical Cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *National Institutes of Health. AIDS.* 2013 February 20; 27(4): 545–551.

28 IACOPONI, S. *et al.* Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* Vol. 24, No. 3:242-248.

29 KUROKI, L. M. *et al.* Yield of Cytology Surveillance After High-Grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia or Cancer. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. Volume 21, Number 3, July 2017; 21 (3): 193-197.