



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ERIKA MAMY TAKEMURA SASAKI DE BORTOLO

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR DIFERENCIADA

CURITIBA

2021

ERIKA MAMY TAKEMURA SASAKI DE BORTOLO

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR DIFERENCIADA

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista, Curso de Especialização em Tocoginecologia Avançada, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Rita Maira Zanine

CURITIBA

2021

RESUMO

A neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (NIVd) é um dos principais precursores do carcinoma vulvar de células escamosas (CEC) não relacionados ao HPV. Embora esta seja uma entidade rara, o seu tratamento pode deixar sequelas importantes consequentes à extensão cirúrgica e mutilação. O diagnóstico da NIVd permanece sendo um desafio pois se trata de uma patologia cujas características podem mimetizar outras condições benignas, retardando o seu tratamento e contribuindo para sua evolução em carcinoma. Este trabalho é uma revisão de literatura que mostra os principais aspectos clínicos, histológicos e imunohistoquímicos utilizados para auxiliar no diagnóstico da NIVd. Sua clínica é sutil e histologicamente ela apresenta células escamosas aumentadas, núcleo vesicular grande e macronúcleos, aspectos também encontrados em lesões benignas. Como diagnósticos diferenciais se encontram várias condições, como a neoplasia intraepitelial vulvar usual (NIVu), líquen escleroso vulvar, líquen simples crônico e hiperplasia celular escamosa de vulva. Diversos marcadores imunohistoquímicos vêm sendo estudados e aplicados para auxiliar na diferenciação entre lesões potencialmente malignas e benignas. Devido ao alto índice de malignização em um tempo mais curto, se comparado à NIVu, é necessário que o seu reconhecimento seja feito o mais precocemente possível, evitando assim a necessidade de um tratamento mais agressivo com consequente perda de funcionalidade e dor permanentes.

ABSTRACT

Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is one of the main precursors of vulvar squamous cell carcinoma (SCC) not related to HPV. Although this is a rare entity, its treatment can leave important sequelae resulting from surgical extension and mutilation. The diagnosis of dVIN remains a challenge since it is a pathology whose characteristics can mimic other benign conditions, delaying its treatment its evolution into carcinoma. This study is a literature review that shows the main clinical, histological and immunohistochemical aspects used to aid in the diagnosis of dVIN. Its clinicis subtle and histologically it presents enlarged squamous cells, large vesicular nucleus and macronucleoli, aspects also found in benign lesions. Differential diagnoses include various conditions, such as usual vulvar intraepithelial neoplasia (uVIN), vulvar lichen sclerosus, chronic simple lichen and vulvar squamous cell hyperplasia. Several immunohistochemical markers have been studied and applied to help differentiate between potentially malignant and benign lesions. Due to the high rate of malignancy in a shorter time, when compared to uVIN, its recognition must be done as early as possible, thus avoiding the need for a more aggressive treatment with consequent permanent loss of functionality and pain.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	6
3	PATOGÊNESE	6
4	HISTOPATOLOGIA	7
5	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	8
6	MARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS	9
6.1	Marcador p53	10
6.2	Marcador Ki-67	11
6.3	Marcador CK17	12
6.4	Marcador SOX2	12
7	TRATAMENTO	13
7.1	Excisão local alargada	13
7.2	Vulvectomy simples	14
7.3	Vulvectomy Cutânea	14
8	PROGNÓSTICO	15
9	CONCLUSÃO	16
	BIBLIOGRAFIA	17

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma vulvar de células escamosas (CEC) é um câncer raro, e corresponde a aproximadamente 5% de todas as doenças malignas ginecológicas, sendo responsável por mais de 90% dos tumores malignos de vulva (DEL PINO *et. al.*, 2013). Sua incidência é de duas em cada 100.000 mulheres em países desenvolvidos (WATKINS *et. al.*, 2016) e seu aparecimento está relacionado a duas neoplasias distintas, que possuem diferentes etiologias, características imunohistoquímicas, manejos e prognósticos: a lesão intraepitelial vulvar de alto grau, também conhecida como neoplasia intraepitelial vulvar usual ou clássica (NIVu) e a neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (NIVd) ((DAY *et. al.* 2020; PODOLL *et. al.*, 2017; WATKINS *et. al.*, 2018).

A NIVu é precursora do carcinoma vulvar em 40% dos casos e está associada à infecção pelos HPV de alto risco 16 e 18 (JIN *et. al.*, 2018; PINTO *et. al.*, 2010). Possui características morfológicas bem definidas e representa 90% das NIVs, com uma incidência de 5 em 100.000 mulheres ao ano. Já a NIVd é uma precursora de carcinoma vulvar não relacionado à infecção pelo HPV e representa 2 a 5% das neoplasias intraepiteliais vulvares (ZANINE, 2021). Aproximadamente 60% dos carcinomas de vulva estão associados à NIVd e ela costuma acometer mulheres na pós-menopausa (PODOLL *et. al.*, 2016; PINTO *et. al.*, 2010). Seu diagnóstico é desafiador, visto que sua clínica é sutil e caracterizada por alterações mal definidas (DASGUPTA *et. al.*, 2018), apresentando sobreposição com o líquen escleroso vulvar (LEV) e o líquen simples crônico (LSC) (PODOLL *et. al.*, 2017; JIN *et. al.*, 2018). Sua histologia pode ser facilmente confundida com desordens não neoplásicas (DASGUPTA *et. al.*, 2018).

A NIVd foi primeiramente descrita em 1961 por Gosling e cols. e foi chamada de carcinoma intraepitelial do tipo simples. Segundo ele, esta era a forma mais sutil de displasia severa e a mais difícil de ser reconhecida, pois as células neoplásicas eram bem diferenciadas e muitas vezes não se estendiam por toda a espessura da epiderme. Eles a consideravam uma entidade histológica única, anteriormente conhecida como tipo Bowenóide HPV

relacionado, que atualmente se chama NIV III. Em 1977 Hart e Millman introduziram o termo diferenciado para destacar a característica histológica altamente diferenciada, do tipo simples e após 1986 a ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) adotou o termo NIV III, tipo diferenciada. Atualmente a NIVd é reconhecida como uma displasia de alto grau não associada ao HPV e com alto potencial de evolução para carcinoma vulvar de células escamosas (CEC) (HART *et. al.*, 2001; JIN *et. al.*, 2018).

2 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

Em comparação com a NIVu, a NIVd ocorre geralmente em mulheres mais velhas com média de 68 anos, apesar de ser também encontrado em mulheres jovens, entre 17 e 39 anos (JIN *et. al.*, 2018; MOUTINHO, 2008). Frequentemente se desenvolve em mulheres com doenças dermatológicas crônicas, tais como hiperplasia de células escamosas, líquen escleroso e líquen simples crônico e Hart *et. al.* descrevem que cerca de 25% das pacientes têm uma história de tabagismo associada. Geralmente a NIVd produz lesões menores que a NIVu (HART, 2001).

Cerca de 10% das pacientes são assintomáticas e quando presentes os sintomas são compatíveis com a dermatose subjacente, sendo os principais, prurido, ardor ou dor (PODOLL *et. al.*, 2016). Normalmente as lesões da NIVd aparecem de forma unifocal e unicêntrica, com coloração cinza-esbranquiçada e superfície áspera com placas brancas espessas mal definidas ou nódulos elevados. Estão localizadas preferencialmente no epitélio desprovido de pêlos, incluindo o clitóris e o períneo, porém podem estar em qualquer parte da vulva, podendo ser discretas ou exuberantes. A hiperplasia escamosa e o líquen escleroso são encontrados em 83% dos casos imediatamente adjacentes à NIVd ou em outro lugar no mesmo espécime (HART *et. al.*, 2001; JIN *et. al.*, 2018; MOUTINHO, 2008).

3 PATOGÊNESE

Sua patogênese ainda é pouco conhecida, entretanto está frequentemente associada ao líquen escleroso e ao líquen simples crônico. A

nível molecular, tem sido sugerido como uma das causas a mutação do gene supressor tumoral Tp53 e em estudo recente de sequenciamento genético foram mostradas outras mutações presentes no Notch1 e HRAS (Harvey Rat Sarcoma). Em estudo realizado por Nooij e cols, a mutação no Notch1 estava presente em 20% das NIVd e na HRAS estava presente em 10%. Nos casos de CEC vulvar não associado ao HPV, as mutações em Notch1 se mostraram presentes em 33,3% e em 27,8% nas HRAS (NOOIJ *et. al.*, 2017).

O receptor Notch é uma proteína transmembrana essencial a um grande número de reações celulares como diferenciação, proliferação e apoptose. Sua mutação está ligada a várias desordens e surgimento de neoplasias. Existem quatro tipos de receptores Notch (Notch1 a 4) e estes são expressos na pele. Um estudo realizado por Nicolas e cols. em 2003 propôs que o gene notch1 atua como supressor de tumor na pele de camundongos e que sua inativação poderia levar à formação de carcinoma basocelular, e espinocelular quando estimulado por lesão química (NOOIJ *et. al.*, 2017; PROWELLER, *et. al.*, 2006). O gene HRAS (Harvey Rat Sarcoma) é o primeiro proto-oncogene humano a ser identificado. Ele dá instruções para a formação da proteína H-RAS, uma pequena molécula de GTPase envolvida na sinalização de receptores de superfície que regulam a proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular. Mutações neste gene estão associadas ao desenvolvimento de câncer. (UCHIBORI, *et. al.*, 2021).

4 HISTOPATOLOGIA

A NIVd é comumente encontrada adjacente ao CEC e histologicamente apresenta características discretas, confundidas com uma dermatose benigna (MOUTINHO, 2008). Consiste em espessamento do epitélio paraceratótico, alongamento e anastomoses das papilas epidérmicas, atipia celular confinada à camada basal e parabasal e disceratose com eosinofilia no citoplasma dos queratinócitos (HELLER *et. al.*, 2021; DEL PINO, *et. al.*, 2013; PODOLL *et. al.*, 2016). Os queratinócitos basais são grandes e pleomórficos. Podem ser observadas formações em pérola de queratina dentro das cristas (ou papilas) epidérmicas (PINTO *et. al.*, 2010). A maior parte da

epiderme é composta de células escamosas aumentadas, com núcleo vesicular grande e macronúcleo. Estes achados também podem ser encontrados no fundo de lesões de líquen e mostram sobreposição às alterações reativas ao líquen simples crônico fazendo com que seu diagnóstico seja difícil quando o espécime biopsiado é pequeno (DEL PINO *et. al.*, 2013; PODOLL *et. al.*, 2016; PINTO *et. al.*, 2010; MOUTINHO, 2008).

O HPV está quase sempre ausente na NIVd e normalmente não é encontrado nos CECs invasivos que estão associados à NIVd.

5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hart *et. al.* documentaram em seu estudo uma forte associação entre NIVd e carcinoma vulvar invasivo aparentando aquele ter um maior potencial de progressão para CEC invasor que a NIVu. É de grande importância o diagnóstico diferencial da NIVd com a NIVu e com lesões benignas comuns da vulva. Os achados histológicos da NIVd são discretos e outras condições dermatológicas benignas como o líquen escleroso vulvar, líquen simples crônico, hiperplasia escamosa e a vulvite crônica podem ser confundidos (HSIEH *et. al.*, 2004).

O líquen escleroso é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta principalmente a área genital feminina. Histologicamente se caracteriza por espessamento da epiderme e/ou perda das cristas epidérmicas, hiperqueratose, edema e/ou hialinização, com um infiltrado de células inflamatórias em forma de faixa. Porém há muitas características histológicas clássicas associadas a ele que levam à uma variedade de lesões e são classificadas como líquen escleroso (PINTO *et. al.*, 2010).

O líquen plano (LP) erosivo aparece como uma lesão dolorosa, normalmente erosões eritematosas simétricas nos pequenos lábios internos, vestíbulo ou vagina. O diagnóstico histopatológico inclui degeneração da camada basal, com vacuolização, corpos apoptóticos e infiltrado linfocítico na lâmina própria. Em estudo, Day *et. al.* encontraram positividade de p53 também em lâminas de LP e um subconjunto de mulheres com sintomas clínicos de LP erosivo vulvar apresentando na histopatologia desordens na maturação e no

núcleo celular difíceis de distinguir da NIVd o que faz com que seja necessária a análise cuidadosa de um patologista experiente. (DAY *et. al.*, 2016).

A hiperplasia escamosa é caracterizada por hiperplasia da epiderme, não sendo atribuível a outras doenças dermatológicas específicas. Ocorre em cerca de 35% das pacientes com líquen escleroso e frequentemente é encontrada adjacente ao CEC de vulva nos espécimes biopsiados. Ela difere da NIVd por apresentar proliferação ordenada de queratinócitos ligeiramente aumentados, mas com aparência normal. Geralmente é acompanhada de hiperqueratose, e a parakeratose é menos comum. A maturação celular da camada basal para a superfície é normal (HART *et. al.*, 2001).

Outro diagnóstico diferencial é o efeito da podofilina no tratamento do condiloma acuminado. Uma série de características microscópicas são geradas com o uso desta substância levando ao dano às células escamosas, fazendo com que seu citoplasma fique inchado e aquoso podendo ser confundido com a NIVd (HART *et. al.*, 2001).

6 MARCADORES IMUNOHISTOQUÍMICOS:

Visto que a NIVd costuma se apresentar como uma lesão discreta e mal definida e, histologicamente pode mimetizar uma lesão não neoplásica principalmente o LEV, apenas 5% dos casos são identificados antes de um diagnóstico de malignidade.

O estabelecimento de um protocolo para o diagnóstico morfológico da NIVd tem se mostrado difícil à medida que estudos descrevem HSIL queratinizado mimetizando a NIVd, assim como a NIVd basalóide mimetizando o HSIL e a NIVd atrófica, o LEV (HELLER *et. al.*, 2021). Também têm sido descritas lesões de potencial maligno incerto adjacentes à NIVd e ao carcinoma escamoso. Reutter e cols. relataram que em pacientes que tiveram diagnóstico histológico de LEV e que mais tarde desenvolveram CEC, 42% tinham NIVd na análise (REUTTER *et. al.*, 2016).

A diferenciação entre precursores do CEC relacionados e não relacionados ao HPV é de grande importância devido às diferenças biológicas entre eles, tempo de progressão para CEC, taxa de recorrência, tratamento e prognóstico (REUTTER *et. al.*, 2016; HELLER *et. al.*, 2021). De acordo com

Dasgupta *et. al.*, a atipia nuclear da camada basal é o único critério de consenso entre os patologistas para o diagnóstico de NIVd, porém ele pode não estar presente em todos os casos (DASGUPTA *et. al.*, 2018). Estudos moleculares tem sido realizado no intuito de separar as NIVd das HSIL e neste contexto, a imunohistoquímica tem mostrado um importante papel, sendo sua utilização cada vez mais solicitada.

6.1 Marcador p53

O gene p53 foi primeiramente identificado como oncogene em 1979, estando localizado no braço curto do cromossomo 17. É responsável pela parada do ciclo celular, apoptose, inibição do crescimento tumoral e preservação da genética celular, participando da regulação do ponto de checagem de G1. Danos no DNA promovem a superexpressão e ativação da p53 com conseqüente parada do ciclo celular em G1 e reparo do DNA (RABENHORST *et. al.*, 1993). Sua meia vida quando na forma selvagem, “Wild type”, é de apenas alguns minutos tornando sua identificação por imunohistoquímica difícil. Mutações no gene p53 levam a descontrole do ponto de checagem de G1, com progressão para a fase S sem reparo das lesões ou apoptose, permitindo a replicação de células geneticamente alteradas que iniciam o processo de tumorigênese (KIM *et. al.*, 1996). Esta forma mutante apresenta vida longa e, portanto, estabilidade, o que permite sua identificação pelos métodos usuais.

Em 1982, o DNA HPV foi primeiramente identificado em uma NIV e em 1994 foi descoberto que o CEC HPV-negativo apresentava pontos de mutação na TP53, ao contrário do que é visto no CEC relacionado ao HPV. Também neste mesmo ano foi mostrado que a NIVd ao contrário do HSIL apresenta relação contrária ao HPV. A mutação do TP53 é muito mais comum na NIVd que na HSIL, sendo demonstrado em estudos uma tendência maior da superexpressão do p53 na imunohistoquímica em NIVd quando comparada com a HSIL. As células basais da NIVd coram positivamente para p53 com extensão acima da camada basal em 85 a 90% dos casos (REUTTER *et. al.*, 2016).

Apesar de a expressão do p53 mutante ser largamente utilizada como método adjuvante no diagnóstico histológico da NIVd, 17 a 42% delas pode expressar o p53 do tipo selvagem, que é geralmente observada em lesões não neoplásicas e pode ser positiva em até 80% dos casos de líquen escleroso (DASGUPTA *et. al.*, 2021; MOUTINHO, 2008).

6.2 Marcador Ki-67

Uma das principais características do crescimento tumoral é o aumento da atividade mitótica e conseqüente proliferação celular. O ciclo celular é dividido em quatro fases: G1, na qual as células se preparam para sintetizar o DNA; fase S, período de síntese de DNA; fase G2, fase de preparação para divisão celular e; fase M, que é a fase mitótica propriamente dita (KAMB, 1995). Para a estimativa da taxa de replicação celular algumas proteínas relacionadas à fase replicativa têm sido usadas como marcadores e detectadas através de anticorpos monoclonais, como por exemplo, o Ki-67.

A proteína Ki-67, foi originalmente encontrada pelo seu anticorpo monoclonal Ki-67. Este anticorpo é reativo à estrutura nuclear presente exclusivamente em células proliferativas. A proteína Ki-67 é expressa durante todo o ciclo celular, exceto na fase G1 precoce e G0. Sua expressão aumenta na segunda metade da fase S, alcançando o máximo em G2 e M. Por ela estar presente em todas as fases de proliferação celular, tanto de células normais quanto de células tumorais, ela se tornou um excelente marcador celular para determinar a fração de crescimento de uma determinada população celular (SCHOLZEN *et. al.*, 2000). Por esta razão, vários anticorpos contra a proteína Ki-67 estão crescentemente sendo desenvolvidos para o estudo de diversos tipos de neoplasias. O MIB1 é um anticorpo monoclonal murino, equivalente ao Ki-67, que pode detectar atividade proliferativa em tecidos processados no laboratório, funcionando em tecidos fixados em formalina e embebidos em parafina. Tem sido bastante utilizado na marcação de neoplasias intraepiteliais e de lesões não neoplásicas displásicas (OKA *et. al.*, 1995, SCHOLZEN *et. al.*, 2000).

Porém, apesar de amplamente utilizados, os marcadores p53 e MIB1 ainda apresentam limitações para fazer a diferenciação precisa de desordens

epiteliais não neoplásicas e em 25 a 30% dos casos de NIVd o p53 está ausente na imunohistoquímica devido às mutações e deleções aleatórias. Por outro lado, a superexpressão do p53 pode ocorrer no LEV e na hiperplasia escamosa como consequência de estresse isquêmico e o MIB1 pode ocorrer tanto na NIVd quanto nas desordens epiteliais não neoplásicas (DASGUPTA *et. al.*, 2018).

6.3 Marcador CK17

A citoqueratina 17 (CK17), uma proteína intermediária do citoesqueleto vem sendo estudada nos últimos anos como um potencial marcador adjuvante no diagnóstico de NIVd. Anteriormente sua expressão foi investigada em lesões anogenitais displásicas, incluindo lesões intraepiteliais cervical, anal e oral. Em tecidos normais, a CK17 é expressa apenas nos anexos, e não no epitélio escamoso. Nas lesões precursoras de CEC e na CEC vulvar, de colo uterino, ânus, laringe e cavidade oral foi observado aumento de sua expressão ao longo de toda a espessura epitelial ou nas camadas suprabasais (DASGUPTA *et. al.*, 2021; PODOLL *et. al.*, 2016). Dasgupta e cols. em 2018 reportaram um estudo utilizando CK17 combinado a algumas características histológicas da lesão para auxiliar na diferenciação entre NIVd e LEV (DASGUPTA *et. al.*, 2018).

6.4 Marcador SOX2

Outro marcador imunohistoquímico que tem sido amplamente estudado no CEC de órgãos genitais e não genitais é o *Sex determining region Y-box 2* (SOX2). É um gene codificador do fator de transcrição SOX2, que mantém as propriedades de auto-renovação das células normais e tumorais. Participa do desenvolvimento embrionário inicial, diferenciação neural entre outros processos. Segundo Feng *et.al.*, SOX2 promove a proliferação celular e a tumorigênese acelerando a transcrição do ciclo celular nas fases G1/S (FENG *et.al.*, 2017). Tem se mostrado um biomarcador promissor no CEC de língua, que também é um câncer não relacionado ao HPV e o aumento de sua

expressão foi observada também em lesões precursoras de CEC do colo uterino, vulva, esôfago e cavidade oral.

Dasgupta e cols., em trabalho publicado em 2021 utilizaram o CK-17 e o SOX2 para compararem suas expressões em HSIL, NIVd, displasia vulvar e em neoplasias vulvares diferenciadas exofíticas. Encontraram aumento significativo na expressão destes dois marcadores nas lesões suspeitas de NIVd que apresentaram mutação de p53 ou a forma selvagem de p53, auxiliando na confirmação do diagnóstico (DASGUPTA *et. al.*, 2021).

7 TRATAMENTO

A modalidade terapêutica da neoplasia intraepitelial vulvar vai depender da natureza da lesão, da condição e da necessidade de controle dos sintomas. O objetivo do tratamento é o alívio dos sintomas e não permitir a progressão da doença para carcinoma invasivo, ao mesmo tempo que tentamos preservar ao máximo a anatomia vulvar e sua função. (RIBEIRO *et. al.*, 2012).

Os principais métodos terapêuticos são a excisão local alargada, vulvectomy cutânea, terapia ablativa e o tratamento tópico. Para as pacientes comprovadamente portadoras de NIVd, a terapêutica de escolha é a cirúrgica, com excisão local alargada ou vulvectomy e follow-up contínuo devido ao alto risco de coexistência de doença invasora da vulva (ZANINE, 2021).

7.1 Excisão local alargada

A excisão local alargada pode ser realizada usando bisturi a frio, eletrocautério ou laser de CO₂. Está indicada no tratamento de lesões únicas em que se deseja uma margem de segurança de 1cm (ZANINE, 2021). A profundidade da peça dependerá do local em que se encontra a lesão. Áreas pilosas, como por exemplo grandes lábios, períneo ou região perianal, a profundidade deverá ser de aproximadamente 3 mm para garantir a remoção de apêndices que possam estar comprometidos. Já áreas como clitóris, pequenos lábios devem ser retirados com uma profundidade de não mais que 1mm (ZANINE, 2021; LAI *et. al.*, 2010).

Segundo estudo de Kimberly Lai e cols., a taxa de recorrência após o tratamento excisional é em torno de 20 a 40% quando a margem cirúrgica é positiva, sendo esta recorrência em média após 22 meses. Em pacientes com margem cirúrgica negativa, 17% houve recorrência, sendo esta em média após 44 meses (LAI *et. al.*, 2010).

7.2 Vulvectomy simples

Esta modalidade envolve a remoção da pele e parte do tecido subcutâneo da vulva. É geralmente realizada em pacientes em que o tratamento conservador não é indicado. Normalmente em mulheres mais idosas com um comprometimento vulvar mais extenso em que há suspeita de doença invasiva oculta. A técnica consiste na remoção total da vulva e períneo com profundidade de 4 a 5mm. Se não houver comprometimento do clitóris, pequenos lábios ou vestibulo, deve se preservar essas áreas. Por se tratar de uma incisão ampla, deve-se ter cuidado com o leito vascular para evitar sangramento excessivo. Este procedimento está associado a uma alta incidência de problemas psicosssexuais pós-operatórios e em mulheres mais jovens outras opções de tratamento mais conservadoras são preferidas. (SINGER *et. al.*, 2002; ZANINE, 2021; LAI *et. al.*, 2010).

7.3 Vulvectomy Cutânea

A vulvectomy cutânea é uma opção de tratamento em mulheres com lesão multifocal disseminada e nas refratárias a outros tipos de tratamento não excisionais. Consiste em uma incisão mais rasa que a vulvectomy simples, com preservação do tecido subcutâneo, preservando mais a anatomia local. A delimitação do local a ser retirado pode ser feita com ácido acético e colposcopia antes da cirurgia. O limite da ressecção interna é a carúncula himenal e a peça deve ser dissecada no plano entre a derme e o subcutâneo, área mais avascular. DiSaia e Rich modificaram este procedimento para preservar o clitóris. Quando há acometimento de clitóris a lesão pode ser raspada com um bisturi ou tratada com ablação à laser posteriormente (LAI *et. al.*, 2010).

O fechamento primário deve ser realizado com o mínimo de tensão, o que pode ser conseguido com transposição de retalhos ou avanço de retalho e uma alternativa é o enxerto de pele (LAI *et. al.*, 2010).

8 PROGNÓSTICO

A NIVd tem ganhado mais atenção nos últimos anos devido ao reconhecimento de sua importância patológica, embora ainda não seja possível quantificar seu risco em progredir para malignização. A maioria dos estudos é realizada avaliando o tipo histológico presente concomitante à lesão maligna (EVA, *et. al.*, 2009).

Um estudo mostrou que, de 164 biópsias realizadas apenas 18% mostraram NIVd e 82% NIVu. Devido à dificuldade no seu diagnóstico a NIVd raramente é identificada em uma fase precoce e este mesmo estudo mostrou que ela foi diagnosticada em apenas um quarto dos casos, antes que houvesse progressão para CEC vulvar. Após o desenvolvimento de CEC, 78% das amostras continham NIVd em associação e apenas 27% apresentavam concomitância com a NIVu (EVA, *et. al.*, 2009).

Segundo Reyes e Cooper, a NIVd apresenta maior potencial de evolução para CEC invasor quando comparado à NIVu (33% vs 5,7%, respectivamente). Além disso, o tempo de progressão da NIVd para o CEC é menor se comparado com a NIVu. Segundo Jin e cols., uma média de 22,8 meses vs 41,4 meses respectivamente. Outro estudo avaliou a presença de NIVu em amostras de carcinoma vulvar e mostrou que a neoplasia associada ao HPV era um preditor independente de sobrevida e o resultado foi pior no grupo de NIV não relacionada à HPV (EVA, *et. al.*, 2009).

Um estudo prospectivo com uma grande coorte de mulheres apresentando NIVd e que não tiveram diagnóstico de doença maligna poderia avaliar melhor a evolução desta patologia, porém o diagnóstico ainda tardio representa um grande desafio.

9 CONCLUSÃO

Após mais de meio século de estudo o diagnóstico de NIVd ainda permanece sendo um desafio. Devido às suas características clínicas e histopatológicas se confundirem com outras patologias, seu tratamento é retardado permitindo sua progressão para uma condição maligna. Seu alto potencial de evolução para carcinoma em um tempo mais curto, e seu pior prognóstico se comparado à NIVu, nos faz perceber que sua diferenciação com esta entidade é de extrema importância. O estudo de alguns marcadores imunohistoquímicos, aliados às suas características histológicas tem por objetivo nos auxiliar no diagnóstico mais precoce e portanto, no seu tratamento evitando cirurgias mutiladoras que deixam sequelas permanentes com prejuízo na qualidade de vida. A abrangência no uso destes marcadores biológicos se faz necessária, já que atualmente eles são mais utilizados em grandes centros de estudo ou em laboratórios particulares, sendo inacessíveis para a maior parte da população.

Esta revisão de literatura reforça a necessidade de maiores estudos com acompanhamento prospectivo em sua apresentação mais precoce para que se possa prever o seu curso e tentar impedir sua progressão.

BIBLIOGRAFIA

DASGUPTA, S.; EWING-GRAHAM P. C.; VAN KEMENADE, F. J.; VAN DOORN, H. C.; NOORDHOEK V.; KOLJENOVIC, S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN): the most helpful histological features and the utility of cytokeratins 13 and 17. **Virchows Archi**, v. 473,p. 739-747, 2018.

DASGUPTA, S.; KOLJENOVIC, S.; BOSCH, T. P. P.; SWAGEMAKERS, S. M. A.; HOEVEN, N. M. A. V.; MARION, R.; SPEK, P. J.; DOORN, H. C. van; KEMENADE, F. J.; EWING-GRAHAM, P. C. Evaluation of Immunohistochemical Markers, CK17 and SOX2, as Adjuncts to p53 for the Diagnosis of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN). **Pharmaceuticals** 2021, 14, 324. Disponível em: <http://www.mdpi.com/journal/pharmaceuticals>. Acesso em 10 ago.2021.

DAY, T.; BOWDEN, N.; JAABACK, K.; OTTON, G.; SCURRY, J. Distinguishing erosive lichen planus from differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 20(1), p. 174-179, 2016.

DAY, T.; MARZOL, A.; PAGANO, R.; JAABACK, K.; SCURRY, J. Clinicopathologic Diagnosis of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 24, p. 392–398, 2020.

DEL PINO, M.; RODRIGUEZ-CARUNCHIO, L.; ORDI, J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. **Histopathology**, v. 62, p.161–175, 2013.

EVA, L. J.; GANESAN, R.; CHAN, K. K.; HONEST, H.; LUESLEY, D. M. Differentiated-Type Vulval Intraepithelial Neoplasia Has a High-Risk Association With Vulval Squamous Cell Carcinoma. **International Journal of Gynecological Cancer**. v. 19, p. 741-744, 2009.

HART, W. R. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Historical Aspects and Current Status. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 20, p. 16–30, 2001.

HELLER, D. S.; DAY, T.; ALLBRITTON, J. I.; SCURRY, J.; RADICI, G.; WELCH, K.; PRETI, M. Diagnostic Criteria for Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 25(1), p. 57-70, 2021.

HSIEH M-Y.; KUO H-W. The simplex (differentiated) variant of vulvar intraepithelial neoplasia. **Dermatologic Surgery**, v. 30, p. 948-951, 2004.

JIN, C.; LIANG, S. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia A Brief Review of Clinico pathologic Features. **Arch. Pathol. Lab Med.** v. 143, p. 768-771, 2018.

KAMB, A. Cell-cycleregulators and câncer. **Trends Genet.**, v. 11(4), p. 136-140, 1995.

KIM, Y. T.; THOMAS, N.F.; KESSIS, T.D.; WILKINSON, E.J.; HEDRICK, L.; CHOK, R. p53 mutations and clonality in vulvar carcinomas and squamous hyperplasias suggesting that squamous hyperplasias do not serve as direct precursors of human papillomavirus-negative vulvar carcinomas. **Human Pathology**, v. 27(4), p. 389-395, 1996.

LAI, K. W.; MERCURIO, M. G. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. **DermatologicTherapy**, v. 23, p. 477–484, 2010.

MOUTINHO, J. A. F. Neoplasia intraepitelial vulvar: um problema atual. *Ver Bras Ginecol Obstet.* v. 30(8), p. 420-6, 2008.

NOOIJ, L. S.; HAAR, N. T. T.; RUANO, D.; RAKISLOVA, N.; WEZEL, T.; SMIT, V. T. H. B. M.; TRIMBOS, B. J. B. M. Z.; ORDI, J.; POELGEEST, M. I.E.; BOSSE, T. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. **Clin Cancer Res**; v. 23(22), p. 6781-6789, 2017.

OKA, K.; NAKANO, T.; ARAI, T. Expression of proliferation-associated antigens in cervical carcinoma: correlations among indexes. **Pathol. Res. Pract.**, v. 191(10), p. 997-1003, 1995.

PINTO, A. P.; MIRON, A.; YOSUF, Y.; MONTE, N.; WOO, T. Y.; MEHRA, K. K.; MEDEIROS, F.; CRUM, C. P. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains Tp53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. **Modern Pathology**, v. 23, p. 404–412, 2010.

PODOLL, M. B.; SINGH, N.; C. GILKS, B.; MOGHADAMFALAH, M.; SANDERS, M. A. Assessment of CK17 as a Marker for the Diagnosis of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 36, p. 273–280, 2016.

PROWELLER, A.; TU, L.; LEPORE, J. J.; CHENG, L.; LU, M. M., SEYKORA, J.; MILLAR, S. E.; PEAR, W. S.; PARMACEK, M. S. Impaired Notch Signaling Promotes De novo Squamous Cell Carcinoma Formation. **Cancer Research**, v. 66(15), p. 7438-7444, 2006.

RABENHORST, S. H.; BURINI, R. C.; SCHMITT, F. C. L. Marcadores de proliferação celular: Proliferative-Cell Markers. **Ver Bras. Patol. Clín.**, São Paulo, v. 29(1), p. 24-29, 1993.

RABENHORST, S. H.; BURINI, R. C.; SCHMITT, F. C. L. Marcadores de proliferação celular: Proliferative-Cell Markers. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, v. 29(1), p. 24-29, 1993.

REUTTER, J. C.; WALTERS, R. A.; SELIM, M. A. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: What Criteria Do We Use in Practice? **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 20(3), p. 1-6, 2016.

RIBEIRO, E.; FIGUEIREDO, A.; PAULA, T.; BORREGO, J. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Evaluation of Treatment Modalities. **J. Low Genit. Tract. Dis.**, v.16(3), p. 313-317, 2012.

SCHOLZEN, T.; GERDES, J. The Ki-67 Protein: From the known and the Unknown. **Journal of Cellular Physiology**, v. 182, p. 311-322, 2000.

SINGER, A.; MONAGHAN, J. M. Colposcopia, Patologia e Tratamento do Trato Genital Inferior. 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2002.

UCHIBORI, M.; OSAWA, Y.; ISHII, Y.; AOKI, T.; OTA, Y.; KIMURA, M. Analysis of HRAS mutations in Japanese patients with oral squamous cell carcinoma. **Advances in Oral and Maxillofacial Surgery**, 2021. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266714762100008X?via%3Dihub> Acesso em: 21 out. 2021.

WATKINS, J. C.; HOWITT, B.; HOROWITZ, N. S.; RITTERHOUSE, L. L.; DONG, MACCONAILL, F. L.; GARCIA, E.; LINDEMAN, N. I.; LEE, L.J.; BERKOWITZ, R. S.; NUCCI, M. R.; CRUM, C. P. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. **Modern Pathology**, p.1-11, 2016.

WATKINS, J. C.; YANG, E.; CRUM, C. P.; HERFS, M.; GHEIT, T.; TOMMASINO, M.; NUCCI, M. R. Classic Vulvar Intraepithelial Neoplasia with superimposed lichen simplex chronicus: a unique variant mimicking differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. **International Journal of Gynecological Pathology**, p. 1–8, 2018.

ZANINE, R. M.; Doenças do Trato Genital Inferior e Colposcopia. Rio de Janeiro: Editora Thieme Revinter, 2021.