



Como eu trato a neoplasia intraepitelial vulvar

How do I manage vulvar intraepithelial neoplasia?

Rita Maira Zanine^{1*} 

RESUMO

O câncer de vulva tem incidência de 2,5 casos por 100 mil mulheres/ano, preenchendo o critério de câncer raro, ou seja, aquele cuja incidência é inferior a seis casos por 100 mil mulheres/ano. A forma invasora é precedida por lesões denominadas neoplasias intraepiteliais vulvares (NIV), cuja nomenclatura tem variado ao longo dos anos, o que gerou confusão entre os clínicos, especialmente no que se refere a condutas terapêuticas. Novas classificações foram propostas baseadas na morfologia e na biologia molecular, uma vez que as modalidades de tratamento dependem das apresentações das lesões, como HPV associadas ou HPV independentes. Opções de abordagem são discutidas.

Palavras-chave: lesão de alto grau escamosa; biomarcador tumoral; câncer de vulva.

ABSTRACT

Vulvar cancer has an incidence of 2.5 cases per 100,000 women/year, meeting the rare cancer criterion, defined as one with an incidence of fewer than six cases per 100,000 women/year. The invasive form is preceded by lesions known as vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), whose nomenclature has varied over the years, causing confusion among clinicians, particularly regarding therapeutic approaches. New classifications were proposed based on morphology and molecular biology since treatment modalities depend on whether the lesions are HPV-associated or HPV-independent. Approach options are discussed.

Keywords: squamous intraepithelial lesion; tumor biomarkers; vulvar cancer.

O carcinoma invasivo da vulva é uma neoplasia relativamente rara, com incidência de 2,5 casos por 100 mil mulheres/ano, preenchendo o critério de câncer raro, segundo a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), que define carcinomas raros como aqueles cuja incidência é inferior a seis casos por 100 mil mulheres/ano¹.

A forma invasora é precedida por lesões denominadas neoplasias intraepiteliais vulvares (NIVs), cuja nomenclatura tem variado ao longo dos anos, o que gerou confusão entre os clínicos, especialmente no que se refere a condutas terapêuticas.

Em 2015, a Sociedade Internacional para Estudos da Vulva (ISSVD) propôs nova classificação, diferenciando as lesões intraepiteliais escamosas em dois grupos principais:

lesões associadas ao papilomavírus humano (HPV) e lesões independentes do HPV. No primeiro grupo, incluem-se a lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), que reflete a infecção viral produtiva, e a lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), ou NIV tipo usual (uNIV), considerada um verdadeiro precursor do carcinoma invasor e que apresenta superexpressão de p16 na imunohistoquímica. No segundo grupo, encontra-se a neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dNIV), associada a alterações do gene TP53 e geralmente relacionada a condições dermatológicas crônicas, como o líquen escleroso e, mais raramente, o líquen plano. Essa lesão também é considerada um precursor do carcinoma escamoso vulvar e apresenta comportamento mais agressivo².

¹Departamento de Tocoginecologia, Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

*Autor correspondente: Email: ritazanine@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar. Fonte de financiamento: não há.

Recebido em: 29/11/2024. Aprovado em: 02/12/2024.

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou nova classificação das neoplasias intraepiteliais vulvares, que visou simplificar e padronizar a nomenclatura, facilitando o diagnóstico e o manejo clínico. Essa classificação baseou-se principalmente em características morfológicas e aspectos moleculares, com ênfase no papel do HPV e nas vias moleculares envolvidas na carcinogênese³.

As lesões foram agrupadas da seguinte forma:

- 1) **LSIL**: associada à infecção produtiva pelo HPV de baixo risco, com grande potencial de regressão, portanto, não considerada verdadeira lesão precursora.
- 2) **HSIL**: associada ao HPV de alto risco oncogênico, caracterizada por atipias celulares que comprometem toda a espessura do epitélio. Apresenta o p16 superexpresso e a coloração p53 padrão *wild-type*. Essa lesão é considerada um verdadeiro precursor do carcinoma escamoso vulvar basalóide.

No que tange às lesões não relacionadas ao HPV, a OMS reconhece as seguintes entidades:

- 1) **dNIV**: geralmente, é associada a alterações no gene TP53 e relacionada a condições dermatológicas crônicas, como o líquen escleroso. Morfológicamente, é caracterizada por atipias celulares na camada basal do epitélio, com preservação da maturação na parte superior. O estudo imuno-histoquímico traduz-se pelo padrão de p53 mutado e p16 negativo. É considerada a lesão precursora do carcinoma escamoso vulvar queratinizante.
- 2) **Lesão intraepitelial vulvar exofítica diferenciada (DEVIL)**: apresenta padrão acantótico/verruciforme, diferenciação anormal dos queratinócitos, ausência de atipia basal significativa e padrão não mutado do p53. Estudos revelaram mutações frequentes nos genes PIK3CA e ARID2, bem como associação com carcinoma espinocelular queratinizante e carcinoma verrucoso.
- 3) **Acantose vulvar com diferenciação alterada (VAAD)**: definida morfológicamente pela presença de acantose acentuada e com arquitetura verrucosa, perda da camada granular e paraceratose em todas as camadas. Na imuno-histoquímica, o p53 exibe o padrão *wild-type* (não mutado). Estudos sugerem que a VAAD seja um precursor do carcinoma verrucoso, com a identificação de mutações nos genes HRAS e NOTCH1.

A ISSVD propôs a nomenclatura maturação vulvar aberrante (VAM) para unificar as características

histológicas observadas nas lesões DEVIL e VAAD, que são frequentemente encontradas adjacentes à dNIV ou a carcinomas escamosos. Essa proposta evitaria a sobreposição de diagnósticos⁴.

Recentemente, foi sugerida por um grupo de autores liderados por Parra-Herran nova categoria de lesão, denominada HPV independente, p53 *wild-type*, neoplasia intraepitelial vulvar acantótica/verruciforme (HPVi(p53wt)vaVIN). Essa lesão não exibe padrões de infecção por HPV nem mutações no gene TP53 e representa nova entidade no espectro das lesões precursoras do carcinoma vulvar. Essa denominação encamparia as variantes morfológicas de DEVIL e VAAD, simplificando a nomenclatura e a inevitável proliferação de termos e diagnósticos⁵.

Estima-se que cerca de um terço dos carcinomas de células escamosas vulvares independentes do HPV não estão associados a uma dNIV concomitante ou precedente. Assim, a caracterização morfológica e molecular dessas lesões é fundamental para a compreensão do espectro de alterações pré-invasoras da vulva e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes⁵.

Cada categoria de NIV apresenta taxa distinta de progressão para carcinoma invasor em dez anos. As principais taxas observadas são: lesões de HSIL (uNIV): 8,0%, NIV HPV-independente, com p53 *wild-type* (não mutado): 27,8% e dNIV: 67,4%⁶.

A seguir, apresentamos o quadro comparativo das lesões de acordo com o estudo imuno-histoquímico e as respectivas características morfológicas (Quadro 1).

TRATAMENTO

A escolha da modalidade terapêutica para as neoplasias intraepiteliais vulvares é um processo complexo e multifatorial. Ela deve ser baseada na localização e no número de lesões, na idade da paciente e, sobretudo, na classificação histopatológica da doença, ou seja, se a lesão é uma forma precursora associada ao HPV ou uma forma HPV-independente^{3,7}.

O objetivo principal do tratamento é evitar a progressão para carcinoma invasor, preservando simultaneamente a arquitetura e a função vulvares. As opções terapêuticas incluem tratamento ablativo, tópico e cirúrgico, sendo o cirúrgico o padrão-ouro no manejo da NIV⁷.

Lembrando que a LSIL é equivalente ao condiloma acuminado. Por não ser considerada lesão precursora do câncer, o tratamento não é necessário, exceto em caso de sintomas^{3,7}.

Quadro 1. Perfis imuno-histoquímicos e morfológicos das neoplasias intraepiteliais vulvares.

Neoplasia intraepitelial vulvar HPV-associada HSIL	Neoplasia intraepitelial vulvar HPV-independente p53 mutado dNIV	Neoplasia intraepitelial HPV-independente p53 <i>wild-type</i> (não mutado) NIV acantótica/verruciforme (vaVIN)
Atipias celulares até a camada superior do epitélio	Atipias confinadas na camada basal do epitélio	Sem atipias celulares Acantose verruciforme padrão crescimento plano VAAD Padrão crescimento exofítico DEVIL
p16 superexpressão	p16 negativo/focal	p16 negativo/focal
p53 <i>wild-type</i>	p53 padrão mutante	p53 <i>wild-type</i>

PRINCIPAIS MODALIDADES TERAPÊUTICAS

- 1) Excisionais
- 2) Ablativas
- 3) Tratamento tópico

A escolha entre essas modalidades deve considerar vários fatores, como as características clínicas e histológicas da lesão, os fatores de risco associados e as preferências da paciente⁷.

Em pacientes portadoras de HSIL, o tratamento excisional é indicado nas seguintes situações:

- 1) Lesões com padrões suspeitos de invasão, como ulcerações ou bordas irregulares.
- 2) Presença de fatores de risco para invasão, como tabagismo, histórico de NIV, imunossupressão, idade superior a 45 anos e presença de líquen escleroso.

A abordagem excisional é preferível, pois permite obter amostra para estudo anatomopatológico, possibilitando a exclusão do componente invasivo, funcionando assim como tratamento e diagnóstico³.

Para as pacientes com lesões sem características de malignidade, a escolha do tratamento depende da extensão da doença e das preferências da paciente.

CENÁRIOS DE MANEJO TERAPÊUTICO

- 1) **Lesão única completamente ressecável:** a opção preferencial é o tratamento excisional.
- 2) **Doença multifocal envolvendo clitóris, uretra, ânus e introito vaginal:** a vaporização a *laser* é a alternativa recomendada, especialmente em mulheres jovens. O imiquimode vem ganhando cada vez mais espaço nesse cenário.
- 3) **Lesão recorrente ou presença de fatores de risco para recorrência (tabagistas severas ou**

imunossuprimidas): o uso do imiquimode é aconselhado para evitar múltiplas excisões.

- 4) **Tratamento de última linha:** o uso do Fluorouracil é reservado para casos em que outras abordagens falharam em razão dos efeitos colaterais a elas associados.
- 5) **Manejo da dNIV:** para pacientes com dNIV, a terapêutica de escolha é a cirúrgica. Essa conduta justifica-se pelo elevado risco de evolução para carcinoma invasor, característica marcante dessa forma de neoplasia intraepitelial vulvar.

TRATAMENTO EXCISIONAL

Excisão local alargada: indicada para lesões unifocais em pacientes com neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau (HSIL) e dNIV. Sua maior vantagem é a preservação da arquitetura e da função vulvares⁷.

As margens cirúrgicas devem ter de 0,8 a 1,0 cm, pois a ausência de doença nas margens reduz significativamente a recorrência no local da lesão, mas não impede recidivas em outras áreas da vulva⁸.

No caso de margens comprometidas em mulheres com HSIL, é preconizado acompanhamento rigoroso, mas sem reabordagem cirúrgica imediata. No cenário de positividade de margem e laudo de exame histopatológico compatível com dNIV com p53 mutado, é indicada nova excisão, tendo em vista o maior risco de recidiva e progressão para doença invasora⁸.

A profundidade da ressecção deve incluir a epiderme e a derme papilar subjacente para garantir mais segurança quanto à ausência de doença invasora³.

A técnica de excisão pode ser aplicada usando-se microagulha ou bisturi de lâmina⁷.

TRATAMENTO ABLATIVO

O tratamento ablativo é realizado principalmente com *laser*, indicado em caso de lesões que não apresentam

doença invasora. Esta deve ser excluída previamente, por meio de biópsias⁹.

Importante levar em conta a topografia da lesão quanto às áreas pilosas e glabras, sendo necessário atingir cerca de 3 mm de profundidade na área pilosa e 1 mm na não pilosa. Isso é facilitado com o uso do colposcópico, evitando destruição excessiva, o que poderia causar cicatriz hipertrófica⁹.

TRATAMENTO TÓPICO

A terapia tópica é preferível principalmente em mulheres jovens, pois preserva a anatomia vulvar. É imprescindível fazer biópsia para excluir a presença de doença invasora⁷.

Imiquimode:

O imiquimode é um modificador da resposta imune, que estimula a produção de citocinas e a imunidade celular. Está indicado no tratamento de HSIL associada ao HPV, especialmente em mulheres jovens com doença multifocal e extensa¹⁰.

A posologia recomendada é aplicar o creme no local da lesão três vezes por semana, durante 16 a 20 semanas. Poderão ocorrer reações inflamatórias leves a severas, que indicam espaçamento das aplicações¹⁰.

Em 2022, Trutsnovski propôs um esquema alternativo para o uso do medicamento, levando em conta seus efeitos adversos¹⁰:

- 1) uma vez por semana, durante duas semanas;
- 2) duas vezes por semana, durante duas semanas;
- 3) três vezes por semana, até se completarem 16 semanas.

TERAPIAS COMBINADAS

As terapias combinadas estão em fase de estudo, especialmente a excisão e a vaporização a *laser*.

A principal indicação são as lesões extensas e multifocais, que requerem múltiplas abordagens, em razão do seu pleomorfismo⁷.

TRATAMENTO NA GESTANTE

O manejo da NIV durante a gestação requer cuidados especiais. As lesões devem ser biopsiadas para excluir doença invasora¹¹.

As opções de tratamento são: excisão ou ablação das lesões ou conduta expectante, especialmente se o diagnóstico for feito no terceiro trimestre da gestação, pois há possibilidade

de regressão nessa fase, sobretudo em mulheres com menos de 30 anos e lesões pigmentadas multifocais¹¹.

A terapêutica clínica não é recomendada, e o uso de imiquimode é considerado apenas se os benefícios superarem os riscos ao feto, pois é classificado como droga de classe C pela *Food and Drug Administration* (FDA)¹¹.

O Fluorouracil está contraindicado durante a gestação, pois é uma droga de classe D¹¹.

SEGUIMENTO

Independentemente do tratamento realizado, a recidiva ocorre em 30 a 50% dos casos, dos quais 4 a 8% podem evoluir para doença invasora¹².

Recomenda-se avaliação contínua por meio de observação minuciosa de todo o trato genital inferior. O acompanhamento deve ser feito semestralmente, no primeiro ano pós-tratamento, e anualmente, nos anos subsequentes^{8,12}.

REFERÊNCIAS

1. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2019;76(1):128-38. <https://doi.org/10.1111/his.13989>
2. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;127(2):264-8.
3. Preti M, Joura E, Vieira-Batista P, Van Beurden M, Bevilacqua F, Bleeker MCG, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2022;26(3):229-44. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000683>
4. Heller DS, Day T, Allbritton JI, Scurry J, Radici G, Welch K, et al. Diagnostic criteria for differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(1):57-70. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000572>
5. Parra-Herran C, Nucci MR, Singh N, Rakislova N, Howitt BE, Hoang L, et al. HPV independent, p53-wild-type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomenclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursors lesions of the vulva. *Mod Pathol*. 2022;35(10):1317-26. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01079-7>
6. Thuijs NB, van Beurden M, Duin S, Heideman DAM, Berkhof J, Steenbergen RDM, et al. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia: comprehensive characterization and long-term vulvar carcinoma risk. *Histopathology*. 2024;84(2):301-14. <https://doi.org/10.1111/his.15050>
7. Green N, Adedipe T, Dmytryshyn J, Preti M, Selk A. Management of vulvar cancer precursors: a survey of the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(4):387-91. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000559>
8. Voss FO, van Beurden M, Veelders KJ, Bruggink AH, Steenbergen RDM, Berkhof J, et al. Incidence and risk factors for recurrence and progression of HPV-independent vulvar intraepithelial neoplasia. *J Low Gen Tract Dis*. 2024;28(2):153-9. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000794>

9. Penna C, Fallani MG, Fambrini M, Zipoli E, Marchionni M. CO2 laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia. Excisional, destructive and combined techniques. *J Reprod Med*. 2002;47(11):913-8.
10. Trutnovsky G, Reich O, Joura EA, Holter M, Ciriso-König A, Widschwendter A. Topical imiquimode versus sugery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399(10337):1790-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00469-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00469-X)
11. Ogunleye D, Lewin SN, Huettner P, Herzog TJ. Recurrent vulvar carcinoma in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2004;95(2):400-1. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.07.018>
12. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2018;148(1):126-31. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.10.029>