

Neoplasia Intraepitelial Vulvar

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 10 de dezembro de 2012

Participantes: Neves NA, Aguiar IM, Cezarino PIA, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *Carcinoma in Situ OR Vulvar Neoplasms OR Surgical Procedures, Operative OR Adjuvants, Immunologic OR Photosensitizing Agents OR Laser Therapy OR Photochemotherapy*. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica por especialistas em ginecologia, sendo utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo independente especializado em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Recomendação da melhor evidência científica para diagnóstico e tratamento da neoplasia intraepitelial vulvar.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), termo usado para designar alterações epiteliais escamosas da vulva, caracteriza-se por displasia com vários graus de atipia entre o epitélio se originando desde a lâmina basal, a qual permanece intacta, de maneira que não é uma doença invasiva. Distúrbios da maturação, pleomorfismo, mitoses anormais, hiper celularidade e anormalidades nucleares, como alteração da polarização, hiper cromasia, desorganização da cromatina e irregularidade da membrana nuclear, são observados. Apesar de existirem controvérsias acerca do potencial evolutivo para lesões invasoras, é considerada precursora do carcinoma vulvar, sendo relatada invasão em torno de 9% para pacientes portadoras de NIV 3 não tratadas e 3,3% para aquelas submetidas a tratamento^{1(A)}^{2-4(C)}. A NIV pode ainda regredir espontaneamente (1,2% dos casos) ou mesmo após remoção cirúrgica incompleta e pode persistir ou, quando não tratada, progredir para o câncer invasivo^{1(A)}. A incidência da NIV vem crescendo progressivamente nos últimos vinte anos, principalmente em mulheres jovens, onde observamos a associação positiva com tabagismo e infecção por papilomavírus humano (HPV), o que torna importante a avaliação de fatores epidemiológicos, como idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais e imunossupressão^{5-7(C)}^{8(D)}.

A NIV é uma denominação que foi introduzida inicialmente pela *International Society for Study of Vulvo-Vaginal Diseases* (ISSVD) e reconhecida posteriormente pela *International Society of Gynaecological Pathology* (ISGYP) e Organização Mundial da Saúde. É uma entidade patológica a que correspondem as NIV de tipo usual (verrucoso, basaloide e misto) e as NIV de tipo diferenciado^{9(D)}. Inicialmente, a NIV era categorizada em NIV 1, 2 e 3, de acordo com o grau de anormalidade existente. Reconhecendo que as lesões por NIV 1 geralmente correspondiam a reações inflamatórias do epitélio vulvar desencadeadas por estímulos diversos e a ausência de evidências concludentes que caracterizariam essa lesão como precursora de carcinoma e da raridade da NIV 2, a ISSVD atualizou a classificação da NIV, recomendando o uso dessa terminologia apenas para as lesões histológicas de alto grau (NIV 2 e NIV 3)^{10,11(D)}.

A importância em se conhecer a história natural da NIV está em prevenir o câncer de vulva e de se evitarem cirurgias radicais para o seu tratamento.

1. COMO É REALIZADO O DIAGNÓSTICO DA NIV?

As NIV do tipo usual e diferenciado diferem na epidemiologia, clínica, histopatologia e potencial de malignidade. As NIV do tipo usual, tipicamente, acometem mulheres jovens, estando mais frequentemente relacionadas à infecção pelo HPV. Aproximadamente 90% dos casos de NIV apresentam positividade para o HPV¹²(D). Em cerca de 60% dos casos, a doença é multifocal e/ou multicêntrica. Histologicamente, na NIV usual tipo verrucoso, observa-se substituição total ou quase total do epitélio escamoso original da vulva por células de maturação e diferenciação irregular, acompanhadas de coilocitose e pleomorfismo celular. A NIV do tipo diferenciado ou simplex, por outro lado, ocorre em mulheres mais idosas, acima dos 65 anos, podendo ser observada em áreas de líquen escleroso, líquen simples crônico ou hiperplasia de células escamosas. Apresenta alto potencial oncogênico e é precursora do carcinoma espinocelular da vulva não relacionado ao HPV. A característica histológica mais relevante das lesões do tipo diferenciado é o agrupamento de células neoplásicas em focos de localização intraepitelial. Tende ser unifocal e a se localizar na proximidade de um carcinoma escamoso invasivo bem diferenciado.

A anamnese e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico. Dentre as mulheres sintomáticas, o prurido vulvar perfaz a queixa mais frequente, sendo observado em cerca de

60% dos casos e, muitas vezes, com duração superior a dois anos¹³(C). Outros sintomas frequentemente relatados são disúria, ardor vulvar, vulvodínia e dispareunia superficial. Cerca de 10% das pacientes são assintomáticas, o que implica, por rotina, na inspeção da vulva de todas as pacientes. As lesões são sempre identificadas ao exame clínico atento da vulva. O exame ginecológico deve incluir inspeção e palpação da vulva e região inguinal, em busca de massas palpáveis, úlceras ou alterações de coloração. A maioria das lesões, 75% a 85%, se localiza em áreas sem pêlos; em 30% dos casos são multifocais e estão associadas a neoplasia intraepitelial perianal em 40% dos casos¹⁴(C). O aspecto macroscópico das lesões pode ser muito variado, podendo-se encontrar lesões hiperqueratóticas, ulceradas ou pigmentadas, não havendo sinal clínico patognomônico. A vulvoscopia pode identificar lesões subclínicas não observadas ao exame físico, definindo a extensão da doença e guiando a biópsia, entretanto não existem sinais vulvoscópicos específicos de NIV. As biópsias confirmarão o diagnóstico, devendo ser realizadas em todas as áreas suspeitas.

Recomendação

O exame clínico é parte fundamental na identificação da lesão vulvar, sendo o diagnóstico histológico realizado por meio de biópsia.

2. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELO TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS NIV? A VULVECTOMIA É SUPERIOR À EXCIÇÃO LOCAL?

Apesar do potencial evolutivo para lesões invasoras ser controverso, as NIV são consideradas precursoras do carcinoma vulvar¹(A)^{15,16}(D). Para tanto, além de se buscar o alívio sinto-

mático, o tratamento da NIV almeja evitar a progressão para o carcinoma invasivo¹⁷(D). Considerando-se as controvérsias em relação à evolução e ao acometimento de mulheres mais jovens, o tratamento das NIV passou a ser mais bem avaliado, com o objetivo de preservar a anatomia e a atividade sexual, uma vez que as técnicas cirúrgicas (vulvectomia e excisão) levam a mutilação, com morbidade significativa, estenose do introito vaginal, dispareunia, sensação de secura vaginal, falta de elasticidade e, sobretudo, alteração da autoimagem corporal. Atualmente, o tratamento baseia-se em dois grandes grupos: a retirada cirúrgica da lesão ou a sua destruição por métodos físicos ou químicos, sendo a primeira abordagem reservada para pacientes mais idosas com presença de lesões múltiplas ou sem garantia de seguimento adequado. Os tratamentos excisionais das lesões apresentam vantagens diagnósticas sobre a sua destruição, uma vez que carcinomas invasivos não raramente são identificados após realização de vulvectomia ou excisão local¹⁸(C).

Em revisão sistemática, analisando-se o tratamento cirúrgico de mulheres portadoras de NIV 3, observou-se que a porcentagem de recorrência foi baixa, entretanto, não ausente após realização de cirurgia com margens livres, sendo as recorrências igualmente frequentes tanto para a excisão local como para a vulvectomia (19% *versus* 22%, respectivamente, não demonstrando diferença estatística)¹(A).

Recomendação

O tratamento das NIV deve ser individualizado e conservador, quando possível, com o objetivo de aliviar os sintomas, prevenir o câncer e evitar mutilação vulvar. O tratamento cirúrgico das lesões (vulvectomia, excisão local) demonstra

vantagem em termos diagnósticos sobre os métodos destrutivos locais, uma vez que permite o estudo histopatológico da lesão. O emprego de uma ou outra técnica não demonstra diferença significativa em termos de recorrência, desde que apresentem margens livres à histopatologia. Recomenda-se excisão local para os casos que apresentam risco significativo para invasão (considerando, para tanto, idade e características da lesão).

3. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELO USO DE IMUNOMODULADORES NO TRATAMENTO DAS NIV?

Como apresentado anteriormente, o tratamento cirúrgico demonstra vantagens em termos diagnósticos, uma vez que permite o estudo histopatológico, bem como a remoção de toda a lesão visível. Entretanto, limitações existem quanto à indicação da abordagem cirúrgica, seja ela por fatores estéticos, correlacionados à positividade das margens cirúrgicas ou a não eliminação do HPV^{19,20}(C). Para tanto, abordagens conservadoras têm sido desenvolvidas, como o uso dos imunomoduladores, com o intuito de preservar a anatomia vulvar, particularmente em pacientes jovens, bem como eliminar a presença do vírus HPV.

O imiquimode é um agente imunomodulador, que induz resposta imune inata e adquirida, aumentando a produção local de interleucina, interferons e fator de necrose tumoral. Tem demonstrado eficácia no tratamento de condilomas vulvares causados pelo HPV (sorotipos 6 e 11), bem como nova forma de tratamento clínico conservador do carcinoma basocelular.^{21,22}(A)²³(B)²⁴(C). Seu mecanismo de atuação ainda não está completamente estabelecido, porém duas ações foram reconhecidas,

a imunomoduladora e a pró-apoptótica. É capaz de atuar como imunomodulador, se ligando aos receptores *Toll-like receptors* (TLR's), família de proteínas transmembrânicas que formam uma parte do sistema imunológico inato, expresso por monócitos/macrófagos e células dendríticas²⁵(D). Dessa interação resulta a transcrição e a liberação de múltiplas citocinas pró-inflamatórias locais. Nos seres humanos, existem diferentes tipos de TLR's e cada um parece reconhecer um patógeno específico ou um grupo deles. Sua ação pró-apoptótica consiste na ativação da caspase, via Bcl-2, porém independe de receptores de membrana²⁰(D). O imiquimode parece interagir com um desses receptores, o TLR-7 (encontrado no pulmão, placenta, baço e células imunes, incluindo as células dendríticas da pele e células B), cujo ligante microbiano ainda permanece desconhecido.

Em ensaio clínico randomizado, analisando-se mulheres na faixa etária média dos 40 anos (dos 22 aos 56 anos de idade) e diagnóstico histopatológico de NIV graus 2 e 3, multifocal sem componente de microinvasão, submetidas a tratamento tópico com uso do imiquimode 5% (250 mg/2x por semana, pelo período de 16 semanas), observou-se, após período de 4 semanas do término do tratamento, redução significativa no tamanho da lesão em 81% das pacientes (apresentaram redução superior a 25% do tamanho inicial da lesão) ($p < 0,001$) e completa redução em 35%²⁷ (A). Avaliando-se o estudo histopatológico, observou-se regressão das lesões para um menor grau em 69% das pacientes tratadas com o imiquimode em comparação a 4% entre as que receberam o placebo ($p < 0,001$). Com relação aos eventos adversos, observou-se que esses foram mais frequentemente relatados pelas pacientes tratadas com o imiquimode, principalmente para a queixa de

dor vulvar e prurido ($p < 0,001$), não estando, entretanto, correlacionados com interrupção do tratamento²⁷(A).

Recomendação

O uso tópico de imiquimode 5% creme demonstra eficácia no tratamento da NIV, com eventos adversos locais frequentes, mas de intensidade tolerável^{27,28}(A).

4. DENTRE OS MÉTODOS DESTRUTIVOS FÍSICOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DAS NIV, QUAL APRESENTA OS MELHORES RESULTADOS?

Muita controvérsia persiste relacionada ao tratamento ideal da NIV, sendo a abordagem dessa patologia um verdadeiro desafio ao ginecologista, em virtude das recorrências e sequelas associadas à terapia excisional. Alguns autores sugerem que o tratamento de escolha para NIV 3 deveria ser a vulvectomia superficial total ou parcial, em virtude do potencial multicêntrico da doença. Outros demonstram preferência na utilização de métodos menos agressivos, possibilitando a preservação da anatomia e função vulvar, principalmente em mulheres jovens. A exérese local com margens e a destruição da lesão com laser são mais comumente utilizadas, sendo a última mais vantajosa quando se objetiva o tratamento de pequenas lesões múltiplas em jovens, impossibilitando, entretanto, o estudo anatomopatológico da lesão. Dentre os métodos destrutivos físicos disponíveis no arsenal terapêutico citam-se a eletrocauterização ou eletrocoagulação, criocauterização ou crioterapia, vaporização a laser de dióxido de carbono (laser de CO₂) e a terapia fotodinâmica. Cabe ressaltar que, quanto à utilização dos métodos destrutivos, existe a possibilidade

dos mesmos não atingirem a profundidade tecidual necessária para o tratamento da NIV, crescendo-se taxas de recorrência elevadas.

Atualmente, o emprego da vaporização a laser tem proporcionado os melhores resultados, tanto estéticos como funcionais, aliado ao mínimo dano tecidual. O tratamento usualmente é ambulatorial, associado a escasso sangramento e baixo risco de infecção, entretanto, apresenta como principal fator limitante o alto custo do equipamento. Vários estudos acerca do emprego de vaporização da NIV vulvar com uso de laser de CO₂ têm demonstrado taxas de cura com média de 75%, em apenas uma sessão^{14,29,30}(C). Estudo analisando mulheres portadoras de NIV 2 e 3 (85% das mulheres) submetidas a vaporização a laser de CO₂ observou taxa de cura de 75%, em uma única sessão³¹(C).

A terapia fotodinâmica utiliza-se do efeito terapêutico de reações fotoquímicas, envolvendo o uso da droga fotossensibilizante ácido 5-aminolevulínico (ALA) e irradiação de luz

concentrada com comprimento de onda específico, promovendo destruição de lesões por meio de reações oxidativas que determinam a morte celular³²(D). Apresenta como principais vantagens a preservação da morfologia da vulva, o não comprometimento de tecido normal, possibilitado pela seletividade da fotossensibilização, gerando menos dor e menor tempo de cicatrização, bem como ser método adequado para aplicação em lesões múltiplas. Entretanto, além de exigir treinamento especial do médico assistente, demonstra pobres resultados em lesões hiperpigmentadas e hiperqueratóticas³³⁻³⁵(C).

Recomendação

A vaporização a laser tem proporcionado os melhores resultados tanto estéticos como funcionais, aliado ao mínimo dano tecidual. Pode ser utilizado tanto na terapia excisional como na destrutiva e possibilita a programação da profundidade do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51.
2. van Beurden M, van Der Vange N, ten Kate FJ, de Craen AJ, Schilthuis MS, Lammes FB. Restricted surgical management of vulvar intraepithelial neoplasia 3: Focus on exclusion of invasion and on relief of symptoms. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:73-77.
3. Jones RW, Rowan DM. 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;84:741-5.
4. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1319-26.
5. Hørding U, Junge J, Poulsen H, Lundvall F. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276-9.
6. Küppers V, Stiller M, Somville T, Bender HG. Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality and grade of disease. *J Reprod Med* 1997;42:140-4.
7. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 2006;30:1513-8.
8. Edwards CL, Tortolero-Luna G, Linares AC, Malpica A, Baker VV, Cook E, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23:295-324.
9. Moutinho JAF. Neoplasia intraepitelial vulvar: um problema atual. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30:420-6.
10. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.
11. Bergeron C. New histological terminology of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:74-8.
12. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:131-56.
13. Barbero M, Micheletti L, Preti M, Cavanna L, Boselli F, Garuti G, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. A clinicopathologic study of 60 cases. *J Reprod Med* 1990;35:1023-8.
14. Rodolakis A, Diakomanolis E, Vlachos G, Iconomou T, Protopappas A, Stefanidis C, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)-diagnostic and therapeutic challenges. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:317-22.

15. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995;56:8-21.
16. Champion MJ, Hacker NF. Vulvar intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:205-12.
17. Jones RW. Vulvar intraepithelial neoplasia: current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:393-402.
18. Polterauer S, Catharina Dressler A, Grimm C, Seebacher V, Tempfer C, Reinthaller A, et al. Accuracy of preoperative vulva biopsy and the outcome of surgery in vulvar intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:559-62.
19. Wolcott HD, Gallup DG. Wide local excision in the treatment of vulvar carcinoma in situ: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:695-8.
20. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC Jr, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998;92:962-6.
21. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
22. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifemberger J, Ferrándiz C, Garcia Diez A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;152:939-47.
23. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *Australas J Dermatol* 1998;39 Suppl 1:S14-6.
24. Choontanom R, Thanos S, Busse H, Stupp T. Treatment of basal cell carcinoma of the eyelids with 5% topical imiquimod: a 3-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1217-20.
25. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002;3:196-200.
26. Schön MP, Schön M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis* 2004;9:291-8.
27. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;358:1465-73.
28. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol* 2007;107:219-22.
29. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar

- intraepithelial neoplasia (VIN): CO₂ laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006;100:271-5.
30. 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;47:913-8.
31. Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO₂ laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999;75:277-81.
32. Tromberg BJ, Orenstein A, Kimel S, Barker SJ, Hyatt J, Nelson JS, et al. In vivo tumor oxygen tension measurements for the evaluation of the efficiency of photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1990;52:375-85.
33. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 2002;30:273-9.
34. Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, Simeon R, Haller U, Wyss P. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol* 2001;80:62-6.
35. Olejek A, Kozak-Darmas I, Biniszkievicz T, Kellas-Slecicka S, Sieroń A. [Photodynamic therapy in vulvar intraepithelial neoplasia]. *Ginekol Pol* 2008;79:276-80.