

Neoplasia Intra-epitelial Vulvar: Análise Clinicopatológica

Clinicopathologic Analysis of Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Review of 46 Cases

Luiz Antonio Verdiani, Cássia Raquel Teatin Juliato,
Sophie F. Mauricette Derchain, Júlio Eduardo Ferro

RESUMO

Objetivo: investigar alguns aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos dos vários graus de neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV) e sua relação com o papilomavírus humano (HPV).

Métodos: foram analisados os prontuários de 46 mulheres atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas de janeiro de 1986 a dezembro de 1997. Para análise estatística foram utilizados os testes do χ^2 , com correção de Yates quando necessário, e exato de Fisher. Em relação à gravidade da lesão vulvar, seis mulheres apresentavam NIV 1, seis NIV 2 e 34 NIV 3.

Resultados: A idade, estado menstrual e idade da atividade sexual não estiveram relacionados com a gravidade da NIV, porém, as mulheres com mais de um parceiro sexual mostraram uma tendência maior a apresentar NIV 3 ($p=0,090$). O tabagismo esteve significativamente associado à gravidade da lesão vulvar ($p=0,031$). O HPV foi mais freqüente nas mulheres com idade inferior a 35 anos ($p=0,005$) e naquelas com múltiplas lesões ($p=0,089$). Embora o número não tenha mostrado relação com a gravidade da NIV ($p=0,703$), lesões maiores que 2 cm estiveram significativamente associadas com NIV 3 ($p=0,009$). O tratamento mais utilizado para NIV 3 foi cirúrgico, com exérese ou vulvectomia simples. Entre as oito mulheres que apresentaram recidiva, apenas uma era portadora de NIV 2.

Conclusões: Entre as mulheres com NIV, as fumantes e com mais de um parceiro sexual apresentaram lesões mais graves. A presença de HPV foi maior nas pacientes jovens com múltiplas lesões. Mulheres com NIV 3 apresentaram lesões maiores que 2 cm e uma alta taxa de recidiva, independentemente do tratamento utilizado.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasia intra-epitelial vulvar. Tabagismo.

Introdução

A neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV) é um termo usado para designar alterações no epitélio escamoso da vulva com distúrbio da maturação, formas celulares atípicas, mitoses e anormalidades nucleares como perda da polarização, desorganização da cromatina e irregularidade da membrana nuclear. Essas alterações podem ser classificadas em três graus, sendo denominadas NIV 1 quando atingem até um terço da extensão epitelial, NIV 2 quando afetam entre um e dois terços e NIV 3, também chamado de carcinoma *in situ*, quando envolvem mais de dois terços, chegando a acometer todo o epitélio^{1,13}.

Apesar do potencial evolutivo para lesões invasoras ser controverso, são consideradas precursoras do carcinoma vulvar^{1,8,11,12,13,19}. São lesões raras, cuja incidência vem aumentando nos últimos vinte anos, principalmente em mulheres jovens. Nessas mulheres observa-se uma associação entre a NIV, o tabagismo e a infecção por papilomavírus humano (HPV), o que torna importante a avaliação de fatores epidemiológicos como idade ao início da atividade sexual e número de parceiros sexuais^{1,2,8,11,12,13,19,22}.

Dada as controvérsias em relação à evolução e ao acometimento de mulheres mais jovens, o tratamento das NIV passou a ser melhor avaliado, com o objetivo de preservar a anatomia e a atividade sexual. Atualmente o tratamento baseia-se em dois grandes grupos: a retirada cirúrgica da lesão ou sua destruição por métodos físicos ou químicos. Os que se fundamentam na exérese das lesões apresentam como grande vantagem a possibilidade de avaliação histológica dos tecidos, às custas de deformidades maiores como biópsia excisional, vulvectomia simples e total. A outra modalidade terapêutica consiste na destruição das lesões com métodos físicos como laser, eletro ou criocauterização, ou químicos como 5-fluorouracil, podofilina ou ácido tricloroacético. A desvantagem da destruição da lesão é a ausência de avaliação histológica, porém, com melhor preservação da anatomia vulvar. A escolha do método de tratamento depende não somente da idade da paciente, mas de outros fatores como a extensão da doença, a gravidade das atípias e a possibilidade de invasão focal^{1,6,12,13,17,18,22}.

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos

dos vários graus de NIV e sua relação com alterações clínicas ou histológicas compatíveis com a presença de HPV nas lesões.

Pacientes e Métodos

Este é um estudo clínico-descritivo-retrospectivo, realizado por meio da avaliação dos prontuários de 46 mulheres com NIV atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), de janeiro de 1986 a dezembro de 1997. Foram incluídas neste estudo as mulheres com prontuário completo, sem tratamento anterior da NIV e cujo exame anatomopatológico tenha sido realizado ou revisto pelo Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM)/UNICAMP. Foram excluídas as mulheres com carcinoma microinvasivo ou invasor da vulva. Foram avaliadas quanto à idade, cor, tabagismo, estado menstrual, idade quando do início da atividade sexual, número de parceiros, extensão da lesão e presença de alterações sugestivas de infecção por HPV no exame anatomopatológico em relação à gravidade da lesão vulvar. Para efeito de análise estatística, as pacientes com NIV 1 (n=6) e 2 (n=6) foram agrupadas e comparadas em conjunto (n=12) com aquelas com NIV 3 (n=34). Também foram avaliados o tipo de tratamento e a taxa de recidiva nessas mulheres. Os dados foram coletados numa ficha pré-codificada, especialmente desenhada para este estudo, e inseridos em banco de dados em programa de computador Epi-info 6.02. Para análise estatística foram utilizados os testes do χ^2 , com correção de Yates quando necessário, Exato de Fisher e t de Student, com limite de confiança de 95%.

Resultados

Em relação à gravidade da lesão vulvar, seis mulheres apresentavam NIV 1, seis NIV 2 e 34 NIV 3. Apesar do número de mulheres não-brancas ser muito pequeno, apenas cinco casos, as mulheres brancas apresentaram proporcionalmente mais NIV 3 (78%), embora essa diferença não fosse estatisticamente significativa. A idade, estado menstrual e idade quando do início da atividade sexual não estiveram relacionados com a gravidade da lesão intra-epitelial, embora as mulheres com início da atividade sexual em idade inferior a 17

anos apresentassem mais NIV 3. As pacientes com mais de um parceiro sexual mostraram uma tendência maior a apresentar NIV 3 quando comparadas às mulheres com apenas um parceiro ($p=0,090$). O tabagismo esteve significativamente associado à gravidade da lesão vulvar: 93% das mulheres fumantes apresentaram NIV 3, ao passo que apenas 59% das não-fumantes tinham essa graduação ($p=0,031$). Embora o número de lesões não tenha relação com a gravidade da neoplasia intra-epitelial, lesões maiores que 2 cm estiveram significativamente associadas à NIV 3 ($p=0,009$). Finalmente, 25 pacientes apresentavam alterações clínicas ou histológicas sugestivas de infecção por HPV, sem associação com a gravidade da lesão vulvar (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das pacientes segundo algumas variáveis epidemiológicas e a gravidade da lesão vulvar.

Variável	NIV 1 ou 2 (n=12)	NIV 3 (n=34)	p
Cor			
Branca	9	32	0,103
Não branca	3	2	
Idade			
≤ 35 anos	4	15	0,735
> 35 anos	8	19	
Estado menstrual			
Menacme	4	18	0,242
Menopausa	8	16	
Início da atividade sexual			
≤ 17 anos	4	18	0,242
> 17 anos	8	16	
Número de parceiros			
≤ um	10	18	0,090
> um	2	16	
Tabagismo*			
Sim	1	14	0,031
Não	11	16	
HPV			
Ausente	5	16	0,747
Presente	7	18	
Tamanho			
<2cm	12	20	0,009
≥2cm	0	14	
Número de lesões			
Única	4	8	0,703
Múltipla	8	26	

* Em quatro pacientes ignorava-se se fumavam ou não.

Essas alterações foram mais freqüentes nas mulheres com idade inferior a 35 anos ($p=0,005$) e naquelas com lesões múltiplas ($p=0,089$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das mulheres com NIV segundo a presença de HPV em relação à idade e número de lesões.

Variáveis	HPV		p
	Presente	Ausente	
Idade			
≤ 35 anos	15	4	0,005
≥35 anos	10	17	
Média ± DP	38,2 ±17,5	54,3±16,8	0,0029
Lesões			
Única	4	8	0,089
Múltiplas	21	13	
Total	25	21	

O tratamento mais utilizado para NIV 3 foi o cirúrgico, sendo realizada exérese da lesão com margens em 16 casos e vulvectomia simples em 13. Entre as 12 pacientes com NIV 1 ou 2, apenas uma paciente com NIV 2, de 67 anos, foi submetida à vulvectomia. Entre os tratamentos químicos, três pacientes com NIV 1 ou 2 foram submetidas a aplicações tópicas de 5-fluorouracil e em três pacientes com NIV 3 foram utilizadas aplicações tópicas de ácido tricloroacético, com uma recidiva. Entre as oito mulheres que apresentaram recidiva, apenas uma era portadora de NIV 2 (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das pacientes segundo a gravidade da lesão vulvar, o tipo de tratamento e a recidiva.

Tratamento	NIV 1 ou 2* Recidiva/total	NIV 3** Recidiva/total
Vulvectomia simples	0/1	2/13
Exérese	1/6	4/16
Tratamento químico	0/3	1/3
Total	1/10	7/32

* Duas pacientes não foram tratadas.

** Duas pacientes não voltaram para tratamento após a biópsia.

Discussão

A incidência de NIV tem apresentado um aumento constante, mais marcante nas duas últimas décadas. Esse aumento não se reflete na mesma proporção nos diagnósticos de carcinoma da vulva que, apesar de ter aumentado sua incidência de 3 para 8% das neoplasias femininas, continua raro. Entretanto, o câncer da vulva está sendo diagnosticado em mulheres mais jovens, o que pode ser reflexo do aumento da incidência de

NIV observado nos últimos 20 anos entre mulheres jovens^{9,10}.

Essa idéia é reforçada por estudos que demonstram uma correlação genética entre a VIN e o carcinoma da vulva, independentemente da presença do HPV, já que esse pode ser detectado em grande parte das NIV, mas apenas em uma pequena parcela dos carcinomas da vulva^{5,14}. Porém, muitos consideram o HPV como importante fator etiológico na evolução das NIV para doença invasora, especialmente o tipo 16^{7,15,16,20}.

Assim, como ocorre na maior parte dos relatos publicados na literatura, entre as mulheres com NIV estudadas, quase três quartos apresentavam NIV 3^{1,2,8,12,13}. A maioria das mulheres com NIV 3 eram brancas. A NIV acomete preferencialmente pacientes jovens. Entretanto, apesar de ocorrer numa faixa etária mais precoce que o carcinoma invasor^{8,12,13}, a idade e o estado menstrual não estavam relacionados com a gravidade da lesão intra-epitelial vulvar. Das 34 mulheres com NIV 3, 15 tinham idade inferior a 35 anos.

Existe uma clara associação entre câncer e tabagismo. Recentemente, o hábito de fumar tem sido relacionado com carcinoma do colo uterino²¹. Em relação à vulva os dados são pobres e conflitantes, embora sugiram que o hábito de fumar possa ser um importante cofator envolvido na etiologia de tumores vulvares, principalmente aqueles relacionados ao HPV e em mulheres jovens^{4,7,10,13,19}. Entre as mulheres aqui estudadas, 35,7% fumavam e o tabagismo esteve significativamente associado com a gravidade da lesão. O número de casos é insuficiente para demonstrar uma ação causal, porém, parece confirmar um potencial oncogênico do fumo sobre os tecidos epiteliais do trato genital inferior.

A maioria das lesões era múltipla, mostrando uma origem multicêntrica da doença. É provável que uma parte dos casos de NIV esteja associado com o HPV, principalmente em mulheres jovens^{1,4,7,8,11,12,16,17,19,20}. A prevalência do vírus varia conforme a técnica utilizada para detecção, a idade e a gravidade da lesão: de forma geral as lesões histológicas HPV induzidas são descritas em 50% das mulheres com NIV. Nos trabalhos baseados em alterações histológicas, a taxa de detecção do HPV é aproximadamente de 50%. Porém, quando estudado numa população apenas de mulheres jovens, o HPV foi encontrado em até 78% dos casos³ e em lesões multicêntricas em até 96% dos NIV 3²⁰. Nas mulheres avaliadas neste estudo, as alterações histológicas sugestivas de HPV estiveram presentes em 54% das pacientes.

A gravidade da lesão vulvar estava associada com a multiplicidade de parceiros, porém, não estava estatisticamente associada ao início precoce da atividade sexual e à presença do HPV. Por outro lado, mulheres com HPV associado à NIV apresentavam idade significativamente menor. O aumento da incidência de NIV em mulheres jovens, que tem sido observado nas duas últimas décadas, pode estar associado tanto a uma maior detecção de NIV 1 e 2 quanto a um possível aumento da prevalência de HPV em mulheres sexualmente ativas^{1,4,5,7,8,12,13,19}.

Há muita controvérsia relacionada ao tratamento ideal para NIV. Alguns sugerem que o tratamento de escolha para NIV 3 deveria ser a vulvectomia superficial total ou parcial, em virtude do potencial multicêntrico da patologia³, especialmente se for diagnosticada na menopausa, quando apresenta até 30% de possibilidade de evolução para carcinoma¹⁵. Porém, outros autores demonstram uma preferência em utilizar métodos menos agressivos, preservando a anatomia e a função vulvar, principalmente em mulheres jovens. A exérese local com margens e a destruição da lesão com laser são mais comumente utilizados^{1,4,13,22}. De qualquer modo, a recorrência parece estar relacionada com outros fatores, tais como: idade, gravidade da lesão vulvar, multicentricidade e tabagismo¹³.

Entre as mulheres avaliadas neste estudo, a vulvectomia simples foi utilizada em 14 casos. Dessas, 13 eram mulheres mais idosas, apresentando NIV 3. Em apenas 6 casos foram utilizados métodos químicos. A principal desvantagem dos métodos químicos é que não é possível uma análise histológica da lesão e a detecção de invasão inicial. Além disso, o tratamento causa desconforto local importante, exige um seguimento rigoroso e consultas médicas freqüentes. Observa-se, entretanto, melhor conservação vulvar e menor interferência na atividade sexual subsequente. Esse é um aspecto importante a ser considerado em mulheres jovens.

Quanto à recidiva, oito das 46 mulheres estudadas apresentaram uma nova lesão vulvar após o tratamento. Sete dessas oito recidivas ocorreram em pacientes com NIV 3.

Concluimos que, entre as mulheres com NIV, as fumantes e com mais de um parceiro sexual apresentaram lesões mais graves. A presença de HPV foi maior nas pacientes jovens com lesões múltiplas. Mulheres com NIV 3 apresentaram lesões maiores que 2 cm e uma alta taxa de recidiva, independente do tratamento utilizado.

SUMMARY

The purpose of the present study was to evaluate some epidemiological, clinical and pathological characteristics of the different grades of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), and its relation with the presence of human papillomavirus (HPV). The charts of 46 women with VIN, examined from 1986 through 1997, were reviewed. For statistical analysis the χ^2 with Yates correction when appropriate, and Fisher's exact tests were used. Regarding the grade of VIN, six women presented VIN 1, six others had VIN 2 and the remaining 34 presented VIN 3. All women presented similar characteristics such as age, menstrual status and age at first sexual intercourse. Women with more than one lifetime sexual partner had a tendency to show more VIN 3 ($p = 0.090$). Cigarette smoking was significantly associated with the severity of the vulvar lesion ($p = 0.031$). HPV was significantly more frequent in women younger than 35 years of age ($p = 0.005$) and in women with multiple lesions ($p = 0.089$). Although the number of lesions were not related to the severity of VIN ($p = 0.703$), lesions with extensions greater than 2 cm were significantly associated with VIN 3 ($p = 0.009$). The treatment of choice for VIN 3 was surgery, including local resection and simple vulvectomy. Eight women relapsed, and only one had VIN 2. We concluded that among women with VIN, cigarette smoking and more than one lifetime sexual partner were associated with high-grade lesions. HPV was more frequent among patients younger than 35 years of age presenting multiple lesions. Women with VIN 3 presented lesions bigger than 2 cm and a high relapse rate, despite the type of treatment applied.

KEY WORDS: Vulvar intraepithelial neoplasia. VIN. HPV. Smoking.

Referências

1. 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; **35:1023-28**.
2. Benedet JL, Wilson PS, Matisic J. Epidermal thickness and skin appendage involvement in vulvar intraepithelial neoplasia. **J Reprod Med** 1991; **36:608-12**.
3. Caglar H, Delgado, G, Hreshchyshyn MM. Partial and total skinning vulvectomy in treatment of carcinoma in situ of the vulva. **Obstet Gynecol** 1986; **68:504-7**.
4. Edwards CL, Tortolero-Luna G, Linares AC, Malpica A, Baker VV, Cook E, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. **Obst Gynecol Clin North Am** 1996; **23:295-324**.
5. Gao X, Chen HD, Wu X. Presence of human papillomavirus DNA and expression of L-fucose moiety in some vulvar intraepithelial lesions and vulvar squamous cell carcinoma. **Dermatol Surg** 1997; **23:1025-8**.
6. Herod JJO, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia with superficially invasive carcinoma of the vulva. **Br J Obstet Gynaecol** 1996; **103:453-6**.
7. Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. **Obstet Gynecol** 1997; **90:748-54**.
8. Italian Study Group on Vulvar Disease. Clinicopathologic analysis of 370 cases of vulvar intraepithelial neoplasia. **J Reprod Med** 1996; **41:665-70**.
9. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence and survival rate in Norway. **Obstet Gynecol** 1998; **91:969-72**.
10. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. **Obstet Gynecol** 1997; **90:448-52**.
11. Junge J, Poulsen H, Horn T, Hording U, Lundvall F. Human papillomavirus (HPV) in vulvar dysplasia and carcinoma in situ. **APMIS** 1995; **103:501-10**.
12. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. **Gynecol Oncol** 1995; **56:8-21**.
13. Kuppers 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**.
14. Lin MC, Mutter GL, Trivijisilp P, Boynton KA, Sun D, Crum CP. Patterns of allelic loss (LOH) in vulvar squamous carcinomas and adjacent noninvasive epithelia. **Am J Pathol** 1998; **152:1313-8**.
15. Paniel BJ, Haddad B, Berville-Levy S. Vulvar dysplasia. **Rev Prat** 1997; **47:1679-83**.
16. Sarmiento JM, Wolff BG, Burgart LJ, Frizelle FA, Ilstrup DM. Perianal Bowen's disease: associated tumors, human papillomavirus, surgery and others controversies. **Dis Colon Rectum** 1997; **40:912-8**.
17. Shafi MI, Luesley DM, Byrne P, Samra JS, Redman CW, Jordan JÁ, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia- management and outcome. **Br J Obstet Gynaecol** 1989; **96: 1339-44**.
18. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. **Obstet Gynecol Survey** 1985; **40:190-220**.
19. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton L, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. **Obstet Gynecol** 1996; **87:59-64**.
20. van Beurden M, ten Kate FW, Tjong-A-Hung SP, de

Craen AJ, van der Vange N, Lammes FB, et al. Human papillomavirus DNA in multicentric vulvar intraepithelial neoplasia. **Int J Gynecol Pathol** 1998; 17:12-6.

20. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer-current sta-

tus; a review. **Am J Epidemiol** 1990; 131:945-57.

21. Wright VC, Davies E. Laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: principles and results. **Am J Obstet Gynecol** 1987; 156:374-8.

RECADASTRAMENTO

O recadastramento é fundamental para que a
FEBRASGO
conheça os seus sócios.
Se você não fez o seu
procure fazê-lo ainda
hoje e mande para a
FEBRASGO.