

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA

“Neoplasias da vulva: Estudo de série de casos”
“Vulvar Neoplasias: Case Series Study”

Rafaela Maciel Castro Hutt¹

Jéssica Fernandes de Lima¹

Sévlla Lorena Melo Lima¹

Dr^a. Sandra de Andrade Heraclio ²

Dr. Alex Sandro Rolland de Souza²

1 Estudante de graduação (Medicina) da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil.

2 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil.

Fonte de Fomento: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – FAPE/IMIP

Correspondência: Sandra de Andrade Heráclio

Endereço: Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista 50.070-550 Recife. PE

Fones: (81) 2122-4122 E-mail: sandra_heraclio@hotmail.com.

Recife, agosto de 2015

RESUMO

Introdução: O aumento da incidência de neoplasia intraepitelial grau 2/3 e invasiva da vulva constitui crescente problema para saúde da mulher. **Descrição:** Realizou-se um estudo observacional, descritivo, quantitativo, retrospectivo, do tipo série de casos em mulheres com diagnóstico de neoplasia intraepitelial grau 2/3 e invasiva da vulva, em um centro de referência no nordeste do Brasil, durante o período de junho de 2008 a junho de 2015. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da instituição sob o número CAAE 42671414.8.0000.5201. Duzentas e setenta mulheres foram submetidas à biópsia da vulva. Identificou-se neoplasia intraepitelial em 58% (N= 14) e invasiva em 42% (N=10) dos casos. O tratamento de escolha para as neoplasias intraepiteliais foi exérese da lesão com margem de segurança. Apenas 30% das neoplasias invasivas foram consideradas operáveis. Realizou-se tratamento radioterápico combinado com quimioterapia em 60% dos cânceres invasivos. **Discussão:** A neoplasia invasiva da vulva, embora de prevalência baixa, apresenta uma elevada taxa de morbidade e mortalidade.

Palavras Chaves: Doenças da Vulva, Neoplasia Intraepitelial, Carcinoma de Células Escamosas.

ABSTRACT

Introduction: Increased incidence of high-grade vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer is a growing problem for women's health. **Methods:** An observational, descriptive, quantitative, retrospective case series study about women diagnosed with high-grade vulvar intraepithelial neoplasia vulvar câncer was carried out in a reference center in northeastern Brazil from June 2008 to June 2015. It was approved by the Ethics Committee of the institution under the CAAE 42671414.8.0000.5201 number. Two hundred and seventy women underwent vulvar biopsy. High-grade Intraepithelial neoplasia was identified in 58% (n = 14) and vulvar cancer in 42% (n = 10) of cases. The treatment of choice for high-grade intraepithelial neoplasia was excision with safety margin. Only 30% of invasive neoplasia were considered operable and 60% radiotherapy combined with chemotherapy was used. **Discussion:** Vulvar cancer, although low prevalence was an important cause of morbidity and mortality.

Keywords: Vulvar diseases, Intraepithelial neoplasia, squamous cell carcinoma.

INTRODUÇÃO

O aumento da incidência da neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau (2/3) e invasiva e sua relação com a infecção pelo *Human Papillomavirus* (HPV) constitui crescente problema para saúde da mulher. O Serviço de Vigilância Epidemiológica dos EUA observou um aumento de 20% na incidência de neoplasias invasivas da vulva e de 411% nas neoplasias intraepiteliais de alto grau entre 1973 a 2000 (1). Os autores observaram que 60-75% das neoplasias intraepiteliais vulvares (NIVs) aconteceram em mulheres jovens. As NIVs apresentam um risco de progressão para câncer invasivo de 3% a 9% (2). Entre as neoplasias invasivas da vulva, o carcinoma de células escamosas vulvar (SCC) é o mais frequente e responde por cerca de 3% a 5% de todas as neoplasias ginecológicas, seguido do melanoma e sarcoma (1).

A partir de 2004, a Sociedade Internacional para Estudo das Doenças da Vulva (ISSVD) introduziu uma nova classificação para as neoplasias intraepiteliais vulvares com base em critérios morfológicos e patogênicos (3). A primeira, Neoplasia Intraepitelial Vulvar Diferenciada (DVIN) está associada à mulher idosa, diabética, obesa e hipertensa, sendo responsável por 2% a 10% das NIVs (4). A mais frequente, Neoplasia Intraepitelial Vulvar Usual (UVIN) está associada fortemente aos vírus de HPV de alto risco oncogênico e relacionada à mulheres mais jovens, tabagistas, com baixa condições socioeconômicas e infecções sexualmente transmissíveis (4). Por último temos a neoplasia intraepitelial vulvar não classificada (3). Dados retrospectivos tem demonstrado que aproximadamente 30% das pacientes tratadas por NIVs desenvolvem doença recorrente(5).

O câncer de vulva costuma ocorrer em mulheres após a menopausa, em idade acima de 50 anos, sendo que 50% se apresentam com 70 anos ou mais no momento do

diagnóstico. Todavia, a neoplasia HPV induzida pode acometer pacientes mais jovens, sendo descritas séries com 12% a 15% dos casos invasivos antes dos 45 anos (5). O carcinoma de células escamosas representa 75% de todos os cânceres invasivos e 60% são bem ou moderadamente diferenciados. O estadiamento do câncer de vulva é feito através do sistema TNM e da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Estes dois sistemas são muito semelhantes; classifica o câncer vulvar, com base em três fatores: o tamanho do tumor (T), se o câncer se espalhou para os nódulos linfáticos (n), e se espalhou para locais distantes (M). Essa classificação é prognóstica e também, dirige o médico assistente na conduta mais adequada para cada estágio (6).

Nos últimos anos, uma série de mudanças foram feitas em relação ao tratamento do câncer de vulva procurando ser menos radical, mais conservador, mais individualizado, principalmente devido à forte influências destes sobre a sexualidade da mulher. Poucos são os serviços capazes de compilar número substancial de neoplasias vulvares, tornando o estudo das mesmas uma tarefa difícil. Também, a pequena casuística faz com que a capacitação de pessoal para lidar com esta doença seja reduzida e restrita a centros de oncologia ginecológica de grande porte. Nosso estudo teve como objetivo descrever a frequências e características clínicas das neoplasias intraepiteliais e invasivas da vulva no ambulatório de patologias do trato genital inferior e colposcopia de um centro de referência no nordeste do Brasil.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, descritivo, quantitativo, retrospectivo, do tipo série de casos de mulheres com diagnóstico de neoplasia intraepitelial alto grau e invasiva da vulva, do ambulatório de patologia do trato genital inferior (PTGI) no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), durante o período de junho de 2008 a junho de 2015.

Foi obtida uma amostra de conveniência e incluídas todas as mulheres com diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial de alto grau e invasiva de vulva, atendidas no ambulatório de PTGI do IMIP, no período do estudo. Foram excluídas aquelas em que os prontuários não foram encontrados. Os pesquisadores identificaram as pacientes candidatas à inclusão no estudo por meio do livro de registro do Setor de Anatomia Patológica da instituição, identificando o diagnóstico de neoplasia intraepitelial de alto grau e invasiva da vulva. Depois de identificados os casos diagnosticados, os prontuários foram solicitados no arquivo, para avaliação das variáveis a serem estudadas (Figura 1).

Tivemos como variável dependente a presença de neoplasia intraepitelial ou invasiva da vulva e como variáveis independentes: as biológicas (idade e raça); socioeconômicas (procedência, estado civil e escolaridade); sexuais e reprodutivas (idade da primeira relação sexual, número de parceiros, paridade e métodos contraceptivos) e de hábitos (tabagismo e etilismo). Os dados foram coletados utilizando-se um formulário padrão, pré-codificado para entrada no computador. Foi utilizado um banco de dados específico criado no programa Epi-Info 7, pela pesquisadora, sob supervisão de seus orientadores e construídas tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas, calculando-se, ainda, as medianas e seus respectivos valores mínimos e máximos para as variáveis quantitativas. A pesquisa foi

aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da instituição sob o número CAAE 42671414.8.0000.5201. Por se tratar de coleta de dados retrospectiva solicitou-se a dispensa de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os pesquisadores declaram não existir conflito de interesse no presente estudo.

RESULTADOS

Duzentas e setenta mulheres foram submetidas á biópsia de vulva no ambulatório de PTGI no período do estudo. Vinte e quatro delas foram diagnosticadas com neoplasia intraepitelial de alto grau vulvar ou neoplasia invasora. Dentre essas, três eram HIV positivas e duas faziam uso de corticoterapia prolongada. Em relação às características biológicas e sociodemográficas, a idade mínima das mulheres foi de 27 e a máxima de 91 anos, com uma mediana de 63 anos. Setenta e dois por cento deste grupo estavam na faixa etária de 60 a 91 anos. A maioria das mulheres (77,7%) declarou-se não ser da raça branca; referiram ter parceiro fixo (63%) e apresentaram mais de cinco anos de escolaridade (Tabela1).

Em relação às características sexuais e reprodutivas, a idade mínima de início de atividade sexual foi de 13 anos e a máxima de 30 anos com uma mediana de 17 anos. A maior parte (62,5%) referiu um único parceiro sexual. Observou-se que a mediana de número de filhos foi de quatro filhos, 58,3% não fizeram uso de métodos contraceptivos (Tabela 1). No que se refere a hábitos, apenas 22,7 eram tabagistas e 9% faziam uso regular de bebida alcoólica. (Tabela 1).

Vinte e quatro mulheres portadoras de neoplasia vulvar foram detectadas no período do estudo. Identificou-se neoplasia invasiva em 42% (n=10) e neoplasia intraepitelial em 58% (n=14) dos casos. Das neoplasias invasivas, três foram consideradas operáveis: duas vulvectomias simples e uma vulvectomia total. Realizou-se tratamento radioterápico isolado e combinado com quimioterapia em uma e seis mulheres, respectivamente. Observou-se até o presente momento, três óbitos (30%), quatro estavam vivas e sem doença (40%), uma paciente (10%) encontrava-se viva e com evidência de doença e duas (20%) não compareceram mais ao serviço (uma era de

outro estado e a outra proveniente da região do sertão Pernambucano), (Tabela 1). Todos os casos foram cânceres escamosos, oito bem diferenciados e dois pouco diferenciados.

Das neoplasias intraepiteliais, um caso foi doença de Paget. O tratamento de escolha para as neoplasias não invasivas foi a exérese da lesão com margem de segurança. Quatro vulvectomias parciais foram realizadas nas lesões não invasivas: uma devido a extensão e bilateralidade da lesão, uma por apresentar margens comprometidas e duas por persistência e recidiva. Apenas dois casos de NIV estiveram associados ao líquen escleroso.

DISCUSSÃO

A NIV é uma lesão crônica, multicêntrica, multifocal, recorrente e com potencial de evolução para câncer invasor. O tratamento cirúrgico através de excisão ampla da lesão com margem de segurança de 2cm é o procedimento padrão para as mulheres com NIV alto grau. Essa abordagem considera a idade da paciente, o número, extensão e localização das lesões, permitindo o estudo histológico para excluir invasão e bom controle dos sintomas. Contudo, o percentual de casos com margens comprometidas varia de 24 a 62% e os estudos relatam taxa de recorrência de 28.7% (7). As cirurgias repetidas afetam a cosmética local e causa morbidade psicossocial, contribuindo negativamente para a qualidade de vida da mulher.

Portanto, tratamentos alternativos devem ser considerados. A excisão ou vaporização com *laser* tem sido utilizada isolada ou em associação com imunomodulador celular. Todavia, a aparelhagem é pouco disponível, cara e a taxa de recorrência é de 26% (7). Outra possibilidade é o tratamento clínico com imunomodulador celular que tem como vantagens ser autoaplicável e preservar a anatomia da vulva. Tem como desvantagens uma taxa de recorrência de 13.6% e não possibilita estudo histológico (7).

Prevenção regular seguida de detecção precoce e exame histológico de quaisquer lesões vulvares suspeitas ajuda a detectar o câncer vulvar nas fases iniciais e consequentemente reduzir a morbidade e mortalidade.

O câncer invasor da vulva ocorre na mulher com mais de 60 anos e em países em desenvolvimento, mas 60% dos casos são diagnosticados em estádios avançados (8). O tratamento cirúrgico para o câncer de vulva estágio IB (FIGO) inclui ressecção do tumor com esvaziamento inguinal. O envolvimento de linfonodo representa o mais importante fator prognóstico para a recorrência e sobrevivência (9). Enquanto pacientes

com linfonodos inguinofemoral negativos tem uma boa sobrevida em cinco anos (70% a 93%), em pacientes com metástases em linfonodo essa sobrevida diminui significativamente a 25-41% (9). Para doença localmente avançada e com metástase a radioterapia combinada com quimioterapia tem sido associada.

Em nosso estudo, observamos todas as características comuns a esse tipo de tumor, inclusive sua elevada mortalidade. Por tratar-se de uma neoplasia de longa fase intraepitelial detectar a doença em estágio precoce, reduz as taxas de mortalidade e melhorar a sobrevivência, especialmente em mulheres mais velhas.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer primeiramente a Deus que tornou possível a realização desse projeto e, em segundo lugar, às nossas famílias, à Dra. Sandra Heráclio e ao Dr. Alex Sandro que nos deram todo o apoio e estavam sempre à disposição. A equipe que constitui o Setor de Anatomia Patológica e o Arquivo de Prontuários do Instituto de Medicina Integrada de Pernambuco – IMIP. O apoio financeiro do Fundo de Apoio à Pesquisa e Ensino do IMIP (FAPE/IMIP) também foi essencial para realização desse trabalho. Entretanto, todo agradecimento será pouco diante do aprendizado que adquirimos.

REFERÊNCIAS

1. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1018–22.
2. Jones RW, MacLean AB. Re: “Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients”. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):371–2.
3. 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(11):807–10.
4. Van de Nieuwenhof HP, Massuger LFAG, van der Avoort IAM, Bekkers RLM, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):851–6.
5. Lanneau GS, Argenta PA, Lanneau MS, Riffenburgh RH, Gold MA, McMeekin DS, et al. Vulvar cancer in young women: demographic features and outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):645–55.
6. S. P. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2014;125(2):97–8.
7. Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):312–5.
8. Sharma DN, Rath GK, Kumar S, Bhatla N, Julka PK, Sahai P. Treatment outcome of patients with carcinoma of vulva: experience from a tertiary cancer center of India. *J Cancer Res Ther.* 2015;6(4):503–7.
9. Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2006 ;60(3):227–41.

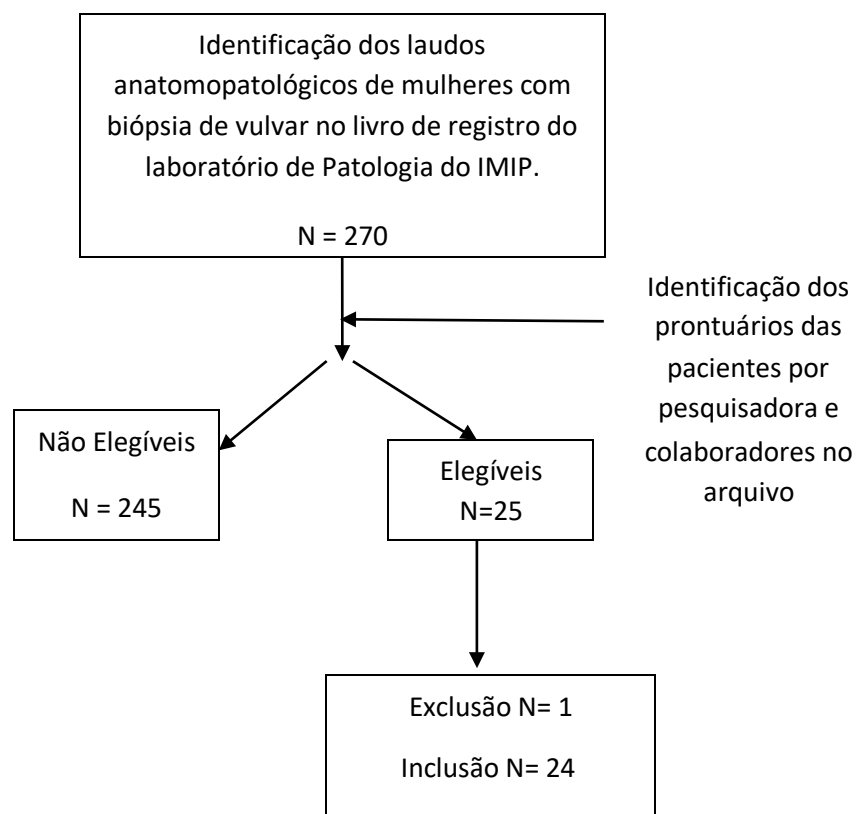


Figura 1. Fluxograma de captação dos prontuários

Tabela 1. Distribuição das frequências absolutas e relativas das características biológicas, socioeconômicas, sexuais, reprodutivas e de hábitos das mulheres com neoplasia vulvar, do ambulatório de PTGI do IMIP, no período de 2008-2015. (n=24)

Características	N	%
Idade (anos)		
< 60	7	30
≥ 60	17	70
Cor*		
Branca	4	22,30
Não branca	14	77,70
Procedência*		
Metropolitana	9	47,37
Fora da região metropolitana	10	52,63
Estado civil*		
Casada/União estável	7	36,84
Outros	12	63,16
Escolaridade(anos)*		
≤ 4	8	42,11
> 4	11	57,88
Número de parceiros*		
01	10	62,50
2 a 10	6	37,50
Paridade		
< 4		
>4		
Uso métodos contraceptivos*		
Não	7	58,33%
Outros	5	41,67%
Tabagista*		
Sim	5	22,73%
Não	17	77,27%
Etilista*		
Sim	2	9,09%
Não	20	90,91

*Ausência de registro em alguns dos prontuários.