

# HISTÓRIA NATURAL DA NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL VULVAR

## THE NATURAL HISTORY OF VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Gutemberg L Almeida Filho,<sup>1</sup> Isabel Cristina CV Guimarães,<sup>2</sup>  
Susana CAV Fialho,<sup>3</sup> Joseph Monsonogo<sup>4</sup>

### RESUMO

A infecção induzida pelo HPV no trato anogenital constitui-se atualmente em verdadeira epidemia. Por outro lado, é crescente a incidência da neoplasia intra-epitelial vulvar (VIN). É estreita a relação entre o HPV e a VIN. Todavia, há evidências da pouca frequência da associação do HPV às lesões malignas vulvares, indicando que parece ser baixo o potencial de malignização da VIN indiferenciada, aquela ligada ao HPV. O líquen escleroso e a VIN diferenciada, apesar de pouco comuns, podem ser encontrados com grande frequência nas cercanias da maioria dos cânceres vulvares. Admite-se, pois, que o câncer da vulva tenha duas etiologias e, em consequência, duas vias carcinogênicas distintas: podendo originar-se a partir de uma VIN diferenciada e, menos frequentemente, a partir de uma VIN indiferenciada.

**Palavras-chave:** neoplasias vulvares, vírus do papiloma humano, líquen escleroso

### ABSTRACT

The HPV infection in anogenital tract has been considered a real epidemic. Besides, the incidence of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is becoming higher. HPV infection and VIN have a close relationship. However, the evidences show little association between HPV and malignant vulvar lesions, suggesting that undifferentiated VIN, which is HPV induced, has a low malignancy potential. Lichen sclerosus and differentiated VIN, despite of being rare conditions, may be found adjacent to vulvar cancer in the majority of the cases. It is believed that vulvar cancer has two etiologies, therefore, two distinct carcinogenetic pathways: it can be originated from a differentiated VIN, and less frequent, from an undifferentiated VIN.

**Keywords:** vulvar neoplasias, human papillomavirus, lichen sclerosus

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 15(3):56-58, 2003

Atualmente, a infecção induzida pelo vírus do papiloma humano (HPV) na região anogenital adquiriu o caráter de uma verdadeira epidemia. Por outro lado, diversos autores dão conta do crescente aumento das neoplasias intra-epiteliais vulvares (VIN). É estreita a relação entre estas e o HPV. Com o pronto tratamento das VIN, apesar do seu constante aumento, era de se esperar uma redução na incidência do carcinoma invasor da vulva, o que, contudo, não tem sido observado. Tais fatos nos levam a acreditar que é pequena a contribuição da VIN ligada ao HPV na progressão para lesão invasora ou é outra a lesão precursora mais importante e mais frequente. Com efeito, alguns autores observaram que a maioria dos carcinomas de vulva surge na ausência de infecção induzida por HPV.<sup>1,2</sup>

Pouco se conhece sobre a história natural das VIN I e II. O risco de estas lesões evoluírem para carcinoma invasor é provavelmente muito baixo ou nulo. Alguns autores acre-

ditam que a maioria das lesões diagnosticadas como VIN I representa processo virótico, reparativo ou reativo sem potencial neoplásico.<sup>4,5</sup>

A taxa de progressão da VIN para carcinoma invasivo é muito baixa e a regressão espontânea ocorre com frequência. Estas características impedem uma direta analogia com a neoplasia intra-epitelial cervical.<sup>3</sup> Todavia, os dados já conhecidos das lesões cervicais proporcionaram comparações e questionamentos com respeito às lesões semelhantes na vulva. O carcinoma da cérvix é precedido por uma CIN, o conteúdo dessas lesões (intra-epiteliais e invasoras) tem revelado a presença de HPV 16, 18, 31, 33, e 35 em 80 a 100% das vezes e a CIN está presente em 80% ou mais nas adjacências da lesão invasora. Em relação à vulva, o carcinoma é precedido por cerca de 30% de VIN, a VIN está presente nas adjacências do tumor em cerca de 20 a 30% dos casos e o HPV 16 tem sido detectado de forma predominante nas lesões de VIN III, esporadicamente, contudo, no carcinoma invasor.

De maneira geral, as VIN III são tratadas logo após o diagnóstico inicial, o que torna difícil o estudo correto do seu potencial carcinogênico. Para se estudar a história natural da neoplasia intra-epitelial vulvar seria necessário realizar uma biopsia representativa para confirmar o diagnóstico inicial e, ao mesmo tempo, deixar a lesão remanescente intacta para um seguimento a longo prazo. Jones e McLean (1986) conseguiram pesquisar a história natural das VIN desta

<sup>1</sup> Professor Adjunto Doutor e Coordenador de Pós-Graduação, Instituto de Ginecologia da UFRJ

<sup>2</sup> Doutora em Medicina, Instituto de Ginecologia da UFRJ

<sup>3</sup> Mestre em Ginecologia, Instituto de Ginecologia da UFRJ

<sup>4</sup> Chefe do *Departement de Colposcopie e Traitement Laser, Institut Alfred Fournier (Paris - França)*



forma, ao constatarem a progressão para carcinoma invasor em cinco casos de VIN não-tratadas, num intervalo que variou de dois a oito anos.

Vários autores realizaram suas pesquisas com vistas a esclarecer o potencial oncogênico das lesões intra-epiteliais e a etiologia do câncer da vulva, estudando a microscopia destas lesões e daquelas adjacentes ao tumor vulvar, além da presença de HPV. Esses estudos apontaram no sentido de que as VIN, devido à heterogeneidade clínico-patológica, bem como o câncer da vulva, têm morfologias e etiologias diversas.

Diversos estudos das alterações epiteliais adjacentes ao carcinoma escamoso da vulva demonstraram que mais de 60% destas alterações são representadas por lesões epiteliais atróficas ou hiperplásicas (líquen escleroso, hiperplasia escamosa) com ou sem atipia, mais de 30% são representadas pelas lesões ligadas à infecção causada pelo HPV e no restante não se observou qualquer lesão adjacente.<sup>2,7-10</sup> Destes estudos podem-se retirar conclusões tais como: as mulheres que apresentam lesões atróficas ou hiperplásicas constituem uma população com risco aumentado para desenvolver câncer de vulva; as lesões intra-epiteliais em mulheres jovens raramente progridem para a invasão; a infecção causada pelo HPV é fator etiológico somente de pequena parte dos casos de câncer de vulva enquanto grande parte destes está relacionada com o líquen escleroso caracterizando como principal precursor do câncer da vulva a VIN diferenciada.

Diversos estudos histológicos e virológicos realizados em mulheres com VIN III<sup>11</sup> e em mulheres com câncer de invasor<sup>2,12-15</sup> concluíram que: existem, no mínimo, dois distintos mecanismos etiopatogênicos e dois tipos diferentes de carcinoma invasor vulvar, um precedido pelo líquen escleroso e outro causado pelo HPV; existem pelo menos dois tipos diferentes de VIN, que têm perfis clínicos, histopatológicos e virológicos diferentes; as mulheres com lesões epiteliais HPV-positivo eram mais jovens que as HPV-negativo e o HPV tem um importante papel como fator etiológico no desenvolvimento do câncer vulvar em mulheres jovens, contudo, a maior proporção deste não está associada a este vírus.

Quanto ao conteúdo de DNA-HPV nas VIN<sup>16,17</sup> e no câncer invasor,<sup>18</sup> os estudos mostram que o tipo de HPV mais frequente é o 16, enquanto que os tipos 6 e 11 são raros ou ausentes. Hording *et al* (1994)<sup>19</sup> estudando, do ponto de vista histológico e virológico, 78 espécimes de vulvectomias realizadas de 1971 a 1990 verificaram que o HPV 16 foi o tipo predominante, enquanto os tipos 6, 11 e 18 não foram detectados. Os autores concluíram que existem duas categorias de carcinoma vulvar e duas etiologias diferentes: o tipo "clássico" de carcinoma escamoso queratinizante que afeta mulheres idosas, é usualmente HPV-negativo, freqüentemente circundado por lesões hiperplásicas ou líquen escleroso e raramente associado a VIN III; os tipos basalóide e verrucóide que acometem mulheres mais jovens, são usualmente HPV-positivos, comumente rodeados por VIN III e, esporadicamente, associados a líquen escleroso.

É controversa a presença de DNA-HPV em lesões intra-epiteliais ou invasoras vulvares associadas ao líquen escleroso. Leibowitch *et al.* (1990)<sup>2</sup> não detectaram o vírus em seis lesões de VIN diferenciada associadas ao líquen escleroso e ao carcinoma escamoso vulvar. Neill *et al.* (1990)<sup>12</sup> estudan-

do dez casos de carcinoma escamoso vulvar associados a líquen escleroso, tampouco identificaram HPV nestes tumores. Estes dados indicam que o líquen escleroso não está ligado diretamente ao HPV e que o carcinoma vulvar associado ao líquen escleroso surge a partir de outro mecanismo etiopatogênico. Contrariamente, Ansink *et al.* (1994)<sup>1</sup> analisaram, através da PCR, 19 espécimes de carcinoma invasor com líquen escleroso associado e demonstraram a presença de HPV em sete amostras. Haefner *et al.* (1995)<sup>16</sup> constataram que três das seis lesões de VIN com líquen escleroso associado continham o HPV 16. As três lesões exibiam características microscópicas de VIN "clássica". Estes dois achados são intrigantes porque ligam dois distintos fatores etiológicos na evolução de uma mesma neoplasia, sugerindo que HPV e líquen escleroso podem não ser, necessariamente, exclusivos em um mesmo tumor.

A partir desses estudos, podemos concluir que a VIN (e em consequência o carcinoma invasor de vulva) têm, no mínimo, duas etiologias distintas: de um lado, as lesões que surgem a partir de uma infecção induzida por HPV (em sua maioria o tipo 16) em mulheres jovens e caracterizam-se, histologicamente, como VIN indiferenciada; e, de outro, as lesões que nascem sobre um leito de líquen escleroso em mulheres mais idosas e se caracterizam, microscopicamente, como VIN diferenciada. São as diferenças clínicas, morfológicas e virológicas da VIN que apontam no sentido dessa diversidade etiológica. Para a maioria dos autores, a VIN seria, no entanto, uma lesão com baixo potencial de progressão. Na realidade, grande proporção de carcinomas vulvares surge na ausência de HPV. Contudo, a possibilidade de que esses dois fatores etiológicos possam atuar em conjunto, potencializando um ao outro em uma mesma lesão, é um fato demonstrado por alguns autores. Em consequência, o carcinoma escamoso apresentaria a mesma diversidade etiológica, podendo surgir a partir de uma VIN indiferenciada, de uma VIN diferenciada ou mesmo a partir da pele/mucosa normal (origem idiopática). Atualmente, tem-se cogitado uma outra via da carcinogênese vulvar a partir de uma lesão dermatológica, relativamente rara, o líquen plano erosivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSINK AC, KRUL MRL, DE WEGER RA, KLEYNE JAFW, PUPERS H, TINTEREN HV, et al. Human papillomavirus, Lichen sclerosus and Squamous cell carcinoma of the vulva: Detection and prognostic significance. *Gynecol Oncol*, 52:180, 1994.
2. LEIBOWITCH M, NEILL S, PELISSE M, MOYAL-BARRACCO M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol*, 97:1135, 1990.
3. BUCKLEY CH, BUTLER EB, FOX H. Vulvar intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma of the vulva. *J Clin Pathol*, 37:1201, 1984.
4. JONES RW. The natural history of vulvar intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol*, 102:764, 1995.
5. FERENCZY A. Do VIN 1 - 2 really exist? Pre-congress workshop of the 14<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference. July, 21 - 23, 1995. Quebec City - Canada. Abstracts, p. 239-240.
6. JONES RW, McLEAN MR. Carcinoma *in situ* of the vulva: A review of 31 treated and five untreated cases. *Obstet Gynecol*, 68:499, 1986.
7. BUSCEMA J, WOODRUFF JD, PARMLEY TH, GENADRY R. Carcinoma *in situ* of the vulva. *Obstet Gynecol*, 55:225, 1980.

8. ZAINO RJ, HUSSEINZADEH N, NAIHAS W, MORTEL R. Epithelial alterations in proximity to invasive squamous carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol*, 1:173, 1982.
9. BORGNO G, MICHELETTI L, BARBERO M, PRETI M, CAVANNA L, GHIRINGHELLO B. Epithelial alterations adjacent to 111 vulvar carcinomas. *J Reprod Med*, 33:500, 1988.
10. RUEDA NG, GARCÍA A, VIGHI S, BELARDI MG, CARDINAL L, di PAOLA G. Epithelial alterations adjacent to invasive squamous carcinoma of the vulva. *J Reprod Med*, 39:526, 1994.
11. PARK JS, JONES RW, McLEAN MR, et al. Possible etiologic heterogeneity of vulvar intra-epithelial neoplasia. A correlation of pathologic characteristics with human papillomavirus detection by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Cancer*, 67:1599, 1991.
12. NEILL SM, LESSANA-LEIBOWITZ M, PELISSE M, MOYAL-BARRACCO M. Lichen sclerosus, invasive squamous cell carcinoma and human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol*, 162:1633, 1990.
13. TOKI T, KURMAN RJ, PARK JS, KESSIS T, DANIEL RW, SHAH KV. Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: A clinicopathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol*, 10:107, 1991.
14. ANDERSEN WA, FRANQUEMONT DW, WILLIAMS J, TAYLOR PT, CRUM CP. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: Two separate entities? *Am J Obstet Gynecol*, 165:329, 1991.
15. BLOSS JD, LIAO S-Y, WILZYNSKI SP, et al. Clinical and histologic features of vulvar carcinomas analyzed for human papillomavirus status: Evidence that squamous cell carcinoma of the vulva has more than one etiology. *Hum Pathol*, 22:711, 1991.
16. HAEFNER HK, TATE JE, McLACHLIN CM, CRUM CP. Vulvar intraepithelial neoplasia. Age, morphological phenotype, papillomavirus DNA and coexisting invasive carcinoma. *Hum Pathol*, 26:147, 1995.
17. ALMEIDA FILHO, GL. *Neoplasia Intra-epitelial Vulvar: Estudo Clínico e Histopatológico*. Tese de Doutorado. UFRJ, Rio de Janeiro, 1998.
18. HORDING U, KRINGSHOLM B, ANDREASSON B, VISFELDT J, DAUGAARD S, BOCK JE. Human papillomavirus in vulvar squamous cell carcinoma and in normal vulvar tissues: A search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis. *Int J Cancer*, 55:394, 1993.
19. HORDING U, JUNGE J, DAUGAARD S, LUNDEVALL F, POULSEN H, BOCK JE. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomavirus: Indications for two different etiologies. *Gynecol Oncol*, 52:241, 1994.

**Endereço para Correspondência:**  
**GUTEMBERG ALMEIDA FILHO**  
Instituto de Ginecologia da UFRJ  
Rua Moncorvo Filho, 90. Centro.  
CEP: 20211-340 - Rio de Janeiro - RJ  
e-mail: [gutemberg@gineco.ufrj.br](mailto:gutemberg@gineco.ufrj.br)

Recebido em: 07/08/03.

Aprovado em: 09/09/03.