

Lesões pré-invasivas da vulva, da vagina e do colo uterino

Protocolos Febrasgo

Ginecologia | nº 7 | 2021



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Presidente

Sérgio Podgaec
Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes
Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho
Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender
Diretora de Defesa e Valorização
Profissional

Marta Franco Finotti
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino
Vice-Presidente
Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros
Vice-Presidente
Região Norte

Marcelo Zugaib
Vice-Presidente
Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA - 2020 / 2023

Presidente

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Vice-Presidente

Suzana Arenhart Pessini

Secretário

Jesus Paula Carvalho

Membros

Angélica Nogueira Rodrigues

Caetano da Silva Cardial

Delzio Salgado Bicalho

Eduardo Batista Candido

Etelvino de Souza Trindade

Fernando Maluf

Francisco José Cândido dos Reis

Georgia Fontes Cintra

Marcia Luiza Appel Binda

Mirian Helena Hoeschl Abreu Macedo

Renato Moretti Marques

Ricardo dos Reis

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Lesões pré-invasivas da vulva, da vagina e do colo uterino

Descritores

HPV; Neoplasia intraepitelial vulvar; Neoplasia intraepitelial vaginal, Neoplasia intraepitelial cervical

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Lesões pré-invasivas da vulva, da vagina e do colo uterino. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, n. 7/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).

Neoplasia intraepitelial vulvar

Introdução

A incidência da neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) quase duplicou nas últimas duas décadas, passando de 1,2 a 2,1/100.000 mulheres-ano, e quase triplicou no grupo de pacientes com idade inferior a 35 anos.⁽¹⁻⁴⁾

O impacto da terminologia de lesões intraepiteliais vulvares tem sido significativo ao longo dos anos. Em 2012, foi introduzida a terminologia *lower anogenital squamous terminology* (LAST), para unificar a nomenclatura das lesões escamosas intraepiteliais associadas ao papilomavírus humano (HPV) no trato anogenital inferior. No entanto, a versão aceita pela ISSVD (Sociedade Internacional para os Estudos das Doenças da Vulva, por sua sigla em inglês), para diagnósticos histopatológicos, contém o seguinte: 1) lesão intraepitelial escamosa de baixo grau da vulva (LSIL) ou LSIL vulvar, abrangendo

* Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica e validado pela Diretoria Científica como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Ginecologia, n. 7. Acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

Todos os direitos reservados. Publicação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

condiloma plano ou efeito do HPV; 2) lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou HSIL vulvar (que foi denominada “NIV tipo usual” na terminologia ISSVD de 2004); 3) NIV tipo diferenciado.⁽⁵⁻⁷⁾

Diagnóstico

O sintoma mais frequente da NIV é prurido vulvar de grau variado, em cerca de 60% a 70% das pacientes, e em 20% é assintomática.⁽⁴⁾ A NIV HPV induzida é multicêntrica, com envolvimento cervical e perianal em aproximadamente 50% dos casos. 60 a 80% das pacientes são tabagistas. Anteriormente, era denominada de NIV condilomatosa ou basaloide, que mudou para NIV usual e, atualmente, passou a ser referida como lesão intraepitelial escamosa de alto grau.^(2,4) NIV não induzida pelo HPV é a NIV diferenciada que ocorre em pacientes acima de 55 anos e, na maioria das vezes, sem relação com o HPV. Corresponde a 10% dos casos de NIV e apenas 25% das pacientes são tabagistas. Em geral, está associada a líquen escleroso. Manifesta-se como lesão única, ou seja, unifocal. É responsável por 80% dos casos de câncer invasivo de vulva em pacientes mais idosas não tratadas. Para o diagnóstico, são necessários anamnese, exame físico geral e exame ginecológico: colo do útero, vagina e genitália externa. A aparência clínica da lesão vulvar é variável. Pode ser unifocal ou multifocal; de coloração branca, cinza, vermelha ou marrom; com superfície lisa, áspera ou micropapilar; com grau variável de acetobranqueamento e alteração vascular. Pode ser realizada vulvoscopia utilizando-se lupas dermatológicas ou colposcópico com lentes de menor aumento que ajuda a escolher os locais a serem biopsiados. As lesões não apresentam as mesmas imagens colposcópicas do colo uterino. O diagnóstico definitivo é obtido por meio do estudo histopatológico de biópsia e podem ser únicas ou múltiplas.^(2,4)

Tratamento

A lesão NIV I não requer tratamento, é considerada HPV na classificação atual, porque não está estabelecido seu risco oncológico, deve ser acompanhada e, no caso de dúvida quanto à sua evolução, está indicado um novo estudo histopatológico.^(2,3) O tratamento da NIV II ou III deve ser individualizado e depende da idade da paciente e das características clínicas das lesões. Recomenda-se imiquimode a 5% para NIV usual em pacientes jovens. Posologia: aplicação local três vezes por semana, por até 16 semanas. A exérese da lesão está indicada nos casos de doença unifocal; vulvectomia superficial em pacientes jovens com doença multifocal; vulvectomia simples para pacientes idosas, com lesões extensas, cuja finalidade é descartar doença invasiva oculta, ressaltando a importância das margens cirúrgicas de 1 cm. A ablação a laser não se encontra disponível na maioria dos serviços, porém apresenta bons resultados.^(2,8-10)

Neoplasia intraepitelial de vagina

Introdução

A neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) representa 1% de todas as neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior e 0,1% a 0,2% de todos os cânceres. Sua incidência corresponde a 100 vezes menos que a incidência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Frequentemente, está associada à infecção por HPV 16 e 18. A idade do grupo afetado é dez anos mais elevada que NIC, com média de idade de 51 anos.^(2,4,11) Os fatores de risco são antecedente de NIC, radioterapia (RT) para tratamento de câncer do colo do útero, histerectomia por NIC ou câncer e mulheres imunocomprometidas. Enfim, antecedente de neoplasia cervical e tabagismo são os fatores mais importantes para o desenvolvimento de NIVA II e III.⁽⁴⁾

Diagnóstico

A maioria das pacientes é assintomática. Comumente, a lesão se localiza no terço superior da vagina, em 54% a 92% das vezes e, na sequência de frequência, 32% no terço inferior e 14% no terço médio, e em 50% dos casos a doença é multifocal.⁽⁴⁾ O diagnóstico é feito com base em uma colpocitologia anormal. Já a colposcopia identifica as áreas de eleição para a realização da biópsia.^(2,4,12) As lesões da vagina são colposcopicamente similares às encontradas no colo uterino.

Tratamento

A NIVA I e o HPV não são tratados porque não são considerados de risco oncológico e, em geral, regredem espontaneamente. No entanto, devem ser controlados e, nos casos de dúvidas quanto à evolução da lesão, deve-se realizar outra biópsia.⁽¹⁾ Tratamento para NIVA II e III depende da idade da paciente, da quantidade e da localização das lesões. Considerando o potencial evolutivo da NIVA II e III para câncer de vagina, a abordagem por técnica excisional é a mais indicada.

Neoplasia intraepitelial cervical

Introdução

A neoplasia intraepitelial escamosa cervical (NIC) é um termo que abrange as lesões precursoras do câncer escamoso, as quais são classificadas em graus de 1 a 3. Concernente à nomenclatura, o Sistema de Bethesda, para citologia, definido em 1988, nomeia e classifica essas lesões em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG) e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAG) que substituíram o termo neoplasia intraepitelial escamosa graus 1 e 2/3, respectivamente. Achados histológicos de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau são NIC 1 e HPV e de alto grau, NIC 2 ou NIC 3.⁽¹³⁻¹⁵⁾ As le-

sões glandulares não são graduadas e o adenocarcinoma *in situ* (AIS) está associado a qualquer NIC em 50% dos casos.^(2,4)

Métodos de diagnóstico

- **Colpocitologia oncótica:** teste efetivo para detectar lesões pré-cancerosas de alto grau ou câncer, sendo menos efetivo para lesões de baixo grau.⁽¹⁶⁾
- **Testes de biologia molecular:** os testes comerciais existentes incluem captura híbrida e PCR. O objetivo é identificar mulheres portadoras de HPV oncogênico, pois apresentam risco de desenvolvimento das lesões de alto grau ou câncer. São pouco utilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).^(17,18)
- **Colposcopia:** seleciona o local mais adequado para a biópsia, na presença de citologia com alterações pré-malignas ou malignas, e avalia a extensão e a gravidade da lesão.^(17,19) Pode ser usada para seguimento após tratamento e acompanhamento de lesões durante a gestação.^(2,13)
- **Biópsia:** o laudo anatomopatológico é essencial para o diagnóstico e a definição do tratamento mais adequado. A biópsia pode ser realizada com aparelho de cirurgia de alta frequência, pinças de Gaylor-Medina ou Baliu.

Atualmente, conforme as novas diretrizes da *American Society for Colposcopy & Cervical Pathology* (ASCCP), as recomendações são baseadas em riscos de câncer do colo do útero e não em resultados. O teste DNA-HPV é a base para estimar o risco e refere-se ao uso de teste de HPV primário sozinho ou teste de HPV em conjunto com citologia cervical (coteste). As indicações de colposcopia, de tratamento ou de seguimento estão baseadas no risco de a paciente ter NIC III+ determinado por uma combinação de resultados atuais e história

pregressa (incluindo história desconhecida). Os mesmos resultados de testes atuais podem produzir diferentes recomendações no manejo, dependendo do histórico dos resultados de testes anteriores. A proposta é fornecer intervenção mais apropriada a mulheres que apresentam alto risco de câncer do colo do útero.^(20,21)

Tratamento

Conduta das lesões pré-malignas do colo do útero estabelecidas pelo Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer 2016 (Inca-MS)

– Recomendações:⁽²²⁾

Abordagem da paciente com colpocitologia alterada:

- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau: repetir o exame colpocitopatológico em seis meses, na unidade de atenção primária. Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico trienal na unidade de atenção primária. Se uma das citologias subsequentes no período de um ano for positiva: colposcopia. Colposcopia sem lesões: repetir citologia em seis meses. Colposcopia com lesão: realizar biópsia e recomendação específica.
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau: colposcopia: satisfatória, com alterações maiores sugestivas de lesão de alto grau, restritas ao colo do útero, lesão totalmente visualizada e não se estendendo além do primeiro centímetro do canal - a conduta recomendada é exérese da zona de transformação (EZT). Colposcopia satisfatória sugerindo lesão menos grave ou câncer: biópsia. Paciente gestante: colposcopia e biópsia são indicados em caso de suspeita de invasão.
- Adenocarcinoma *in situ*: colposcopia e avaliação endometrial em pacientes acima de 35 anos e abaixo dessa idade se sangra-

mento uterino anormal, anovulação crônica ou obesidade. Se alteração colposcópica: biópsia. Se câncer: encaminhar à unidade terciária. Se negativo para invasão: conização.

Conduta em pacientes com alterações de acordo com achados histopatológicos:

- NIC 1 em biópsia: conduta expectante, pois são altos os índices de regressão no intervalo de dois anos. Manter controles citológico e colposcópico semestralmente, realizando nova biópsia, caso apresente alterações maiores. Após dois anos, a manutenção do seguimento ou tratamento é aceitável.
- NIC 2 e NIC 3 em biópsia: é indicada a realização de EZT, no caso de colposcopia satisfatória, ou conização, no caso de colposcopia insatisfatória. Caso o diagnóstico seja de doença invasiva, a paciente deve ser encaminhada à unidade de alta complexidade. Alguns casos de NIC 2, principalmente em adolescentes e adultas jovens, podem regredir, sem risco de progressão para carcinoma invasor, o que torna aceitável conduta expectante, ou seja, a paciente deverá ser seguida com citologia semestral por até dois anos. Após esse período, na persistência da lesão, poderá ser mantida em seguimento ou tratada de forma excisional ou destrutiva.
- Adenocarcinoma *in situ* no espécime de conização: indicada histerectomia simples, exceto em pacientes com prole incompleta. Na eventualidade de margens comprometidas na conização e com prole completa, um novo cone deverá ser realizado, sempre que possível, para excluir doença invasiva. No diagnóstico de câncer, a mulher deve ser encaminhada à unidade terciária. No seguimento após tratamento por conização, uma nova citologia

deve ser obtida em seis meses e, após dois anos com exames semestrais normais, a paciente deve retornar ao rastreamento trienal.

Recomendações finais

A LIEBG representa aproximadamente de 1% a 2% do total do esfregaço. LIEBG e NIC 1 refletem os efeitos citológicos e patológicos benignos da infecção por HPV. Na maioria dos casos, regride espontaneamente, contudo, em 15% a 30% das vezes, haverá uma lesão de alto grau. Referente à LIEAG, todo esfregaço com essa alteração necessita da realização de colposcopia, pois há mais de 80% de probabilidade de que esse alto grau, de fato, exista. Pacientes com LIEAG continuam com risco significativo de NIC, mesmo que colposcopia ou biópsia não mostrem NIC 2 nem NIC 3, e tratamentos ablativos são inadequados porque o câncer não foi descartado. Atualmente, as condutas avaliam, com cuidado, o futuro reprodutivo das pacientes sem prole definida e com diagnóstico de NIC.

Referências

1. Nugent EK, Brooks RA, Barr CD, Case AS, Mutch DG, Massad LS. Clinical and pathologic features of vulvar intraepithelial neoplasia in premenopausal and postmenopausal women. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(1):15-9.
2. Berek JS, Hacker NF. *Gynecologic Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Walters Kluwer; 2015.
3. Akerman G, Dussour C, Haddad B, Paniel BJ, Rouzier R. Epidemiology of vulvar intra-epithelial neoplasias. *Gynécol Obstét Fertil*. 2007;35(12):1251-6.
4. Disaia PP, Creasman WT. *Clinical gynecology*. 9th ed. Missouri: Mosby; 2018.
5. 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.
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al.; ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):264-8.

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(12):1513–8.
8. 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(14):1465–73.
9. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011837.
10. Hurt CN, Jones S, Madden TA, Fiander A, Nordin AJ, Naik R, Powell N, Carucci M, Tristram A. Recurrence of vulvar intraepithelial neoplasia following treatment with cidofovir or imiquimod: results from a multicentre, randomised, phase II trial (RT3VIN). *BJOG.* 2018 Aug;125(9):1171–7.
11. Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(4):261–4.
12. The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). IFCPC Nomenclature [Internet]. USA:IFCPC; 2011. [cited 2019 Feb 8]. Available from: <http://ifcpc.org/medical-professionals/ifcpc-nomenclature/>
13. Apgar SB, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopia. Princípios e prática. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010.
14. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al.; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114–9.
15. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(2):186–92.
16. World Health Organization (WHO). Early detection of cancer. Screening for cervical cancer. Genève:WHO; c2020. (cited 2020 Oct 10). Available from: http://www.who.int/cancer/detection/cervical_cancer_screening/en/
17. Pereira Primo WQ, Valença JE. Doenças do trato genital inferior. São Paulo. Elsevier; 2016.
18. Schiffman M, Adriansa ME. ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol.* 2000;44(5):726–42.
19. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):166–72.
20. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102–131.

21. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR, Cheung LC, Befano B, Poitras NE, Lorey TS, Chen X, Gage JC, Castle PE, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS, Schiffman M. A Study of Partial Human Papillomavirus Genotyping in Support of the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):144-147.
22. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio. Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Veja alguns dos temas dos Protocolos Febrasgo:

Obstetrícia

- ▶ Aborto - classificação, diagnóstico e conduta
- ▶ Epilepsia e gravidez
- ▶ Imunização ativa e passiva durante a gravidez
- ▶ Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural
- ▶ Gravidez e depressão
- ▶ Cardiopatia e gravidez

Ginecologia

- ▶ Dor pélvica crônica
- ▶ Câncer do colo do útero
- ▶ Insuficiência ovariana prematura
- ▶ Lesões precursoras do câncer de mama
- ▶ Síndrome dolorosa vesical
- ▶ Incontinência urinária de esforço





febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetria

COMPORTAMENTO,
SAÚDE E INFORMAÇÃO



FEITO PARA ELA