

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Pacientes HIV positivas com Neoplasia Intraepitelial Vulvar de Alto Grau Multifocal: Taxa de Progressão Para Doença Invasiva de Vulva e Fatores de Risco**

Fabíola Roedel

Porto Alegre, 2022.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Pacientes HIV positivas com Neoplasia Intraepitelial Vulvar de Alto Grau Multifocal: Taxa de Progressão Para Doença Invasiva de Vulva e Fatores de Risco**

Fabíola Roedel

Orientadora: Dra. Márcia Luiza Montalvão Appel Binda

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2022.

### CIP - Catalogação na Publicação

Roedel, Fabíola

Pacientes HIV positivas com Neoplasia  
Intraepitelial Vulvar de Alto Grau Multifocal: Taxa de  
Progressão Para Doença Invasiva de Vulva e Fatores de  
Risco / Fabíola Roedel. -- 2021.

45 f.

Orientadora: Dra. Márcia Luiza Montalvão Appel  
Binda.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e  
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. HPV. 2. Lesões intraepiteliais escamosas. 3.  
HIV. 4. Lasers CO2. I. Montalvão Appel Binda, Dra.  
Márcia Luiza, orient. II. Título.

Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas aos meus pais, irmã, cunhado e sobrinho que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

A Dra. Márcia Luiza Montalvão Appel Binda agradeço pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho, pela paciência em todo o trajeto e principalmente pelo exemplo que ela é como médica e professora.

Agradeço a todos os professores por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
SUMÁRIO	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
1 RESUMO	9
1.1 ABSTRACT	10
2 INTRODUÇÃO	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações:	12
3.2 Mapa conceitual	13
3.3 Papilomavírus Humano (HPV)	14
3.4 Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV)	16
3.5 Laser CO2	21
3.6 HIV e NIV de alto grau	23
4 JUSTIFICATIVA	26
5 HIPÓTESES	27
5.1 Hipótese nula	27
5.2 Hipótese alternativa	27
6.1 Objetivo geral	28
6.2 Objetivos específicos	28
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
10 ANEXOS	41
Anexo A: Instrumento de Coleta de Dados	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
NIV / VIN	Neoplasia intraepitelial vulvar
LC	Células de Langerhans
ISSVD	Sociedade Internacional para o Estudo da Doença Vulvovaginal
OMS	Organização Mundial de Saúde
NIC / CIN	Neoplasia intraepitelial cervical
LIE	Lesão intraepitelial escamosa
LIEAG	Lesão escamosa intraepitelial de alto grau
LIEBG	Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau
TARV / HAART	Terapia antiretroviral

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura pele ..... Pagina 15



## 1 RESUMO

**Introdução:** Mulheres soropositivas para o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam risco aumentado de infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e lesões sobre o trato genital inferior. Sabe-se que a infecção por HPV pode determinar alterações no epitélio cervical, vulvar, vaginal e perianal. Na vulva, essas modificações constituem a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de alto grau, considerada precursora do câncer de vulva relacionado ao HPV. A imunossupressão, verificada nessas mulheres, contribui para taxas elevadas de persistência ou recorrência da doença intraepitelial e, também, relaciona-se à progressão para doença invasora.

**Objetivo:** avaliar a taxa de progressão para carcinoma invasor e fatores de risco em pacientes HIV positivas com NIV multifocal, além da taxa de persistência e recorrência, características clínicas das lesões epidemiológicas das pacientes.

**Método:** Será realizado um estudo de corte. O primeiro tratamento com laser CO2 será considerado o tempo zero. O seguimento será realizado durante o período do estudo (julho/2015 a dezembro/2019) ou até a morte da paciente. O desfecho principal é progressão de doença. As informações foram obtidas por meio da revisão de prontuários.

**Resultados:** Das 20 pacientes analisadas, 5 tiveram progressão da doença. Destas, 4 apresentaram lesões multifocais acometendo 4 ou mais áreas da vulva, além de lesões multicêntricas.

**Conclusão:** Pacientes que são imunossuprimidas, devido ao HIV, e que apresentam NIV de alto grau, o fazem de uma forma mais preocupante, como lesões pré-neoplásicas, e exibem maior índice de resistência. Esse fato, portanto, sugere um nível de vigilância maior em frequência e tempo, visando evitar a evolução para doença invasiva.

**Palavras-chave:** neoplasia intraepitelial vulvar, HIV, HPV.

## 1.1 ABSTRACT

*Introduction: Women positive for the Human Immunodeficiency Virus (HIV) have an increased risk of infection with Human Papillomavirus (HPV) and lesions on the lower genital tract. It is known that HPV infection can determine changes in the cervical, vulvar, vaginal and perianal epithelium. In the vulva, they constitute the high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), considered a precursor of vulva cancer. Immunosuppression, seen in these women, contributes to high rates of persistence or recurrence of intraepithelial disease and is also related to progression to invasive disease.*

*Objective: evaluate the rate of progression to invasive carcinoma and risk factors in HIV positive patients with multifocal VIN, in addition to persistence, recurrence rate, clinical characteristics of the lesions and epidemiological characteristics of the patients.*

*Methods: A cohort study. The first treatment with CO2 laser was considered time zero. Follow-up was done during the study period (July 2015 to December 2019) or until the patient's death. The main outcome is the disease progression. Information was obtained from the medical record.*

*Results: Of the 20 patients analyzed, 5 had disease progression. Of these, 4 had multifocal lesions affecting 4 or more areas of the vulva, in addition to multicentric lesions.*

*Conclusion: Patients who are immunosuppressed, due to HIV infection, and who have an intraepithelial vulvar lesion, do it in a more concerning form, as pre-neoplastic lesions, they exhibit higher persistence index. That fact, therefore, suggests the need of a deeper surveillance in frequency and time gap, aiming to avoid a possible clinical evolution toward an invading neoplasia.*

*Key words: vulvar intraepithelial neoplasia, HPV, HIV.*

## 2 INTRODUÇÃO

Mulheres soropositivas para o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam risco aumentado de infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e lesões sobre o trato genital inferior. O colo uterino é o órgão mais amplamente estudado, e as alterações envolvem um espectro de lesões celulares e epiteliais, que podem caracterizar desde a doença intraepitelial de alto grau até, em situações de maior gravidade, o carcinoma cervical invasor. Além disso, sabe-se que a infecção por HPV é multifocal, podendo também acometer o epitélio vulvar, vaginal e perianal. Na vulva, essas modificações constituem a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) de alto grau, considerada precursora do câncer de vulva. A maioria das NIV de alto grau, são multifocais e podem ser observadas em toda a vulva. A imunossupressão, verificada nessas mulheres, contribui para taxas elevadas de persistência ou recorrência da doença intraepitelial e também se relaciona à progressão para doença invasora.<sup>1</sup> Existem poucos estudos na literatura que avaliam as características clínicas e o manejo terapêutico da NIV de alto grau em pacientes HIV positivas, assim como poucos exploram fatores de risco que se relacionam à recorrência e progressão.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações:

A pesquisa sobre o tema em questão será realizado por meio das seguintes bases eletrônicas de dados:

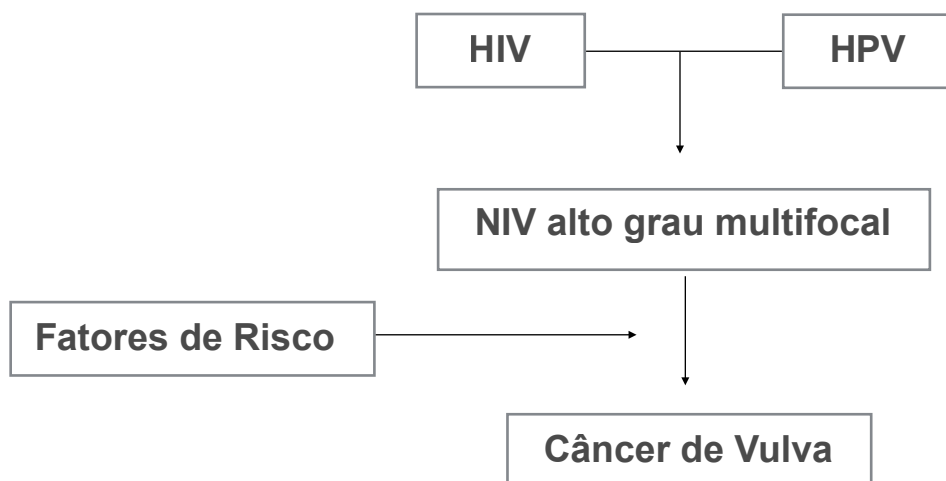
- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org>)

Os descritores utilizados na busca de artigos são: *Vulvar intraepithelial neoplasia AND HIV* e *Vulvar intraepithelial neoplasia AND laser*

Apenas artigos com relevância para esse projeto serão incluídos. Não haverá limitação por data de publicação.

Banco de dados	Palavras de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
PubMed	<i>Vulvar intraepithelial neoplasia AND HIV</i>	69	15
Lilacs	<i>Vulvar intraepithelial neoplasia AND HIV</i>	6	2
PubMed	<i>Vulvar intraepithelial neoplasia AND laser</i>	122	9
Lilacs	<i>Vulvar intraepithelial neoplasia AND laser</i>	4	1

### 3.2 Mapa conceitual



Este estudo visa avaliar os fatores de risco relacionados a progressão de NIV de alto grau multifocal para doença invasiva em mulheres HIV positivas com infecção pelo HPV

### 3.3 Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV é um vírus que infecta principalmente células epiteliais escamosas ou metaplásicas humanas. Foram identificados aproximadamente 130 tipos de HPV; desses, 30 a 40 infectam principalmente o trato anogenital inferior. O HPV é responsável por 5% de todos os cânceres.<sup>2</sup>

A transmissão do HPV genital ocorre por contato direto, normalmente sexual entre pele e mucosas genitais infectadas, seja por lesão clínica, verrugas ou infecção subclínica. Aceita-se que o HPV tenha acesso às células basais e à membrana basal por meio de microabrasões do epitélio genital durante o ato sexual. Uma vez infectadas, as células basais se tornam um reservatório do vírus.<sup>2</sup>

O HPV pode permanecer nas células hospedeiras na forma epissomal (circular) e na forma integrada (o genoma do HPV incorpora-se ao da célula hospedeira). Na forma epissomal, chamada de latente, o HPV pode se manter em pequena quantidade e se replicar apenas quando a célula também se replica, sem causar alteração tecidual por anos. No entanto, na forma integrada, o genoma do HPV permanece ativo e disponível à replicação e à transcrição. O processo de integração é gradativo, havendo coexistência entre as formas epissomais e integradas.<sup>3</sup>

As doenças malignas relacionadas ao HPV estão associadas a uma infecção persistente pelo vírus. Em 90% dos casos, o sistema imunológico é capaz de eliminar uma infecção transitória por HPV em 2 anos. A resposta imune do hospedeiro é de importância crucial na determinação da eliminação ou persistência de infecções pelo vírus. Isso é claramente visto em pacientes imunocomprometidos, em quem o potencial de malignidade da NIV de alto grau é 50 vezes maior em comparação à população em geral. A falha do sistema imunológico em produzir uma resposta eficaz ao HPV de alto risco está relacionada à persistência viral e a vários fatores de risco do hospedeiro. O HPV produz várias proteínas, entre as quais estão as oncoproteínas E6 e E7. Quanto mais tempo a infecção persiste, mais tempo E6 e E7 podem interferir em importantes mecanismos de controle do ciclo celular. O E6 pode levar à disfunção do gene supressor tumoral Tp53, enquanto o E7 pode inativar o gene supressor tumoral do retinoblastoma (pRb), o que leva à super expressão de p16ink4a e p14arf e hiperproliferação de células infectadas. A maioria das lesões NIV de alto grau são positivas na imunohistoquímica para p16ink4a e p14arf, mas negativas para p53.<sup>4</sup>

Inúmeros estudos têm demonstrado o potencial invasivo da NIV de alto grau não tratada, alguns com taxas tão altas quanto 87%, em oposição aos 3,8% vistos nas pacientes submetidas a tratamento. Atualmente não é possível prever com exatidão o comportamento dessa lesão, mas, independente da modalidade de tratamento, a recidiva é comum, até 50%, particularmente em pacientes com doença multifocal ou imunocomprometidas.<sup>2</sup>

O tabagismo tem sido consistentemente associado ao desenvolvimento de NIV de alto grau e recorrência da doença. Um estudo comparando 2 grupos de mulheres com e sem NIV de alto grau, evidenciou tabagismo em 27 de 40 mulheres com NIV de alto grau e em 5 de 40 mulheres de mesma idade com doença vulvar não neoplásica (68 versus 13%). O mecanismo da associação é desconhecido.<sup>5</sup>

As células de Langerhans (LC) são células dendríticas derivadas da medula óssea que representam as principais apresentadoras de antígeno da pele. LC também têm função nos mecanismos de defesa contra neo-antígenos nos tumores de pele. A população dessas células reduz com a idade, com alguns agentes farmacológicos, incluindo corticosteroides, ciclosporina e retinoides, com a radiação ultravioleta; e a maioria das drogas imunossupressoras diminui o número e a função dessas células, predispondo ao aparecimento do câncer. Com o estabelecimento da AIDS, há aumento das LC imaturas, e a infecção pelo HIV estimula a atividade do HPV pela redução das LC ativadas no tecido. Entretanto, maior infiltração de LC foi observada em carcinomas pulmonares de infectados pelo HPV do que naqueles não contaminados, embora o posterior crescimento do número dessas células no tecido pulmonar esteja associado com melhor prognóstico. Especificamente nas lesões do colo uterino provocadas pelo HPV, sua diminuição parece estar ligada ao grau de atipia. A infecção pelo HPV não pode explicar isoladamente a carcinogênese. Além disso, o HIV determina imunodepressão local, causando resposta imune deficiente à infecção viral, o que pode explicar o aumento das taxas de neoplasia intraepitelial e câncer na região anogenital.<sup>6</sup>

A infecção por HPV é multifocal, acometendo mais de um local do trato reprodutivo inferior na maioria dos casos. Portanto, a neoplasia em um sítio genital aumenta o risco de neoplasia em outros locais do trato genital inferior, embora o colo uterino pareça ser o local mais vulnerável. Além disso, é comum haver infecção sequencial e simultânea por diversos tipos de HPV.<sup>2</sup>

Com o intuito de uniformizar a terminologia para as lesões induzidas por HPV no trato genital inferior e região perianal, a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical e o Colégio Americano de Patologistas introduziram, em 2012, o termo LAST

(Lower Anogenital Squamous Terminology), com o apoio de várias sociedades médicas, incluindo a Sociedade Internacional para o Estudo da Doença Vulvovaginal (ISSVD). Foi sugerido que o termo “LIE” (Lesão intraepitelial escamosa) deveria substituir os termos neoplasia intraepitelial vulvar (NIV); neoplasia intraepitelial cervical (NIC); neoplasia intraepitelial peniana (NIP), sendo subdividido em “LIEAG” (lesão escamosa intraepitelial de alto grau) e “LIEBG” (lesão escamosa intraepitelial de baixo grau), abandonando as graduações NIV 1, 2, ou 3, o que seria mais reprodutível pelos patologistas. Todavia, a terminologia LAST não inclui a NIV tipo diferenciada. Em 2014, a Organização Mundial de Saúde (OMS) utilizou, na sua 4ª edição, a terminologia LAST e adicionou a NIV tipo diferenciada.<sup>5,7</sup>

Em 2015, a ISSVD reclassificou as lesões intraepiteliais escamosas (LIE) da vulva. Com a intenção de definir riscos potenciais e orientar a melhor conduta terapêutica e de acompanhamento dessas lesões, publica a nova classificação das NIV escamosas:

- LIEBG (LIEBG vulvar ou condiloma plano), entidade esta anteriormente denominada NIV 1;
- LIEAG (LIEAG vulvar, NIV tipo usual), entidade esta anteriormente denominada NIV 2, NIV 3;
- NIV diferenciada (dVIN) inclui lesões que não estão associadas ao HPV, mas sim a dermatoses vulvares, principalmente líquen escleroso. Nesta tese iremos utilizar a nomenclatura NIV de alto grau.

LIEBG é considerado um diagnóstico relativamente benigno, com baixa chance de progressão, enquanto LIEAG é considerado uma lesão precursora do câncer mais agressivo e que requer intervenção imediata.<sup>8</sup>

### **3.4 Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV)**

A definição de NIV de alto grau refere-se a uma proliferação de células atípicas que acometem no mínimo dois terços da espessura do epitélio vulvar. Os achados incluem alterações nucleares, tais como aumento de tamanho, irregularidade das membranas nucleares, aumento da relação núcleo-citoplasma e figuras de mitose que não são restritas ao terço profundo do epitélio, mas poderão ser encontradas nos terços médios e superficiais.<sup>4,9</sup>

A incidência mundial de NIV de alto grau em mulheres jovens tem aumentado nas últimas décadas. De 1992 a 2005, a incidência de NIV de alto grau quase dobrou de 1,2/100.000 para 2,1/100.000, enquanto a incidência de câncer vulvar invasivo



permaneceu estável. Um pico de incidência bimodal de NIV de alto grau foi observado na idade de 40-44 anos e acima de 55 anos. Uma lesão anterior, concomitante ou futura associada ao HPV do trato genital inferior, é mostrada em 41% dos pacientes com NIV de alto grau, com os pacientes mais jovens correndo um risco maior de lesões multifocais.<sup>21</sup> A anamnese e o exame físico são fundamentais para o diagnóstico, incluindo a vulvosopia. O prurido vulvar é a queixa mais comum entre as mulheres sintomáticas, sendo observado em 60% dos casos, além de sintomas como ardor vulvar, disúria, vulvodínia e dispareunia superficial. As lesões poderão também ser percebidas e relatadas pela paciente. No entanto, aproximadamente 40% das mulheres com NIV de alto grau são assintomáticas, o que implica, por rotina, a inspeção da vulva de todas as pacientes.<sup>3</sup> Dado que lesões intraepiteliais de alto grau nessa região são frequentemente multicêntricas, a NIV de alto grau poderá ser o resultado final da avaliação de uma citologia cervical anormal, que pode ser representativa, na verdade, de doença em outros locais do trato genital próximo, como vulva, vagina e ânus.<sup>5</sup>

A maioria das NIV de alto grau, antigo tipo usual, são multifocais e podem ser observadas em toda a vulva, inclusive em áreas pilosas. Nessa região, são frequentemente elevadas ou verrucosas (hiperceratóticas) e de coloração variável, branca, vermelha, cinza ou marrom. Lesões maculares ocorrem principalmente nas superfícies mucosas. A doença extensa pode comprometer grandes lábios, pequenos lábios e pele perianal, assim como sulcos interlabiais, fúrcula posterior e períneo, adquirindo um padrão confluyente de doença. Não há sinal clínico patognomônico, e mais de um padrão pode ser visto na mesma paciente. O diagnóstico diferencial pode ser difícil e inclui o condiloma acuminado, NIV diferenciada e, inclusive, o carcinoma escamoso vulvar invasivo. Este último pode ter um padrão elevado (placa), nodular ou ulcerado. Outras lesões vulvares podem mimetizar NIV de alto grau, incluindo líquen escleroso, líquen plano e condiloma latum.<sup>5</sup>

A vulvosopia é o exame de magnificação de imagem realizado sobre a vulva, da mesma forma que a colposcopia é complementada com a aplicação de ácido acético, o que permite identificar lesões subclínicas, além de definir a extensão da doença, orientando, também, a área de biópsia. As pacientes com sintomas persistentes, mesmo que sem lesões visíveis, também devem ser avaliadas com vulvosopia.<sup>5</sup> Importante ressaltar que, dada a alta prevalência de LIEAG sincrônicas multicêntricas, a avaliação colposcópica de todo o trato genital inferior e área perianal é sempre realizada em complementação ao achado da região vulvar.

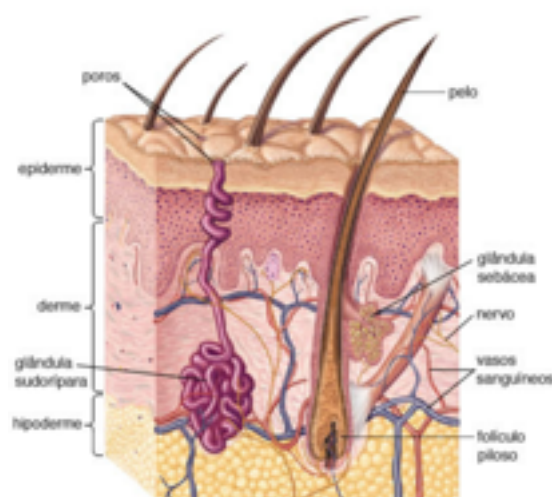
Uma lesão vulvar encontrada no exame físico ou na vulvoscopia e não reconhecida como benigna, deve ser biopsiada, assim como achados anormais multifocais podem exigir biópsias múltiplas. Por outro lado, a experiência do examinador na execução da vulvoscopia diminui a necessidade de biópsias, reservando-se esta à área considerada mais representativa do conjunto de anormalidades. As lesões refratárias a um tratamento empírico devem ser reavaliadas, e novas biópsias deverão ser obtidas.<sup>5</sup> Em áreas suspeitas de microinvasão ou invasão, especialmente caracterizadas por erosões persistentes, ulcerações, atipias vasculares, a biópsia torna-se obrigatória.

Com base na avaliação do fragmento de biópsia, a classificação histológica é determinada. A NIV de alto grau pode se subdividida com base em suas características morfológicas e histológicas, e, embora cada um desses tipos exista na forma pura, as misturas de NIV de alto grau verrucoso e basalóide são comuns e classificadas em conjunto como NIV de alto grau.<sup>5</sup>

A NIV de alto grau é mais comum em mulheres infectadas com HIV do que em controles não infectados. Mulheres na pré-menopausa são mais propensas a ter LIEAG associado ao HPV, enquanto mulheres na pós-menopausa são mais propensas a ter NIV não associado a HPV.<sup>5</sup>

Para planejar o tratamento da NIV, é necessário compreender a estrutura da pele e seus anexos e reconhecer quais deles têm probabilidade de serem afetados pela doença e em que profundidade. A pele consiste na epiderme e na derme. A epiderme é um epitélio queratinizado, possui uma camada superficial córnea sobre sua camada profunda regenerativa e pigmentada ou camada basal. A epiderme não possui vasos sanguíneos ou linfáticos. A derme é uma camada densa de fibras elásticas e colágenas entrelaçadas.

Figura 1 - Estrutura pele



Fonte: Encyclopaedia Britannica, 2006

A pele também contém muitas estruturas especializadas. A camada profunda da derme contém o folículo piloso e glândulas sebáceas. Como as partes superiores da bainha da raiz do pêlo e o revestimento do ducto da glândula sebácea são contíguos com a epiderme e são compostos por células semelhantes, essas áreas são suscetíveis à extensão da doença. O envolvimento das bainhas da raiz do pelo em profundidades de 0,8 a 2,5 mm foi documentado. O envolvimento do ducto sebáceo, que é secundário ao da bainha, ocorre, embora com menos frequência.<sup>10,11</sup>

Situado entre a pele sobrejacente (derme) e a fáscia muscular subjacente, o tecido subcutâneo é formado principalmente por tecido conjuntivo frouxo e a gordura armazenada e contém as glândulas sudoríparas, vasos sanguíneos superficiais, vasos linfáticos e nervos cutâneos. As estruturas neurovasculares seguem nessa camada, distribuindo apenas seus ramos terminais para a pele.

A abordagem terapêutica depende de inúmeros fatores; entre eles, a possibilidade de doença invasiva fundamentada nos achados de exame físico e biópsia, localização e multifocalidade, história de tratamentos prévios, o que caracteriza conceitos de persistência e recorrência, estados de imunodepressão ou imunossupressão.<sup>12</sup>

O objetivo do tratamento da NIV envolve a redução ou alívio dos sintomas, o aumento do período livre de doença e a diminuição da taxa de progressão para doença invasiva. Afastar a presença de invasão estromal é a primeira etapa do planejamento, e isso pode ser particularmente difícil em lesões multifocais e extensas. Nenhuma apresentação clínica exclui totalmente a presença de invasão, e tem se observado que, em 12 a 17% das lesões não suspeitas, o anatomopatológico indicará invasão inicial.<sup>4</sup>

O tratamento baseia-se em dois grandes grupos: a retirada cirúrgica da lesão e/ou a sua destruição por métodos físicos ou químicos. Os tratamentos excisionais das lesões apresentam vantagens diagnósticas sobre a sua destruição, especialmente no que se refere à obtenção de material histológico íntegro. No entanto, considerando-se as controvérsias em relação à evolução e baixa taxa de progressão, especialmente em pacientes 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 à mutilação, com morbidade significativa, estenose do introito vaginal, dispareunia, sensação de ressecamento vaginal, falta de elasticidade e, sobretudo, alteração da autoimagem corporal.<sup>13</sup> Portanto, os tratamentos devem ser tão conservadores quanto possível, com efeitos mínimos sobre a esfera psicossocial e qualidade de vida.<sup>4</sup>

Embora normalmente seja possível observar a NIV de alto grau a olho nu, algumas lesões ou partes delas poderão ser identificadas apenas com uso de colposcópico. A NIV de alto grau apresenta forma bastante variável, podendo ter aspecto leucoplásico, acetobranco, pigmentado, com contornos bem ou mal definidos, focais ou difusos. Na maior parte dos casos, não são observados pontilhados e mosaicos, exceto em alguns casos nos pequenos lábios. NIV de alto grau pode ter, na mesma lesão, aspecto variável, com áreas de cor marrom, vermelha, azul e branca. As lesões acetobranças e pigmentadas apresentam um contorno de superfície ligeiramente elevado ou micropapilar. A presença de vasos atípicos sugere câncer invasivo.<sup>14</sup>

Os métodos excisionais são obrigatórios em área suspeita para doença invasiva e devem ser considerados no contexto de fatores de risco significativos para progressão de doença, tais como persistência, recorrência ou estados de imunossupressão ou imunodepressão. Independentemente da extensão do tratamento cirúrgico, as taxas de recorrência de NIV de alto grau são altas. Margens cirúrgicas livres de doença são de difícil obtenção na doença multifocal, e margens negativas, por outro lado, não afastam recorrência e progressão. A necessidade de ressecção de tecido livre de doença ao redor da cicatriz ainda precisa ser demonstrada.<sup>4,5</sup>

Na doença multifocal ou, especialmente, nas lesões que envolvem o clitóris, uretra, ânus ou intróito vaginal, a excisão pode prejudicar a função ou causar dispareunia e, portanto, deve ser indicada com cuidado. As terapias não excisionais poderão ser recomendadas nesse contexto. Dentre os métodos destrutivos locais, destacam-se o relacionado à imunomodulação e os destrutivos físicos, como a eletrocauterização ou eletrocoagulação, criocauterização ou crioterapia, vaporização a laser de dióxido de carbono (laser de CO<sup>2</sup>) e a terapia fotodinâmica.<sup>5</sup>

O imiquimod 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), agora estendida ao tratamento da NIV relacionada ao HPV. Seu mecanismo de atuação ainda não está completamente estabelecido, porém duas ações foram reconhecidas: imunomoduladora e a pró-apoptótica; a primeira pela ligação aos receptores *Toll-like receptors*, expressa por monócitos/macrófagos e células dendríticas, e a segunda, via BCL-2. A terapia tópica com imiquimod pode ser usada para pacientes cuidadosamente selecionados que preferem evitar excisão e ablação, desde que sejam capazes de cumprir um longo curso de tratamento e com diagnóstico histopatológico de NIV de alto grau, multifocal, sem componente de microinvasão.<sup>13</sup>

Em relação aos métodos físicos, cabe ressaltar o papel do laser de CO<sub>2</sub>. 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, sob anestesia, associado a escasso sangramento e baixo risco de infecção, entretanto apresenta como principal fator limitante o alto custo do equipamento. Além disso, existe a possibilidade, independente da técnica, do dano térmico não atingir a profundidade tecidual necessária para o tratamento da NIV, crescendo-se taxas de recorrência elevadas.

### **3.5 Laser CO<sub>2</sub>**

A vaporização com laser de CO<sub>2</sub> é um método destrutivo local que tem sido utilizado para tratamento da NIV de alto grau.<sup>12</sup> O procedimento geralmente é feito em caráter ambulatorial, sob anestesia geral ou, eventualmente, com uso de anestésico tópico. Em 75 a 80% dos casos, produz resultados efetivos com apenas uma aplicação; no entanto, dependendo da extensão da doença, mais de uma sessão pode ser necessária. Tem como vantagem o bom resultado estético e funcional, menor dor e desconforto pós-procedimento, e a principal desvantagem é o alto custo do aparelho e baixa disponibilidade. Os melhores benefícios são vistos sobre lesões de mucosa, pequenas, não ceratóticas, mesmo que múltiplas.<sup>5,11</sup>

O laser de CO<sub>2</sub> produz energia eletromagnética na forma de uma luz infravermelha emitida com comprimento de onda de 10,6 µm e com potência que pode variar de 10 a 10.000W. A destruição dos tecidos resulta da elevação da temperatura do conteúdo celular, transformando a água intracelular em vapor, portanto levando à lise celular.<sup>15</sup>

O objetivo da terapia ablativa é tratar toda a área da anormalidade intraepitelial. Como diferentes áreas da vulva têm diferentes estruturas anexiais (folicúlos pilosos, glândulas sebáceas, glândulas apócrinas e exócrinas), a profundidade da doença e a técnica de removê-la com o laser de CO<sub>2</sub> devem variar. Em algumas áreas, o laser de CO<sub>2</sub> pode não ser a modalidade cirúrgica mais adequada. Para um melhor controle, a vulva, o períneo e o ânus devem ser divididos em áreas com e sem pelos.<sup>11</sup>

A colposcopia é usada para controlar a profundidade da destruição do tecido para menos de 1 mm, para epitélio sem pelos, o que fará a ablação da lesão intraepitelial e permitirá uma rápida cicatrização. A ablação de até 3 mm de profundidade é necessária em áreas com pelos da vulva, uma vez que o folículo da raiz do cabelo tende a se estender até 2,5 mm e apresenta risco significativo de abrigar NIV de alto grau.<sup>5,11</sup>

Áreas sem pelos incluem o clitóris, os pequenos lábios e a superfície interna dos grandes lábios, fúrcula posterior e ânus. Como os pelos estão ausentes nessas áreas, é improvável que a neoplasia intraepitelial vulvar se estenda além da espessura da epiderme ( $\cong 500$  a  $600 \mu\text{m}$ ). Portanto, a vaporização a laser deve ser superficial e incluir apenas a espessura da epiderme. Isso resulta em uma profundidade histológica de  $<1\text{mm}$ . Alguma condução de calor estenderá a lesão para a derme superficial subjacente. Isso pode resultar em edema característico, formação de bolhas e dor. Essa lesão pode levar de 21 a 28 dias para melhorar, mas essa alteração não deve ocorrer apenas com a vaporização epitelial.<sup>11</sup>

Áreas pilosas são a superfície externa dos grandes lábios, períneo lateral e áreas perianais. Nessas áreas, a NIV pode estender-se para baixo da haste do cabelo, e o ducto da glândula sebácea pode estar associado na derme em até  $2,5\text{mm}$ . Para erradicar a doença em áreas pilosas, a vaporização na derme de  $3\text{mm}$  é necessária para tratar a extensão potencial da neoplasia intraepitelial vulvar ao longo da haste do cabelo e sua estrutura anexial associada. A quantidade de derme perdida depende do local e da extensão do envolvimento da neoplasia intraepitelial vulvar. Essa vaporização de espessura total resulta na destruição da epiderme, derme e algumas estruturas epidérmicas completas.<sup>11</sup>

Portanto na técnica de tratamento das lesões vulvares devemos respeitar os planos epiteliais. Para lesões subclínicas, vaporizar o tecido atingindo toda a epiderme, o fundo da ferida é reconhecido por superfície rósea brilhante. Para lesões condilomatosas, atingir o epitélio e derme papilar, aqui a ferida lembra uma camurça com cor amarelada. Na NIV, epitélio, derme papilar e porção superior da derme reticular, nesse plano a ferida tem cor branca acizentada. Esse plano não deve ser ultrapassado por risco de complicações, como queimaduras, hipocromias, alopecia e retrações.<sup>17</sup>

Leufflen et al, 2013, quando compararam tratamento excisional com vaporização com laser, descreveram uma taxa de remissão de 91% após um ano com tratamento excisional, comparado com 65% com tratamento com laser. Para Rama et al, 2017, a resposta clínica foi similar quando comparado tratamento com imiquimod 5% e laser de CO<sub>2</sub>. No entanto, uma diferença estatisticamente significativa foi vista quando a severidade das lesões recorrentes foi avaliada. Durante o seguimento, uma diferença no grau histológico das lesões recorrentes foi notada ( $p=0.048$ ). As mulheres submetidas ao tratamento com CO<sub>2</sub> apresentaram recorrência com alto grau histológico, enquanto 83% das pacientes tratadas com imiquimod 5% apresentaram lesões com baixa severidade. No estudo de Ribeiro, 2012, a taxa de resposta ao tratamento variou de 81,8% em

ablação com laser de CO<sub>2</sub> a 100% em vulvectomia e imiquimod, no entanto, em seguimento prolongado, um terço das pacientes apresentou recorrência da lesão independente da modalidade de tratamento. Taxas de recorrência de NIV tratadas por meio de ablação com laser de CO<sub>2</sub> versus excisão cirúrgica também foram as mesmas no experimento de Jones et al, 2016.

### **3.6 HIV e NIV de alto grau**

Em todo o mundo, as mulheres representam aproximadamente 50 por cento da população com HIV. Embora muitas das características clínicas do HIV nas mulheres sejam semelhantes às dos homens, ainda existem diferenças significativas na doença com base no gênero. Estas incluem: diferenças na carga viral no início da infecção; diferenças em infecções oportunistas específicas; diferença em toxicidades e efeitos colaterais relacionados a antirretrovirais; questões relacionadas ao HIV e gravidez; o impacto psicossocial e o meio ambiente em que HIV / SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) ocorre em mulheres; e acesso a cuidados de qualidade.<sup>21,22</sup> O atraso do diagnóstico é comum em mulheres, e a prescrição de antirretrovirais é frequentemente adiada.

A SIDA caracteriza-se pela intensa destruição de linfócitos CD4+ e o aparecimento de infecções oportunistas. Laboratorialmente, consideramos um paciente com SIDA quando este apresenta contagem de CD4 inferior a 200 céls./mm<sup>3</sup>. Nessa fase, podemos encontrar pacientes com neurotoxoplasmose, neurocriptococose, tuberculose extrapulmonar, pneumocistose, diarreia crônica, caquexia, retinite por citomegalovírus, linfomas, sarcoma de Kaposi, histoplasmose disseminada, entre outros. O início da terapia com TARV e o tratamento das infecções oportunistas devem ser o mais precoce possível, devido à alta taxa de mortalidade.<sup>21,22</sup>

Existe um grande número de barreiras para o acesso ao cuidado para as mulheres, que vão desde necessidades reais (creches, transporte, moradia, falta de seguro) até barreiras psicológicas e sociais (medo de revelação, negação e desconfiança).<sup>21,22</sup>

Para muitas mulheres, as queixas ginecológicas são a manifestação inicial do HIV. Embora certas condições, como a vaginite por candida, citologia cervical anormal, doença inflamatória pélvica, úlceras genitais ou distúrbios menstruais, possam existir em mulheres não infectadas, ocorrem com mais frequência em mulheres com HIV.<sup>23</sup>

A incidência e prevalência da infecção por HPV são maiores entre os pacientes infectados pelo HIV, e é bem conhecido que esses indivíduos possuem uma carga maior

de displasia induzida por HPV e câncer. Uma razão para isso é que a infecção por HIV permite ao HPV a penetração e replicação celular, além do escape imunológico das defesas do hospedeiro. Outra razão para a prevalência mais alta é explicada pela reativação mais frequente do HPV latente e o fato de que indivíduos infectados pelo HIV têm menos probabilidade de eliminar o vírus.<sup>23</sup>

Pacientes com infecção pelo HIV apresentam risco aumentado de neoplasia vulvar e vaginal. Tal como acontece com a neoplasia cervical, a incidência e a gravidade da doença pré-maligna e maligna vulvar e vaginal parecem estar correlacionadas com o agravamento da imunossupressão. Além disso, apesar da terapia padrão, os pacientes infectados pelo HIV com neoplasia vulvar ou vaginal têm maiores taxas de persistência e recorrência do que a população em geral, novamente semelhante à neoplasia cervical.<sup>5,21</sup>

A incidência de NIV de alto grau em pacientes infectados pelo HIV não foi amplamente estudada, mas os dados disponíveis são consistentes com risco aumentado. A infecção por HPV é a etiologia primária da neoplasia vulvar, vaginal e cervical. HPV e HIV interagem de várias maneiras que são relevantes para NIV de alto grau. A infecção por HPV e por HIV compartilham uma rota sexual de transmissão, e, portanto, as populações vulneráveis frequentemente coincidem. A imunossupressão mediada por HIV resulta em exacerbação da infecção por HPV e aumento da incidência e gravidade de lesões vulvares e vaginais de alto grau. A infecção por HIV parece prejudicar os mecanismos locais de imunidade do trato genital inferior, conforme demonstrado pela diminuição da densidade de células de Langerhans no tecido vulvar em pacientes infectadas pelo HIV. As manifestações clínicas da NIV de alto grau em pacientes infectados com HIV são as mesmas que para pacientes sem infecção por HIV.<sup>21</sup>

A NIV de alto grau é uma condição rara, e o rastreamento não é realizado rotineiramente na população em geral. Embora os pacientes infectados pelo HIV tenham um risco aumentado dessas doenças, não há dados ou diretrizes sobre o rastreamento de pacientes infectados pelo HIV para câncer vulvar.<sup>21</sup>

A NIV de alto grau é altamente variável na aparência e pode ser um achado visual sutil. Na população em geral, a NIV de alto grau está comumente localizada entre as posições 3:00 e 9:00 ao longo dos pequenos lábios e do introito (mapeamento dos locais vulvares de acordo com as localizações ao redor de um relógio). Em pacientes infectados com HIV, a NIV de alto grau pode ser mais extensa e dispersa. As lesões podem envolver o clitóris, uretra, ânus e fenda interglútea e podem ser facilmente esquecidas.<sup>21</sup>

O manejo de pacientes infectados pelo HIV com NIV de alto grau envolve o tratamento das lesões, bem como da infecção por HIV subjacente. A excisão cirúrgica



conservadora e a destruição das lesões são os pilares da terapia para NIV de alto grau em pacientes infectados pelo HIV. A vulvectomia total raramente é necessária, e o tratamento cirúrgico envolverá excisões de pele total (skinvulvectomia). Em casos de microinvasão ou invasão, a excisão deverá ter maior profundidade (excisão local ampla ou radical), e, em casos selecionados, será necessária a avaliação de linfonodo sentinela por mapeamento linfático da região inguinal. A terapia não excisional está indicada em casos de lesão multifocal extensa ou mesmo àquelas limitadas às áreas específicas, mas que venham a produzir sequelas permanentes sobre a anatomia, função e/ou sexualidade, por exemplo, lesões clitorianas, periuretrais ou perianais. No entanto, existem poucos dados sobre a terapia tópica (por exemplo, fluorouracil, imiquimod, interferon alfa, retinoides) em pacientes infectados pelo HIV, com tendência a ser considerada insuficiente. Os pacientes que falham no tratamento com terapia tópica devem ser tratados com excisão cirúrgica.<sup>5,21</sup>

A terapia antirretroviral (TARV) parece diminuir a incidência e recorrência de NIV. Os dados sobre seu efeito na redução do câncer de vulva são insuficientes. Poucas são as informações sobre desfechos da NIV de alto grau em pacientes HIV. O risco de recorrência da NIV de alto grau parece ser maior, assim como ocorre com a LIEAG do colo uterino. Em um estudo de pacientes com lesões anogenitais, a taxa de recorrência após o tratamento com laser foi maior em pacientes HIV (26% x 17% para pacientes HIV negativas).<sup>21</sup>

## **4 JUSTIFICATIVA**

Pacientes HIV positivas apresentam maior chance de infecção por HPV, o que determina maior incidência de NIV de alto grau. As lesões relacionadas a essa doença tendem a ser multifocais e extensas. Ainda existe pouca informação na literatura sobre o desfecho de NIV nessas mulheres, contudo acredita-se que as taxas de recorrência e progressão de doença são maiores nessa população. Pensa-se que fatores de risco relacionados a isso devam ser mais bem definidos.

## **5 HIPÓTESES**

### **5.1 Hipótese nula**

As pacientes HIV positivas não apresentam taxa de progressão de NIV de alto grau para doença invasora maior que a população geral.

### **5.2 Hipótese alternativa**

As pacientes HIV positivas apresentam maior taxa de progressão de NIV de alto grau para doença invasora que a população geral.

## **6 OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo geral**

Avaliar taxa de progressão para doença invasora e descrever fatores de risco.

### **6.2 Objetivos específicos**

Descrever o número de óbitos atribuídos à doença.

Descrever as características epidemiológicas das pacientes HIV positivas com NIV de alto grau multifocal.

Descrever apresentação clínica da NIV de alto grau multifocal em pacientes HIV positivas.

Descrever modalidades terapêuticas em pacientes HIV positivas com NIV de alto grau multifocal.

Estabelecer taxa de persistência e recorrência após a primeira terapia a laser.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHATURVEDI, A. K. et al. Risk of Human Papillomavirus–Associated Cancers Among Persons With AIDS. **JNCI**, v. 101, n. 16, p. 1120-1130, ago. 2009.
2. HOFFMAN, B. L. et al. **Ginecologia de WILLIAMS**. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.
3. PRIMO, W. Q. S. P., PRIMO, G. R. P. HPV, Papilomavírus Humano. **Femina**. v. 47, n. 12, p. 850 - 866, 2019.
4. PETRI, M. et al. **VIN usual type—from the past to the future**. ECancer. Disponível em: <<https://ecancer.org/en/journal>>. Acesso 09 set. 2020.
5. HOLSCHNEIRDER, C. H. **Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions (Vulvar Intraepithelial Neoplasia)**. Up To Date. Disponível em: <[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>. Acesso em 09 de setembro de 2020.
6. NADAL, S. R. et al Comparação das Contagens das Células de Langerhans de Tecidos Contendo Carcinoma Anal em Doentes com e sem Infecção pelo HIV. **Rev bras Coloproct**, n. 26, p 269-274, 2006.
7. BORNSTEIN, J. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 20, n. 1, p. 11-14, jan. 2016.
8. MOSCICKI, A. B. et al. **Risk of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV-Infected Adolescents**. **J Infect Dis**, v. 190, p. 1413-1421, out, 2004.
9. MOUTINHO, J. A. F. Neoplasia intraepitelial vulvar: um problema atual. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 8, p. 420-426, 2008.
10. SRODON, M. et al. The Distribution of Low and High-risk HPV Types in Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VIN and VaIN). **Am J Surg Pathol**, v. 30, n. 12, p. 1513-1518, dez. 2006.
11. WRIGHT, V. C., DAVIES, E. Laser Surgery For Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Principles And Results. **Am J Obstet Gynecol**, v. 156, n. 2, p. 374-378, fev. 1987.
12. MINKOFF, H. Influence of Adherent and Effective Antiretroviral Therapy Use on Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus–Positive Women. **J Infect Dis**, v. 201, p. 681-690, mar. 2010.
13. NEVES, N. A. et al. Neoplasia Intraepitelial Vulvar. **Projeto Diretrizes**, dez. 2012. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/neoplasia\\_intraepitelial\\_vulvar.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/neoplasia_intraepitelial_vulvar.pdf). Acesso em: 14 jul. 2021.
14. SHAKUNTALA, B. B. **Colposcopia: princípios e prática** 1 ed. Barueri. Manole. 2009.
15. RIBALTA, J. C. L. et al. Therapeutic Assessment of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions with CO2 Laser Vaporization in Immunosuppressed Patients. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 40, n. 1, p. 26–31, 2018.
16. REID, R. Physical and Surgical Principles Governing Carbon Dioxide Laser Surgery on the Skin. **Dermatologic Clinics**, v. 9, n. 2, p. 297-316, abr. 1991.
17. LEUFFLEN, L. Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia with CO2 Laser Vaporization and Excision Surgery. **Journal of Lower Tract Disease**, v. 17, n. 4, p 446-451, 2013.
18. RAMA, A. L. F. S. et al, Imiquimod cream and CO2 laser vaporization in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) 2/3 treatment, **Eur J Gynaecol Oncol**, v. 38, p. 368–371, 2017.

19. RIBEIRO, F. et al, Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Evaluation of Treatment Modalities. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 16, n, 3, p. 313-317, 2012.
20. JONES, R. W. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Aspects of the Natural History and Outcome in 405 Women. **Obstetrics & Gynecology**, v. 106, n. 6, p. 1319-1325, dez. 2016.
21. ROBINSON, W. R. **Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia in HIV-infected Women.** Up To Date. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso 09 set. 2020.
22. SAX, P. E. **Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis.** Up To Date. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso 09 set. 2020.
23. TOBY, M., CONWAY, K., SETHI, G., LEWIS, F. Usual vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. **Int J STD AIDS**, out. 2015.
24. TAUBE, J. M. Langerhans cell density and high-grade vulvar intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. **J Cutan Pathol**, v. 34, n. 7, p. 565-570, jul. 2007.
25. MASSAD, L. S. Genital Warts and Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Natural History and Effects of Treatment and Human Immunodeficiency Virus Infection. **Obstet Gynecol.** v. 118, n. 4, p. 831-839, out. 2011.
26. CONLEY, L. J. et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 359, p. 108-113, jan. 2002.

## 8 ARTICLE

### **HIV positive patients with High-grade Multifocal Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Progression Rate for Invasive Vulva Disease and Risk Factors**

Roedel, Fabíola; Montalvão Appel Binda, Márcia Luiza<sup>1</sup>

1 Professor at the Department of Gynecology and Obstetrics at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Introduction:

Malignant diseases related to Human Papillomavirus (HPV) are associated with persistent virus infection. In 90% of cases, the immune system is able to eliminate a transient HPV infection within 2 years. The host's immune response is of crucial importance in determining virus elimination or persistence. This is clearly seen in immunocompromised patients, where the malignancy potential of high-grade intraepithelial vulvar neoplasia (VIN) is fifty times greater compared to a general population. A failure of the immune system to produce an effective response to high-risk HPV is related to viral persistence and various host risk factors.<sup>1</sup>

Case reports describing the invasive potential of untreated high-grade VIN are accumulating; about 87% of untreated patients have evolved with vulvar cancer. Currently, it is not possible to predict the behavior of the lesion classified as high-grade VIN. Regardless of the treatment chosen, recurrence is common, up to 50%, particularly in patients with multifocal or immunocompromised disease.<sup>2</sup>

Screening tests for the diagnosis of VIN are not available, high-grade VIN is diagnosed during visual assessment of the vulva. To confirm the diagnosis, a biopsy of suspicious lesions can be performed.

The ideal approach for high-grade VIN, after ensuring the absence of stromal invasion, is to improve subjective symptoms and to reduce the risk of recurrence. Unfortunately, surgical removal of the lesion represents, for most cases, the standard approach. In the past, extensive surgery was performed to achieve this goal, leading in many cases to loss of anatomy and vulvar function. When planning the treatment, the extension of the lesion, risk of progression and possible functional and esthetic damage should be considered. Younger immunocompetent women can be submitted to more conservative treatments, with minimal effects on the psychosexual sphere and on the quality of life of these women. Regardless of the surgical treatment used, the recurrence rates of high-grade VIN are still high.<sup>1</sup>

Patients with HIV infection are at increased risk of vulvar and vaginal neoplasia. As with cervical neoplasia, the incidence and severity of vulvar and vaginal premalignant and malignant disease appear to be correlated with worsening immunosuppression. In addition, despite standard therapy, HIV-infected patients with vulvar or vaginal neoplasia have higher rates of persistence, recurrence and progression than the general population.<sup>3,4</sup> In these patients, the treatment should be adapted according to their immune status, HAART treatment, and the time of infection and extension of the lesion.

This study aimed to describe the characteristics of HIV-positive women with high grade VIN and their response to treatment, as well as the progression rate and risk factors.

#### Methods:

Ethical approval was obtained by the ethics committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul (CAAE: 04998918.5.0000.5327).

A cohort study was conducted to identify the risk factors associated with disease progression in HIV positive patients. A total of 20 patients seen at the gynecology oncology service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre from July 2015 to December 2019 were included in the study. The first CO<sub>2</sub> laser treatment was considered zero time. The main outcome was the disease progression. The attributed death (outcome) will be that directly related to the event (vulvar cancer). Information about disease recurrence and progression was obtained from medical records. Patients were advised to consult after 15, 30 days and 3 months of ablative treatment and every 6 months for two years.

A diagnosis of high-grade VIN was considered to be pathological result or clinically suspected lesion as described in the medical record. Persistence of disease was defined as the presence of a clinical lesion, assessed by inspection or vulvoscopy, within 30 days after the first laser session. Recurrence refers to the presence of lesions from the third month after the first laser session. Progression was defined as the presence of invasion from a biopsy result during follow-up. Regarding the characteristics of the lesions, multifocality was defined as the presence of multiple foci of disease in the vulva, and multicentricity, the presence of lesions in areas beyond the vulva, such as the cervix, vagina and / or perianal region. Complete response was defined as the absence of lesions in the vulvar region. Partial response as the presence of fewer lesions than at the time of the first treatment (time zero).

The patients were divided in two groups according to the disease progression status. In Group 1, the patients without progression to invasive disease were included. In Group 2, the patients with invasive disease were included, being that invasive disease was



considered when there was stromal invasion, when the stromal invasion was over 1 millimeter and under 2 centimeters, it was considered micro invasion.

#### Statistical Analysis:

The analyses were conducted by the software R (version 3.6.2, R Core Team, 2019. R: A language and environment for statistical computing. R: Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.) Rstudio (version 1.1.456, RStudio Team, 2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc). In order to determine the normality of the quantitative variables, the Shapiro-Wilk test was used, with the parametric variables being compared using the Student's t test (expressed as mean and standard deviation) and the nonparametric variables using the Mann-Whitney test (expressed as median and interquartiles). Qualitative variables were compared using Fisher's exact test. To correlate the variables, Kendall's correlation was used. For all comparisons, differences were considered statistically significant when the p-value was less than 0.05 and in qualitative variables, the confidence interval of the association measure did not include the unit.

#### Results:

It was verified that, out of the 20 women exhibiting all the research criteria, 15 had no disease progression (Group 1) and 5 had progression to invasive disease (Group 2). The average age at diagnosis in Group 1 was 42.6 years and in Group 2 it was 39.8 years. In Group 2, all patients were diagnosed by histology, whereas in Group 1, three patients were diagnosed by the clinical characteristics of the lesions (visualization). In Group 1, only 46.7% of the patients were smokers, while in Group 2, 80% of the patients were smokers. All patients in both groups were on ART. The average time of HIV infection was shorter in Group 2, differing in twenty-seven months. In Group 2, 80% of the patients had a positive viral load, whereas in Group 1, only 20%. However, CD4 in Group 2 was greater than 400 in 80% of patients, and in Group 1 only 46.7% were at the same level. (Table 1)

Table 1 - Epidemiological characteristics

	Group 1	Group 2	p Test
n	15	5	
Age (mean - SD)	42.60 (7.13)	39.80 (7.40)	0,460
Ethnicity (non white) (%)	4 (26.7)	1 (20.0)	1,000
Diagnosis (Inspeção) (%)	3 (20.0)	0 (0.0)	0,718
Smoking (%)			0,093
Current	7 (46.7)	4 (80.0)	
Past	3 (20.0)	0 (0.0)	
Never	5 (33.3)	0 (0.0)	
NM	0 (0.0)	1 (20.0)	
HAART (Yes) (%)	15 (100.0)	5 (100.0)	NA
HIV infection time (mean - SD)	171.00 (120.88)	144.00 (65.73)	0,681
AIDS (%)			0,480
No	5 (33.3)	3 (60.0)	
NM	2 (13.3)	0 (0.0)	
Yes	8 (53.3)	2 (40.0)	
Viral charge (%)			0,051
Positive	11 (73.3)	1 (20.0)	
NM	1 (6.7)	0 (0.0)	
Negative	3 (20.0)	4 (80.0)	
CD4 T-cells(%)			0,580
< 200	2 (13.3)	1 (20.0)	
200 to 300	4 (26.7)	0 (0.0)	
301 to 401	1 (6.7)	0 (0.0)	
> 401	7 (46.7)	4 (80.0)	
NM	1 (6.7)	0 (0.0)	

The majority of patients in Group 1 reported no symptoms at diagnosis (66.7%), in Group 2, however, pruritus with injury visualization was the most common symptom (40%). The presence of genital warts in conjunction with high grade VIN was high in both groups. High grade VIN lesions were most often found in the perineum (80%) and the labia majora (46.7%) in Group 1, in Group 2 the most affected areas were perineum (40%) and the perianal (40%). Overall patients in Group 1 had lesions in about 2 (33.3%) to 3 (33.3%) sites of the vulva, in Group 2 mostly 4 (40%) to 5 (40%) different sites were affected. About 80% of all patients presented at least one area of the vulva affected by high grade VIN. (Table 2)

Table 2 - Clinical features

	Group 1	Group 2	
Symptoms			0.090
No	10 (66.7)	1 (20.0)	
Pruritus	2 (13.3)	1 (20.0)	
Injury visualization	2 (13.3)	0 (0.0)	
Pruritus + Injury visualization	1 (6.7)	2 (40.0)	
Others	0 (0.0)	1 (20.0)	
Genital warts (Yes) (%)	8 (53.3)	2 (40.0)	1.000
Multicentric disease (Yes) (%)	12 (80.0)	4 (80.0)	1.000
Cervical disease (%)			0.574
HSIL	7 (46.7)	1 (20.0)	
LSIL	4 (26.7)	2 (40.0)	
No	4 (26.7)	2 (40.0)	
Vaginal disease (No) (%)	14 (93.3)	3 (60.0)	0.278
Perianal disease (No) (%)	14 (93.3)	4 (80.0)	1.000
Number of sites with multi centric disease(%)			0.181
0	3 ( 20.0)	1 ( 20.0)	
1	11 ( 73.3)	2 ( 40.0)	
2	1 ( 6.7)	2 ( 40.0)	
Labia minora lesion (No) (%)	6 (40.0)	0 (0.0)	0.260
Labia majora lesion (No) (%)	7 (46.7)	0 (0.0)	0.176
Introitus lesion (No) (%)	2 (13.3)	0 (0.0)	1.000
Perinium lesion (No) (%)	12 (80.0)	2 (40.0)	0.260
Perianal lesion (No) (%)	6 (40.0)	2 (40.0)	1.000
Clitoral area lesion (No) (%)	11 (73.3)	1 (20.0)	0.114
Number of sites affected (%)			0.082
1	0 ( 0.0)	1 (20.0)	
2	5 ( 33.3)	0 (0.0)	
3	5 ( 33.3)	0 (0.0)	
4	3 ( 20.0)	2 (40.0)	
5	2 ( 13.3)	2 (40.0)	

In the first consultation following the first laser treatment 53.3% of patients in Group 1 had only a partial response to treatment, but in Group 2, 100% of patients still presented high-grade VIN lesions. All patients in both groups had excision of lesions at some point in the time of the study (Table 3).

**Table 3 - Treatment characteristics**

	Group 1	Group 2	
Laser (parcial response) (%)	8 ( 53.3)	5 (100.0)	0.176
Laser associated treatments (excisional)(%)	6 (100.0)	1 (100.0)	NA
Previous treatment (Yes) (%)	9 (60.0)	4 (80.0)	0.787
Excisional treatment(Yes)(%)	5 (55.6)	3 (75.0)	0.962
Imiquimod (Yes)(%)	5 (55.6)	2 (50.0)	1.000
Trichloroacetic acid (Yes)(%)	4 (44.4)	2 (50.0)	1.000
Previous laser (Yes)(%)	6 (40.0)	1 (25.0)	1.000

In the 3 months following the first laser treatment 46.2% of patients in Group 1 had no lesions in the vulva, on the other hand 100% of patients in Group 2 had persistence of the disease. The application of the Mann-Whitney statistic test evidenced a trend for statistic difference when combined treatment was performed. (Table 4)

**Table 4 - Treatment follow-up**

	Group 1	Group 2	
3 months follow-up (no lesion) (%)	6 ( 46.2)	0 ( 0.0)	0.193
Disease persistence (Yes) (%)	8 ( 57.1)	5 (100.0)	0.227
Disease recurrence (Yes) (%)	4 ( 26.7)	0 ( 0.0)	0.637
Date of recurrence months (mean - SD)	23.50 (10.54)	NaN (NA)	NA
Number of laser sessions (%)			0.183
1	10 ( 71.4)	1 ( 20.0)	
2	2 ( 14.3)	1 ( 20.0)	
3	1 ( 7.1)	1 ( 20.0)	
4	1 ( 7.1)	2 ( 40.0)	
Combine treatment after first treatment	3 ( 23.1)	5 (100.0)	0.016
Exc+Imiquimod (%)	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)	0.608
Number of excisions (%)			0.315
1	2 ( 66.7)	1 ( 20.0)	
2	1 ( 33.3)	2 ( 40.0)	
3 or more	0 ( 0.0)	2 ( 40.0)	
Complete response during follow up (Yes) (%)	4 ( 26.7)	2 ( 40.0)	1.000
Time to complete response (mean - SD)	14.25 (17.54)	23.33 (22.01)	0.568
Progression to microcarcinoma(%)	0 ( NaN)	1 ( 20.0)	NaN
Follow up time (median - IQR)	19.00 [8.00, 36.50]	46.00 [45.00, 48.00]	0.003
Active disease in last consultation(Yes)(%)	10 (66.7)	3 (60.0)	1.000
Death (No) (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA

#### Discussion:

The vulvar carcinoma, has been considered an infrequent disease and very typical in post menopause women. There has been evidence, however, which demonstrate the existence of a two way of vulvar carcinogenesis that presented clinical, epidemiological

and diverse histological characteristics. The first one is related to a viral infection by HPV, most frequently in young women and also associated to high level of VIN, however in a distinctive way, the second one, occurring without the presence of the virus, affecting older women, related to differentiated VIN as well as sclerotic vulvar lichen. Due to the high prevalence of infection by HPV in women after their first sexual intercourse, it has been seen a higher incidence of higher degree of CIN in the last decades.

Studies in cohorts where women were predominantly HIV negative indicate that high grade VIN tends to occur in a slightly older age group (47–50 years), predominantly in smokers, with a lower proportion having concomitant or previous lower genital tract dysplasia.<sup>5</sup> In our study, the median age of HIV positive women who developed vulvar intraepithelial neoplasia was 41.9 years and in both groups the majority of patients were smokers (group 1 46.7%, group 2 80%). In accordance with our results, Massad, 2011 found the highest incidence of VIN in HIV-positive women amongst those 40–44 years.

There is a high interest in defining risk situations for the malignant progressions of high degree VIN. In HIV positive patients it has been speculated that immunological markers such as CD4 and viral load, besides other factors such as smoking, HIV infection period as well as the disease extension (multifocal and multicentric). HIV-infected patients are also more likely to have a higher HPV viral load than those without HIV infection, this burden of infection becomes increasingly marked as the immune system weakens with the natural history of the HIV virus.<sup>7</sup>

Substantial information suggests an association between immunosuppression and development of vulvar neoplasia. Data from tumor registries from renal transplant recipients suggest that, in immunosuppressed patients, vulvar carcinoma is more frequent than cervical carcinoma. The risk of development of vulvar or perianal cancer, including carcinoma in situ, is estimated to be about 100 times higher in renal transplant recipients than in the general population.<sup>9</sup>

Most of the studies show a relationship between SIL and CD4+ immunosuppression. Toby, 2015 observed patients with VIN and verified that despite the low CD4 count (116cells/mm<sup>3</sup> (range 2-240), at the time of diagnosis of high grade VIN, the median CD4 was 500cells/mm<sup>3</sup> (range 59-761). The majority (6/7) were taking combined antiretroviral therapy and had an HIV viral load of <20 copies/ml at presentation. In our study, there is no difference in the immunological status, accessed by CD4 count between groups 1 and 2.

Several studies show that HIV-positive patients are at increased risk of developing multifocal and multicentric disease on the lower genital tract. Ribalta et al., 2018 showed

that these patients had up to 3 affected areas on the vulva, whereas Bradbury et al., 2016 showed that 63.6% of patients had multifocal disease. In this cohort most of our patients had multentricentric disease at the beginning of the treatment, 80% had at least one area of the vulva affected. Furthermore, the patients in group 2 that had progression of the disease had four or more areas of the vulva affected. This suggests that they probably had lesions untreated and therefore longer time between diagnostic and treatment.

The importance of identification and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia in HIV positive women is shown by a study in New Zealand in which seven of eight women with vulvar intraepithelial neoplasia, who were untreated, developed invasive vulvar carcinoma.<sup>1</sup> In our group of patients, even though they were submitted to a periodic surveillance, we found a progression rate of 25% during follow up.

In Group 2 the kind of presentation of the disease takes multiple interventions until complete response, 60% of those patients had at least 3-4 laser sessions and they all had combine treatment, such as excision, for better response. This shows that in this scenario complete response is difficult to obtain and in order to reach it is necessary multiple therapeutic approaches. Discordant to the study by Ribeiro, 2012, the response rate varied from 81.8% in ablation with CO2 laser to 100% in vulvectomy and imiquimod. However, in prolonged time, one third of the patients presented lesion recurrence despite the modality of the treatment. Recurrence rates of NIV treated through ablation with CO2 laser versus those with surgical excision have also been the same as those on the experiment presented by Jones et al, 2016.

Despite it all, this study could not prove any additional risk to the progression of high grade VIN to cancer. Even though there were some differences found, they were not statistically significant. These differences were found in group 2, in regards to the higher volume of the disease, expressed by compromised vulvar sites, elevated persistence rate after the first laser section, higher number of combined treatment, specially excisionals as well as higher time for a complete response. Although it was a singular group of patients, the low number of cases compromised more conclusive results.

#### References:

1. PETRI, M. et al. **VIN usual type—from the past to the future**. ECancer. Available at: <<https://ecancer.org/en/journal>>. Access 09 set. 2020.
2. HOFFMAN, B. L. et al. **Ginecologia de WILLIAMS**. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014
3. HOLSCHNEIRDER, C. H. **Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions (Vulvar Intraepithelial Neoplasia)**. Up To Date. Available at: <[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>. Access 09 de set. 2020.

4. ROBINSON, W. R. **Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia in HIV-infected Women.** Up To Date. Available at: <www.uptodate.com>. Access 09 set. 2020.
5. TAUBE, J. M. Langerhans cell density and high-grade vulvar intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. **J Cutan Pathol**, v. 34, n. 7, p. 565-570, jul. 2007.
6. MASSAD, L. S. Genital Warts and Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Natural History and Effects of Treatment and Human Immunodeficiency Virus Infection. **Obstet Gynecol.** v. 118, n. 4, p. 831-839, out. 2011.
7. TOBY, M., CONWAY, K., SETHI, G., LEWIS, F. Usual vulval intraepithelial neoplasia in HIV-positive women. **Int J STD AIDS**, out. 2015.
8. RIBALTA, J. C. L. et al. Therapeutic Assessment of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions with CO2 Laser Vaporization in Immunosuppressed Patients. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 40, n.1, p. 26-31, 2018.
9. CONLEY, L. J. et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 359, p. 108-113, jan. 2002.
10. BRADBURY, M. et al. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Clinical Presentation, Management and Outcomes in Women Infected with HIV. **AIDS**, v. 30, n. 6, p. 859-867, 2016.
11. RIBEIRO, F. et al, Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Evaluation of Treatment Modalities. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 16, n, 3, p. 313-317, 2012.
12. JONES, R. W. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Aspects of the Natural History and Outcome in 405 Women. **Obstetrics & Gynecology**. v. 106, n. 6, p. 1319-1325, dez. 2016.

## **9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As mulheres soropositivas para HIV têm risco aumentado de desenvolver NIV, com tempo de evolução mais precoce que a população geral. As lesões são extensas, sendo multifocais e multicêntricas, tornando o processo terapêutico frequentemente insuficiente. A modalidade que combina métodos diferentes (excisional, tópico e/ou laser) parece ser mais efetiva do que a modalidade única.

Em decorrência da baixa taxa de resposta completa, a vigilância cuidadosa do trato genital inferior é essencial em mulheres HIV positivas, incluindo um exame completo da vulva, vagina e colo do útero. Isso objetiva diagnosticar e tratar qualquer lesão suspeita de invasão. Também o acompanhamento rigoroso após o tratamento é obrigatório para excluir recidiva ou progressão precoces.

Mais estudos são necessários para avaliar a associação de HPV, infecção por HIV e estado imunológico no desenvolvimento de NIV e progressão para carcinoma vulvar.



## 10 ANEXOS

### Anexo A: Instrumento de Coleta de Dados

**Dados de Identificação:**

Número de ordem (IDNUM); \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário (PRONT) \_\_\_\_\_

Data de nascimento(DTNASC): \_\_\_\_\_

Data do primeiro laser (DTLASER) \_\_\_\_\_

**Raça**

\_\_\_ 1 branca

\_\_\_ 2 parda

\_\_\_ 3 negra

**Diagnóstico (DIAG)**

\_\_\_ 1 Histologia

\_\_\_ 2 somente visualização

**Tabagismo (TAB)**

\_\_\_ 0 Nunca

\_\_\_ 1 Atual

\_\_\_ 2 Passado

\_\_\_ 99 Não mencionado

**USO DE ANTIRETROVIRAL (RETROVIRAL)**

\_\_\_ 0 NÃO

\_\_\_ 1 SIM

**TEMPO DE infecção por HIV EM meses (TEMPOHIV)**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 999 NÃO MENCIONA

**SIDA (SIDA) - (CA DE COLO, LINFOMA, NEUROTOXO..)**

\_\_\_ 0 NAO

\_\_\_ 1 SIM

**Carga Viral (CARGA)**

\_\_\_ 0 Negativa

\_\_\_ 1 Positiva

\_\_\_ 99 não menciona

**Valor da carga Viral (VALORCARGA) \_\_\_\_\_**

**Valor de CD4 (CD4) – momento do laser**

- \_\_\_ 0 (menor que 200)
- \_\_\_ 1 (200-300)
- \_\_\_ 2 (301-400)
- \_\_\_ 3 (maior que 401)
- \_\_\_ 99 não menciona

**VALOR absoluto CD4 (ABSOLUTOCD4) \_\_\_\_\_**

**Sintomas (SINT)**

- \_\_\_ 0 Não
- \_\_\_ 1 Prurido ou ardência
- \_\_\_ 2 Visualização/lesão palpável
- \_\_\_ 3 (1+2)
- \_\_\_ 4 outros

**Lesões condilomatosas sincrônicas vulvares (CONDI)**

- \_\_\_ 0 Não
- \_\_\_ 1 Sim
- \_\_\_ 99 Não menciona

**Lesões multicêntricas (presente em colo/vagina/ reg perianal) (MULTIC)**

- \_\_\_ 0 Não
- \_\_\_ 1 colo
- \_\_\_ 2 vagina
- \_\_\_ 3 reg perianal
- \_\_\_ 99 não menciona

**Tipo de lesões multicêntricas (TIPOMULTI)**

- \_\_\_ 1 ALTO GRAU COLO
- \_\_\_ 2 BAIXO GRAU COLO (PAPILOMAS/CP COM BX GRAU)
  
- \_\_\_ 1 ALTO GRAU VAGINA
- \_\_\_ 2 BAIXO GRAU VAGINA (CP/ PAPILOMAS)
  
- \_\_\_ 1 ALTO GRAU PERIANAL
  
- \_\_\_ 1 OUTRAS. QUAL?

**Localização de lesões na vulva (LOCA)**

- \_\_\_ 1 Pequeno lábio

- 2 Grande lábio
- 3 Fúrcula
- 4 Períneo
- 5 perianal
- 6 paraclitoridaina/parauretral
- 7 OUTRA. QUAL? \_\_\_\_\_

**Número de áreas comprometidas (NVULVA)**

- 1 (1)
- 2 (2)
- 3 (3)
- 4 (4)
- 5 (5 OU MAIS)

**TRATAMENTO PRÉVIO NA REGIÃO VULVAR (TTOPREVIO)**

- 0 NÃO
- 1 SIM

**Tipo de tratamento prévio (TIPOTTOPREVIO)**

- 1 EXCISIONAL
- 2 IMIQUIMOD
- 3 ATA
- 4 OUTROS. QUAL? \_\_\_\_\_
- 99 NÃO MENCIONA

**Outros tratamentos junto com o primeiro laser (OUTROLASER)**

- 0 não
- 1 sim

**Qual? (TIPOOUTROLASER)**

- 1 excisional
- 2 cauterização
- 3 excisional + cauterização
- 4 outros, Qual? \_\_\_\_\_

**Resultado após primeiro laser- avaliado na primeira reconsulta – 15 OU 30 DIAS (1LASER)**

- 0 sem melhora (COM LESÕES IGUAIS)
- 1 resposta parcial (PRESENÇA DE LESÕES)
- 2 resposta completa (SEM LESÕES)

**CONSULTA EM 3 MESES (CONSULTA3MESES)**

- 0 SEM LESÕES
- 1 COM LESÕES

**PERSISTÊNCIA**

\_\_\_ 0 não

\_\_\_ 1 sim

**RECORRÊNCIA (RECORRENCIA)**

\_\_\_ 0 NÃO

\_\_\_ 1 SIM

**DATA DA 1A. RECORRENCIA** \_\_\_\_\_

**Número TOTAL de laser (NLASER)** \_\_\_\_\_

**Tratamento combinado (TTOCOMB)**

\_\_\_ 0 NAO

\_\_\_ 1 SIM

**Tipo de tratamento combinado PÓS-LASER (TIPOTTOCOMB)**

\_\_\_ 1 EXCISIONAL

\_\_\_ 2 IMIQUIMOD

\_\_\_ 3 OUTROS

**NÚMERO DE TTO EXCISIONAIS(NEXCISÕES)**

\_\_\_ 1 (UM)

\_\_\_ 2 (DOIS)

\_\_\_ 3 (TRÊS)

\_\_\_ 4 (MAIS DE TRÊS)

**RESPOSTA COMPLETA?**

\_\_\_ 0 não

\_\_\_ 1 sim

**Tempo necessário para resposta completa (RESPCOMPLETA)** \_\_\_\_\_ meses

**PROGRESSÃO (PROGR)**

\_\_\_ 0 NÃO

\_\_\_ 1 SIM

**Tipo de Progressão (TIOPROG)**

\_\_\_ 1 MICROCARCINOMA

\_\_\_ 2 CARCINOMA INVASOR

**TTO DA PROGRESSÃO (TTOPROGRESSAO)**

\_\_\_ 1 HEMIVULVECTOMIA de pele

\_\_\_ 2 VULVECTOMIA de pele

\_\_\_ 3 HEMIVULVECTOMIA radical

\_\_\_ 4 vulvectomy radical

**Status do linfonodo sentinela na progressão**

\_\_\_ 0 negativo

\_\_\_ 1 positivo

\_\_\_ 2 não realizou

**Número de linfonodos sentinelas comprometidos**\_\_\_\_\_

**Linfadenetomia**

\_\_\_ 0 não

\_\_\_ 1 sim

**Tratamento complementar pós progresso**

\_\_\_ 0 não

\_\_\_ 1 radioterapia

**MARGENS NA INVASÃO (MARGENS)**

\_\_\_ 0 NÃO COMPROMETIDAS

\_\_\_ 1 COMPROMETIDAS

**Data da última consulta (DATAULTIMA)**\_\_\_\_\_

**Atividade da Doença na última consulta (ATIVDOENÇA)**

\_\_\_ 0 Não

\_\_\_ 1 Sim

**ÓBITO (OBITO)**

\_\_\_ 0 NÃO

\_\_\_ 1 PELA PROGRESSÃO

\_\_\_ 2 OUTRA CAUSA

**DATA DO OBITO (DATAOBITO)**\_\_\_\_\_