ISSN: 2674-8584 Edição Extra- 2023

INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO

CARCINOMA DE VULVA:
Revisão de Literatura

Jarbas de Sousa Silva
Laura Maria Pouzas Torres
Maria Luiza Machado do Nascimento
Nathânia Aparecida Luna Peron
Ivana Vilela Kalil

Resumo

Introdução: O carcinoma de células escamosas (CCE) da vulva corresponde a menos de 5% das neoplasias ginecológicas e representa a neoplasia vulvar mais comum. Apresenta maior incidência em mulheres pós-menopausa aumentando sua prevalência com a idade. A etiologia do carcinoma de vulva ainda não está totalmente esclarecida, sendo provável sua origem multifatorial. Na maioria dos casos, nas pacientes com CCE vulvar, há história prévia ou subsequente de lesão intraepitelial vaginal/cervical escamosa, ou carcinoma cervical. **Objetivo:** retratar o carcinoma de células escamosas vulvar através de revisão de literatura, discutindo uma etiologia, diagnóstico e tratamento. **Método:** O estudo exploratório-descritivo, com procedimentos de revisão bibliográfica de literatura, foi realizado a partir de pesquisa bibliográfica em bases de dados (*Scientific Electronic Library Online (*SCIELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), UpToDate e *PubMed*), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “carcinoma”, “CCE Vulvar”, “epidemiologia”, “prognóstico”, “tratamento”. **Conclusão:** o estudo revelou mudanças nas características das neoplasias de vulva nos últimos anos pelo reconhecimento de uma associação com o Papiloma Vírus Humano (HPV), diminuindo a idade das mulheres acometidas pelo câncer de vulva. O tratamento de escolha básico permanece sendo cirúrgico, porém, novas estratégias terapêuticas têm sido estudadas e apontadas como promissoras. A prevenção envolve a vacinação contra o HPV, o combate ao tabagismo e o autoexame.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas. Neoplasias Vulvares.

Introdução

A vulva está localizada no triângulo anterior do períneo e é composta por lábios maiores e menores, clitóris, bulbo do vestíbulo vaginal e glândulas vestibulares menores (glândulas de Skene) e maiores (glândulas de Bartholin) (CUNNINGHAM *et al*, 2020; ROGERS; CUELLO, 2018).

Entre as neoplasias no trato ginecológico, os tumores vulvares são os menos frequentes, sendo a pele dos lábios a região vulvar mais acometida, e as neoplasias originadas do clitóris e das glândulas vestibulares as mais raras (CUNNINGHAM *et al*, 2020; ROGERS; CUELLO, 2018). O carcinoma de células escamosas (CCE) da vulva representa a neoplasia vulvar mais comum, diagnosticado em cerca de 90% dos casos que, no entanto, corresponde a menos de 5,6% tumores malignos do trato genital feminino (MOSCOSO *et al*., 2022).

Historicamente os CCE foram classificados a partir de suas características morfológicas, com vários tipos e subtipos histológicos, como: basaloide, verrucoso, queratinizante e não queratinizante, assim como outras variantes pouco frequentes, o que resultou na falta de implicações prognósticas. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em setembro de 2020, divulgou uma importante mudança conceitual na caracterização do CCE, passando a priorizar a associação ao Papiloma Vírus Humano (HPV) em detrimento às características histológicas, dividindo, assim, em dois tipos principais: associados ao HPV e independentes ao HPV (CARRERAS-DIEGUEZ *et al*., 2021).

Essas mudanças são resultado do conhecimento de que as neoplasias vulvares acometem, principalmente, mulheres na pós-menopausa e podem ou não estar relacionadas ao HPV, estimando-se em 40% a 51% de câncer de vulva com positividade para este vírus. Em razão do aumento da incidência de HPV nos últimos anos, tem sido observada a associação com a diminuição da idade média de ocorrência de câncer de vulva, sendo essas características perceptíveis em países ou regiões em que o controle do HPV é pouco efetivo. Em suma, os cânceres de vulva associados à presença do HPV, atingem uma faixa etária mais jovem (< 50 anos) (ROGERS; CUELLO, 2018).

Outra via reconhecida na etiopatogênese do câncer vulvar é a do líquen escleroso, relacionado a menos de 5% dos casos e afeta majoritariamente mulheres após a menopausa (50-80 anos) (JIN; LIANG, 2019).

O líquen escleroso (LE) é uma dermatose crônica e benigna cuja apresentação se dá por afinamento e hipocromia epitelial associada a sintomas dolorosos e pruriginosos, principalmente em região de vulva, mas podendo ocorrer em qualquer área da pele. Com etiologia indefinida, o LE está relacionado a fatores genéticos, hormonais, imunológicos e locais, possuindo presunção clínica e confirmação diagnóstica com análise histopatológica. As evidências científicas atuais corroboram a associação do LE à neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (NIV), a qual é precursora do CCE. Comumente, mulheres com CCE vulvar possuem LE não diagnosticado, assintomático e não tratado. Entretanto, apesar da relação, o risco de evolução para CCE em mulheres com LE é aproximado em menos de 5% (COOPER; ARNOLD, 2022).

Estudo alemão apontou que a incidência dos cânceres de vulva cresceu 6,7% em todas as faixas etárias com destaque para mulheres entre os 30 e 69 anos, passando de 1,7/100.000 mulheres, em 1999, para 3,6/100.000 mulheres, em 2011. Estudos realizados em diversos países como Estados Unidos, Canadá, Dinamarca, Reino Unido, Bélgica e Holanda tem apontado para a mesma direção: aumento moderado de casos, especialmente em mulheres mais jovens (BUTTMANN-SCHWEIGER *et al*., 2015).

Essas duas vias reconhecidas como causas do câncer vulvar, especialmente a do HPV, pelo aumento da incidência e da diminuição da idade das mulheres afetadas, despertou o interesse dos pesquisadores, aumentando o número de pesquisas acerca do tema. Estudos mais recentes têm também apontado para novas descobertas como a neoplasia intraepitelial vulvar de tipo diferenciado (dVIN), relacionado ao HPV e com características singulares de histomorfologia, risco de progressão e patogênese molecular, sendo um desafio devido à falta de critérios diagnósticos precisos e reprodutíveis (JIN; LIANG, 2019).

Com etiologia não completamente esclarecida, características invasivas e complexas, risco de recidiva, além de tratamento mutilatório e invasivo, os carcinomas de vulva afetam sobremaneira a qualidade de vida das pacientes, exigem internamentos prolongados e podem trazer comorbidades graves como tromboembolismo, justificando o estudo aprofundado do tema e discussões que

envolvam os tipos de neoplasias, formas de prevenção, diagnóstico precoce e novidades nos tratamentos.

Especialmente em países como o Brasil, em que o desenvolvimento econômico é desigual, afetando o acesso em saúde, à informação e à educação, o que potencializa a ocorrência de contágio do HPV, compreender o grupo de cânceres de vulva e disseminar conhecimento a respeito do tema é relevante à saúde em geral, em particular à saúde pública.

O estudo objetivou retratar o carcinoma de células escamosas vulvar, através de revisão de literatura, discutindo sua etiologia, diagnóstico e tratamento.

Método

Este estudo é uma pesquisa tipo exploratória-descritiva, realizada na cidade de Ipatinga-MG, através de uma revisão literária e seguindo as normas da ABNT. Pretendeu examinar e compreender sobre o carcinoma de vulva, assim como descrever, analisar e correlacionar fatos ou fenômenos sem manipulá-los. Quanto aos procedimentos, se configura como revisão bibliográfica.

A pesquisa bibliográfica é descrita em forma de revisão narrativa da literatura com artigos coletados e avaliados de novembro de 2019 a setembro de 2022, sendo a análise feita manualmente pelos autores do estudo, com o intuito de contribuir para a ampliação do conhecimento acerca da etiologia, evolução, tratamento e prognóstico das neoplasias vulvares mais recorrentes, fornecendo informações que possam favorecer o aprendizado dos profissionais de saúde, dos estudantes da área e dos pacientes.

A seleção bibliográfica ocorreu através da pesquisa em bases de dados, como: *Scientific Electronic Library Online (*SCIELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), UpToDate e *PubMed*; utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “carcinoma”, “CCE Vulvar”, “epidemiologia”, “prognóstico”, “tratamento” e aplicado um filtro para restringir a busca a artigos em inglês, português e espanhol. Foram avaliados 100 artigos científicos e, destes, selecionados 40 para a confecção do estudo, de acordo com a ferramenta de pergunta PICO (Acrônimo para P: população/paciente; I: intervenção; C: comparação /controle; O: desfecho)

Para a seleção e elegibilidade das bibliografias, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em periódicos científicos (jornais e revistas), nos últimos sete anos (2015 a 2022), nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola e com Qualis superior a B3 ou fator de Impacto superior a 1,00 devidamente descritos em lista de classificação no Apêndice A, sendo incluídos 40 artigos. Também foram utilizados livros e manuais médicos que tratam do tema. Aqueles com qualis inferior a B3 ou fator de impacto inferior a 1,00 foram descartados para a realização do estudo, totalizando um total de 60 artigos não selecionados.

Revisão de literatura

NEOPLASIAS DE VULVA

Há diversos tipos histológicos de câncer de vulva. Entre eles, os extremamente raros são: o carcinoma basocelular; a doença de Paget da vulva; o adenocarcinoma, sem outra especificação; o carcinoma da glândula de Bartholin e o sarcoma. Os mais comuns são os melanomas e, em primeiro lugar, correspondendo a 80% de todos os casos, os carcinomas de células escamosas (CCE) (ROGGERS; CUELLO, 2018). Outrossim, o carcinoma basocelular, o tipo mais comum de câncer de pele, é mais frequentemente encontrado em áreas da pele expostas ao sol, porém ocorre raramente na vulva (BEREK; KARAM, 2021).

Cerca de 8% de todos os cânceres de vulva que começam nas células das glândulas, em sua maioria, nas glândulas de Bartholin, são adenocarcinomas. Podem ser facilmente confundidos com cistos e, portanto, nem sempre o diagnóstico é fácil e rápido. Eles também podem se formar nas glândulas sudoríparas da pele vulvar, ainda que infrequentes (BEREK; KARAM, 2021).

A doença de Paget da vulva é uma condição em que as células de adenocarcinoma são encontradas na camada superior da pele vulvar. Até 25% das pacientes com doença de Paget vulvar também têm um adenocarcinoma vulvar invasivo (em uma glândula de Bartholin ou glândula sudorípara) (BEREK; KARAM, 2021).

Um sarcoma é um câncer que começa nas células dos ossos, músculos ou tecido conjuntivo. Menos de dois, em cada cem cânceres vulvares, são sarcomas. Ao

contrário de outros cânceres de vulva, os sarcomas vulvares podem ocorrer em mulheres em qualquer idade, inclusive na infância (KARAM; BEREK; KIDD, 2021).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (CCE)

A maioria dos cânceres de vulva é carcinoma de células escamosas. Este tipo de câncer começa nas células escamosas, o principal tipo de células da pele. Acomete, predominantemente, mulheres na pós-menopausa, aumentando sua incidência com a idade. Em menos de 50% das pacientes com CCE vulvar existe lesão intraepitelial cervical escamosa concomitante e em mais de 70% dos casos há história prévia ou subsequente de lesão intraepitelial vaginal/cervical escamosa, ou carcinoma cervical (KARAM; BEREK; KIDD, 2021).

Existem os subtipos de CCE, sendo eles o tipo queratinizante, o basaloide e o carcinoma verrucoso. O tipo queratinizante é o mais comum, pois geralmente se desenvolve em mulheres mais velhas e não está relacionado à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Os tipos basaloide e verrucoso são menos comuns; estes são os tipos mais frequentemente encontrados em mulheres mais jovens com infecções por HPV (KARAM; BEREK; KIDD, 2021).

O carcinoma verrucoso, é um subtipo incomum, sendo necessário reconhecê-lo, pois possui crescimento lento e possui baixa malignidade. As suas características notórias são uma grande massa verrucosa composta de fungos e pouco metastática. Todavia, na maioria das vezes, se situa em local altamente maligno. A partir disso é imprescindível distingui-lo, com o intuito de dar uma melhor avaliação diagnóstica, que pode ser mais bem direcionada por uma biópsia (KARAM; BEREK; KIDD, 2021).

MELANOMAS

O tipo mais comum de lesão pigmentar vulvar que origina o câncer de vulva é o melanoma. Por sua vez, compõe de 5 a 10% de todos os cânceres vulvares, sua epidemiologia é composta por mulheres, principalmente, caucasianas, acima de 60 anos de idade. A sua origem inclui mudança do tamanho, da forma e da cor da lesão pigmentar, sendo seu sintoma primário, o prurido (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

Os melanomas são o segundo tipo de câncer de vulva mais frequente (correspondem a seis em cada cem cânceres de vulva); embora com incidência expressivamente inferior aos CCE e considerados raros no contexto geral das neoplasias. A maioria dos melanomas vulvares envolve o clitóris ou os pequenos lábios, e se manifesta, em geral, pela lesão vulvar pigmentada, que, ao ser percebida, deve ser biopsiada ou excisada para diagnóstico (KARAM; BEREK; KIDD, 2021).

O melanoma vulvar, caracteristicamente, possui cor preta ou marrom escuro, podendo ocorrer o melanoma vulvar amelanocítico, apresentando cor similar à da pele do indivíduo. A fim de auxiliar o diagnóstico em lesões de pele, utiliza-se o ABCDE: “A”, com intuito de averiguar assimetria; “B”, borda; “C”, cor; “D”, diâmetro superior a 6 mm, e, “E”, evolução do tamanho (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

TIPOS DE MELANOMAS

ETIOLOGIAS PREVALENTES

Há diversas lesões que ocorrem na vulva, algumas mais comuns, outras menos comuns ou até raras. Em virtude disso, é necessário saber quais são as suas características, os diagnósticos diferenciais, como também, a sua malignidade. Além disso, é imprescindível a análise da aparência das lesões, das condições associadas, da efetividade de terapias tópicas e do papel da biópsia ao descrever a lesão. No entanto, depreende-se que a epidemiologia e a clínica da paciente têm destaque (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

As lesões vulvares pigmentadas mais comumente encontradas são: hiperpigmentação fisiológica ou pós-inflamatória, lesões intraepiteliais escamosas, nevos melanocíticos, queratose seborreica, angioqueratoma e acrocódon (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

A hiperpigmentação fisiológica é prevalente em mulheres com pele naturalmente escura, possui como características: mancha indolor, simétrica, plana e lisa; em relação a cor, pode ser marrom ou aproximando-se à tonalidade preta. Encontra-se, geralmente, em lábio maior da vulva e na borda externa dos pequenos

lábios, possuindo diagnóstico clínico. Já a hiperpigmentação pós-inflamatória, ocorre devido a uma inflamação anterior por alguma causa inespecífica, sua cor é variável de bronzeado claro à cinza, azul, marrom ou preto, e possui forma plana. O local e o modelo dependem de como ocorreu a inflamação. O seu diagnóstico é feito a partir de diversas biópsias com estudo anatomopatológico, em virtude de direcionar a benignidade ou a malignidade da lesão (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

As lesões intraepiteliais escamosas, são lesões que podem ser vermelhas, brancas ou do tom da pele do indivíduo. A sua formação é vista em lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) e em alto grau da vulva (HSIL), sendo mais bem descritas a seguir. Essas lesões, como em HSIL da vulva, podem ser similares a queratose seborreica, que são pequenas e benignas, comuns em região do tronco, como forma de pápulas marginadas, com aspecto que pode ser em bronze, marrom ou preta; quando vista em região vulvar, é solitária, sendo seu diagnóstico dado por biópsia (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

Os nevos, outro tipo comum de lesão pigmentada vulvar, são 90% benignos e assintomáticos. A sua forma é de mácula simétrica com tonalidade bronze ou marrom, ou em pápulas. Geralmente, respeita os quesitos do ABCDE sobre lesões de pele. Qualquer dúvida diagnóstica sobre este tipo de lesão, a biópsia deverá ser realizada. Assim como o nevo, os angioqueratomas são indolores, contudo, sua cor é variável, podendo ser vermelho escuro, roxo, azul ou preto. Seu formato é plano e tem como composição vasos sanguíneos superficiais, com espessamento mais externo da epiderme. Podem ser solitários ou múltiplos, e localizam-se apenas nos grandes lábios. Os acrocódons também são benignos, com aspecto macio, podendo ser bronzeados ou marrons, únicos ou agrupados em regiões de dobras inguinais, sendo mais comumente visto em mulheres obesas (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

ETIOLOGIAS POUCO FREQUENTES

O diagnóstico diferencial de lesões pigmentadas da vulva é importante, visto que direciona a propedêutica do médico durante sua avaliação clínica. Os

componentes de menor prevalência, são: melanose vulvar, lesões de líquen plano, nevo melanocíticos atípico, melanomas e varizes (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

A melanose vulvar, possui forma pigmentada plana com coloração em bronze, marrom ou preta, é grande e mal demarcada, irregular no contorno e assimétrica na forma. Localizada, na maioria das vezes, em lábios menores da região vulvar (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

A lesão de líquen plano é classicamente hipertrófica e erosiva, encontrada, prevalentemente, em pacientes negras. Sua erupção é papuloescamosa e com pápulas pigmentadas, dando origem a diversos tamanhos com bordas variáveis. Sua cor varia de azul acinzentado à marrom (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

O nevo melanocítico atípico é encontrado em adolescentes e em mulheres no menacme. Possui aspecto de mácula pigmentada lisa em região superficial, assimétrica, com margens descontínuas, tamanho elevado e pigmentação irregular em região interna da lesão (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

Por fim, das etiologias infrequentes de lesões pigmentares da vulva, encontram-se as varizes, vistas prevalentemente em grávidas, e diagnosticadas ao exame clínico por meio de vitropressão (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

LESÕES RARAS

As lesões pigmentadas raras, são: os carcinomas basocelulares pigmentados e os hidradenoma papilares. O primeiro tipo de carcinoma aparece em região de grandes lábios, em idosas, com aparência de pápula de tonalidade da pele; podem ser pequenas placas ou nódulos. Enquanto o segundo, constitui aparência lisa, macia, podendo variar à firme, com tonalidade rosa-avermelhada ou escurecida (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

Além das lesões pigmentares raras já citadas, há o melanoma amelanocítico, com conformações que podem ser máculas, pápulas ou nódulos róseos ou vermelhos; em grande parte dos casos, possuem borda bem delimitada, e em alguns de seus tumores, podem ter apresentação marrom-clara. Muitas vezes é confundido com lesão

benigna, o que faz com que ocorra grande desafio diagnóstico (GELLER; SWETTER, 2022).

Destarte, o melanoma é a segunda malignidade vulvar mais comum, não havendo consenso sobre seu estadiamento. Todavia, atualmente, é recomendável utilizar o sistema da União Internacional para o Controle do Câncer (AJCC), que inclui o nível Clark (avalia o nível de invasão tumoral), espessura Breslow (avalia a espessura do tumor), ulceração e disseminação. Cabe ressaltar que, o AJCC se constitui da classificação TNM, onde,"T", avalia o tamanho do tumor, "N", o acometimento linfonodal, e, "M", suas metástases. Esses melanomas de mucosa têm prognóstico ruim com baixa sobrevida em 5 anos (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer vulvar é raro, principalmente, em mulheres jovens. Entretanto, nos últimos anos houve um aumento nessa parcela populacional. Este crescimento se deve, em grande parte, à elevação da infecção por HPV que, na maioria das vezes, está relacionado ao contato sexual desprotegido, sendo incluso contato genital, anal ou oral com a vulva. O HPV é um importante fator de risco, assim como a imunodeficiência, a história prévia de neoplasia maligna ou benigna intraepitelial vulvar ou cervical, as lesões intraepiteliais vulvares escamosas e o tabagismo (HOLSCHNEIDER, 2022).

O CCE vulvar representa 90% das neoplasias malignas vulvares, e manifesta-se da lesão precursora, a neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Aproximadamente 1/3 dos CCE vulvares são provocados pelo HPV e a lesão precursora para esse grupo é a NIV habitual ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau. Grande parte dos CCEs vulvares não apresentam dependência ao HPV e manifestam-se no âmbito de dermatoses crônicas. As mutações somáticas de TP53 apresentam implicação na patogênese desta categoria, cuja lesão precursora é conhecida como a neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN) (DASGUPTA *et al*., 2020).

O câncer de vulva é caracterizado em somente 2% a 5% das malignidades ginecológicas (ROGERS; CUELLO, 2018). Em contrapartida, Olawaiye; Cuello e Rogers (2021) enfatizam a representação do câncer de vulva em somente 4% das

malignidades ginecológicas. Para Julia e Hoang (2021) a incidência é de 2,6 por 100.000 mulheres por ano e o risco cumulativo ao longo da vida de 0,09%.

É evidente que o CCE da vulva é o subtipo mais frequente, sendo apontado como uma doença que acomete pacientes do sexo feminino no pós-menopausa, mesmo que a idade média de incidência tenha reduzido nos últimos anos por causa do alto número de infecções por HPV, em nível mundial (ROGERS; CUELLO, 2018).

Mesmo que raros, esse tipo de câncer está resultando em um perigo crescente à saúde das pacientes. Michalski *et al*. (2021) evidencia o câncer de vulva como causador de 0,3% de todos os novos cânceres nos Estados Unidos no ano de 2019, afetando cerca de 6 mil casos.

A incidência de CCE vulvar apresenta aumento há décadas em grande parte dos países ocidentais, sendo capaz de observar tendência quase restrita a pacientes com faixa etária inferior a 50 ou a 60 anos (MANCINI *et al*., 2020). As lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e a dVIN são fatores de risco determinados para o CCE vulvar. Porém, as lesões classificadas como dVIN são menos frequentes, mas mais nocivas (THUIJS *et al*., 2021).

Corroborando à essa mudança epidemiológica, distinções relacionadas a incidência na atualidade ou a faixa etária de apresentação são vistas entre países e regiões. Isso justifica-se pela diferença entre o predomínio local de HPV ou outros fatores de risco, tais como a disposição étnica, o uso crônico de tabaco, a atrofia ou inflamação vulvar e a presença de HIV (ROGERS; CUELLO, 2018).

O principal fator de risco para o desenvolvimento de CCE vulvar em mulheres na menacme é a infecção prévia pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) dos tipos 16 e 18, sendo responsável por cerca de 50% dos casos. Nas mulheres pós-menopausa esta estatística não se aplica, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento de CCE vulvar, a distrofia de vulva ocasionada por líquen escleroso e lesões intraepiteliais vulvares pregressas (FRANCIS et al., 2019). Fatores de risco concomitantes à infecção pelo HPV são o tabagismo e um estado de imunossupressão observado em mulheres infectadas pelo HIV e em pacientes transplantadas (BUTTMANN-SCHWEIGER et al., 2015).

Fumar tem sido implicado no desenvolvimento dos cânceres genitais invasivos e parece levar à supressão imune humoral, a qual parece ser responsável pela reativação de virose que permanece latente nos tecidos. Isso precipita uma imunodeficiência local, permitindo que a paciente seja suscetível a outros cofatores

que predispõem ao desenvolvimento de displasia ou de neoplasia intraepitelial, e, subsequente, ao câncer invasivo. Já nas mulheres pós-menopausa, o principal fator de risco para desenvolvimento de CCE vulvar, é a lesão de vulva ocasionada por líquen escleroso e as feridas intraepiteliais vulvares pregressas. Apesar da presença de vários fatores de risco que aumentam as chances de desenvolver câncer vulvar, a maioria das mulheres não o desenvolve, e, algumas mulheres que não apresentam nenhum fator de risco aparente, desenvolvem o câncer vulvar (HOLSCHNEIDER, 2022).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E CONDIÇÕES PRÉ-MALIGNAS

A grande maioria dos cânceres vulvares não possuem sintomas no início. Algumas mulheres podem relatar prurido resistentes a cremes à base de esteroides ou de antifúngicos, dor, ardência, espessamento, descamação de pele e alteração de sua tonalidade para cores branco-avermelhadas. Com o desenvolvimento da doença, pode haver surgimento de úlcera ou de adenomegalia na região inguinal, que podem sangrar e extravasar secreções fluidas. Algumas mulheres podem apresentar anormalidades no resultado da citologia cervical, não sendo explicadas por doenças do trato genital ou por alterações identificadas na biópsia (TAN *et al*., 2019).

Quando a invasão do tumor é de 1mm ou menos, a metástase para linfonodos inguinais é raríssima. Caso a invasão seja maior que 1mm, há um risco considerável de metástase para linfonodos inguinais relatado como um nódulo na virilha (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014).

O HPV e o líquen escleroso (LE), podem evoluir para cicatriz, causando distorção das estruturas normais da vulva e propiciando que um carcinoma de células escamosas se desenvolva. Dessa forma, lesões precursoras de ambas as patogêneses foram classicamente denominadas, respectivamente, NIV usual ou clássica e diferenciada ou simples (JIN; LIANG, 2019). Atualmente, são denominadas lesões intraepiteliais escamosas vulvares (SIL), definidas como um grupo de condições pré-malignas da vulva. Não existem métodos de triagem de rotina para SIL vulvar ou carcinoma vulvar (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014).

Na atualidade, a classificação das condições pré-malignas para as neoplasias vulvares segue a seguinte terminologia:

- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) da vulva. Esta entidade foi anteriormente referida como neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) da vulva, anteriormente referida como VIN 2 e VIN 3.
- NIV diferenciada (dVIN) a qual inclui lesões não associadas ao HPV, mas associadas a dermatoses vulvares, principalmente ao líquen escleroso, anteriormente referida como tipo simplex VIN (HOLSCHNEIDER, 2022).

A respeito das lesões pré-malignas cervicais, que propiciam o câncer cervical, a perseverante infecção pelo HPV, especialmente o subtipo HPV 16, apresenta associação ao progresso e à evolução a longo prazo de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e de CCE da vulva (ROGERS; CUELLO, 2018). Evidencia-se que os tumores positivos para HPV 16 apresentam melhores taxas de resposta clínica e patológica, assim como resultados clínicos (HORNE *et al*., 2018).

PROGNÓSTICO

Com as atuais mudanças de detecção precoce, manejo operatório e maiores esforços para a vacinação contra o HPV, a sobrevida em cinco anos de mulheres diagnosticadas com câncer de vulva tem aumentado. O principal fator que dita o prognóstico da doença é a presença de metástase de linfonodos e a outros aspectos como profundidade de lesão tumoral, espessura da lesão e presença de invasão ao espaço linfático (KOH *et al*., 2017).

Nos Estados Unidos, a sobrevivência em cinco anos após o diagnóstico é de 72,1% e a idade média no momento da morte é de 78 anos (BEREK; KARAM, 2021). O fator prognóstico mais importante é o *status* linfonodal. A sobrevida em 5 anos sem metástases nos linfonodos inguinais é superior a 90%; com metástases em linfonodo inguinal, a sobrevida em 5 anos é de 50%. A recorrência na virilha é quase universalmente fatal (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014).

Apesar de a infecção por HPV de alto risco possui implicação em grande parte dos CCE vulvares e anais, ainda existe dúvida a respeito de sua prevalência e da influência no prognóstico das células escamosas vulvares (ALLO *et al*., 2020). Diante disso, é imprescindível realizar o reconhecimento da morfologia sarcomatoide em CCE vulvar, uma vez que é fundamental sua descoberta precocemente, pois pode confirmar um alto risco de metástase nodal e de pior sobrevida (WONG *et al*., 2022).

PREVENÇÃO

No ano de 2008 as indicações para vacinação contra o HPV foram aumentadas, a fim de abranger a prevenção de câncer vulvar (BERENSON *et al*., 2022). Observa-se que a vacinação protege cerca de 90% dos cânceres provocados pelo HPV, abrangendo o câncer de vagina, vulva e colo do útero em mulheres, pênis em homens e câncer de garganta e ânus em homens e mulheres (DUGAN; MCALLISTER; BRENNAN, 2022).

A prevenção primária das neoplasias de vulva envolve, prioritariamente, a vacinação contra o HPV, sendo também estratégia que reduz a prevalência de lesões pré-malignas não cervicais entre as mulheres vacinadas, assim como a utilização de preservativo sexual nas relações (ROGGERS; CUELLO, 2018).

Na prática clínica, a vacina profilática anti-HPV instituiu uma nova perspectiva no panorama do HPV. No ano de 2006, a vacina contra o HPV foi aprovada, a fim de realizar a prevenção primária das doenças associadas ao HPV em pacientes jovens e, consecutivamente, em pacientes com faixa etária superior a 45 anos. É compreensível que as vacinas profiláticas usufruem do fato de que a proteína L1 do HPV seja capaz de gerar partículas semelhantes a vírus (VLPs) quando expressas em diversos tipos de células, uma vez que possuem forte semelhança com os vírions nativos. Tais vacinas são capazes de prevenir infecções por HPV, provocando a produção de anticorpos neutralizantes que se ligam às partículas virais e impossibilitam a sua entrada nas células hospedeiras. Em contrapartida, essa vacinação não é eficiente na eliminação de infecções pré-existentes, pois os antígenos alvo, as proteínas do capsídeo L1, não são expressos em células epiteliais basais infectadas (GARDELLA *et al*., 2022).

De forma secundária, a prevenção deve envolver o autoexame em mulheres com líquen escleroso; avaliação precoce de qualquer paciente com sinais, por exemplo, lesões pigmentadas, úlceras irregulares ou com sintomas, por exemplo, prurido vulvar crônico, comumente associados à doença vulvar, que possa ser candidato à biópsia de pele. Ainda, mulheres com histórico de lesão intraepitelial escamosa (SIL) do colo do útero, vagina ou ânus têm indicação de realizar a inspeção da vulva como parte de suas consultas de colposcopia, uma vez que não há rastreamento específico para o câncer de vulva (ROGGERS; CUELLO, 2018).

É fundamental uma inspeção cuidadosa da vulva em todo exame ginecológico. No exame físico, o carcinoma vulvar geralmente é elevado e pode ter aparência carnosa, ulcerada, em forma de placa ou verrucosa. Pode ser pigmentado, vermelho ou branco, sensível ou indolor. A lesão pode ser clinicamente indistinta, principalmente na presença de NIV ou distrofias vulvares (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014).

As ações preventivas terciárias devem considerar o tratamento oportuno das lesões predisponentes e pré-neoplásicas associadas ao desenvolvimento do câncer vulvar, que podem ser o CCE queratinizado, que geralmente ocorre em mulheres mais velhas, e está frequentemente associado a líquen escleroso e/ou dVIN, e o carcinoma verrucoso/basaloide, que geralmente ocorre em mulheres mais jovens, sendo causado por infecção persistente com cepas oncogênicas de HPV, em especial a cepa 16, apresentando as lesões intraepiteliais escamosas (SIL) como precursoras (ROGGERS; CUELLO, 2018).

As recidivas locais acontecem regularmente nas pacientes diagnosticadas com carcinoma vulvar primário. Ainda, possuem associação a dVIN, com ou sem linfonodo sentinela na margem patológica. Achados da literatura enfatizam uma maior conscientização entre os médicos quanto ao risco contínuo de recorrência local e a necessidade de acompanhamento ao longo da vida (TE GROOTENHUIS *et al*., 2019).

DIAGNÓSTICO

Inicialmente toda lesão vulvar suspeita de neoplasia deve ser biopsiada para afastar ou confirmar a invasão de células cancerígenas. Pacientes que persistem com prurido vulvar, mesmo após tratamento para as principais doenças do trato genital feminino, que cursam com este mesmo sintoma, devem ser submetidas à vulvoscopia (HOLSCHNEIDER, 2022).

Diante de uma lesão invasiva, também devem ser realizados alguns exames para complementar a investigação e descartar a presença de outras doenças associadas. Esses exames são: citologia cervical e colposcopia do colo do útero e de vagina, se aplicável, devido à associação de cânceres relacionados ao HPV com outras lesões intraepiteliais escamosas; hemograma completo; perfil bioquímico; avaliação de função hepática; teste de HIV e radiografia de tórax (HOLSCHNEIDER, 2022).

A tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética da pelve e da virilha podem ser úteis, especialmente para tumores localmente avançados, para detectar quaisquer gânglios linfáticos aumentados nas virilhas ou na pelve, erosão no osso subjacente ou outras metástases. Por fim, o PET-CT pode ser usado em casos de tumores maiores, quando há suspeita de doença metastática ou em cenário de recorrência (HOLSCHNEIDER, 2022).

A pesquisa diagnóstica do câncer vulvar é direcionada pela anatomia da disseminação da doença, primeiramente o local de origem do tumor, seguido de linfonodo acometido, por fim, o local metastático (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

O local do tumor maligno da vulva deve ser confirmado a partir de um estudo histológico do tecido retirado e deve ser classificado diante do primeiro sítio de surgimento. Há de se ressaltar que, quando é realizado o exame histológico, são propostos graus, a fim de guiar a pesquisa desta lesão maligna. Os graus são:

GX: Não pode ser avaliada

G1: Bem diferenciada

G2: Moderadamente diferenciada

G3: Pouco indiferenciada

(CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021)

Posteriormente, são avaliados os linfonodos incialmente acometidos, que são, principalmente, os inguinais, seguidos por femorais e pélvicos, os quais há relação direta com o tamanho do câncer vulvar. Já a região metastática, surge quando há disseminação nos linfonodos pélvicos ou propagação extrapélvica (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

A partir do diagnóstico de câncer vulvar efetivado, é necessário definir o estadiamento e a conduta, a partir da tabela de estágios da FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) para carcinoma vulvar, no qual é definido:

Estadio I (Tumor confinado à vulva)

IA – Tumor com tamanho ≤ 2cm e invasão estromal ≤ 1mm.

IB – Tumor com tamanho > 2cm e invasão estromal > 1mm.

Estadio II (Tumor com acometimento extra vulvar)

Tumor de qualquer tamanho com extensão para um terço inferior da uretra, um terço inferior da vagina, um terço inferior do ânus com linfonodos negativos.

Estadio III (Tumor com acometimento perineal)
Tumor de qualquer tamanho com extensão para a parte superior das estruturas perineais adjacentes ou com qualquer número de linfonodos não fixados e não ulcerados
IIIA- Tumor de qualquer tamanho com extensão da doença para dois terços superiores da uretra, dois terços superiores da vagina, mucosa da bexiga, mucosa retal ou metástases em linfonodos regionais ≤ 5 mm
IIIB – Metástases linfonodos regionais > 5mm
IIIC – Metástases linfonodos regionais com disseminação extracapsular

Estadio IV (Tumor com acometimento ósseo, metástases ulceradas ou distantes)
Tumor de qualquer tamanho fixado ao osso ou metástases linfonodais ulceradas fixas ou metástases à distância
IVA – Doença fixada ao osso pélvico ou metástases linfonodais regionais fixadas ou ulceradas.
IVB – Metástases à distância.
(CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021)

TRATAMENTO

O tratamento do carcinoma vulvar correlaciona diretamente com a análise histológica e o estadiamento feito, sendo que é primariamente cirúrgico, essencialmente para o CCE. A intervenção terapêutica é individualizada, visto que, em alguns casos, pode ser feita a quimioterapia e a imunoterapia, como em situações de câncer já metastático ou histologias raras, como o melanoma. Além disso, é feito o acompanhamento psicológico da paciente, com o intuito de melhor aceitação com o diagnóstico (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

O tumor vulvar estadio IA, também chamado de câncer vulvar microinvasivo, deve ser tratado com excisão radical e ampla da região, de forma que não é necessário a retirada do linfonodo inguinal (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

O carcinoma vulvar precoce, é aquele confinado somente a vulva, e não há linfonodos atingidos, que pode ser direcionado pelo exame clínico ou ultrassonográfico ou avaliação radiológica. Os estadios que compõem esse tipo de câncer são o IB e o II; quando definidos há necessidade de linfadenectomia inguinofemoral, já que reduz a mortalidade do câncer de vulva. Atualmente, o padrão de resseção de tumor primário e do linfonodo é realizar incisões em locais diferentes, pois leva uma melhor cicatrização comparada à uma retirada conjunta da vulva e da virilha (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

Os resultados do estudo observacional multicêntrico europeu, denominado GOINSS-V, com 403 mulheres, evidenciou sobrevida de 97% nos primeiros cinco anos, e mostrou uma nova perspectiva em relação ao câncer vulvar. A excisão do linfonodo sentinela (local de principal drenagem linfonodal do tumor), diminui a morbidade associada ao tumor vulvar inicial, já que impede a dissecção completa do linfonodo inguinofemoral e retira somente o nódulo linfático acometido. Contudo, existem denominações de linfonodo sentinela diante do estudo citado, que são:

1. Tumores unifocais restritos à vulva
2. Tumores < 4 cm de diâmetro
3. Ataque estromal mais de 1mm
4. Linfonodos inguinais clinicamente e radiologicamente negativos.

(CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

Ademais, outro estudo, GROINSS V – II, apresentado na reunião anual da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), conclui que a radioterapia inguinal é uma opção segura à retirada total do gânglio inguinofemoral em caso de câncer vulvar ≤ 4 cm com metástase a linfonodo sentinela ≤ 2mm (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

Diferentemente do estágio inicial, o câncer vulvar avançado é definido quando ele excede a região vulvar e/ou há muitos gânglios da virilha volumosos. Seu tratamento é difícil e necessita de uma gestão interdisciplinar. Nesse sentido, com o intuito de direcionar o tratamento, a paciente é submetida à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ou à biópsia de seus linfonodos, TC pélvica, RM ou PET-CT que ajudam a estimar a extensão de linfonodos acometidos e suas metástases à distância. Caso a cirurgia seja inviável, a quimiorradiação primária é recomendada para tratar o tumor primário, assim como a virilha e os linfonodos pélvicos (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

Diante de pacientes com linfonodos ao método clínico positivos, os linfonodos da virilha e da pelve precisam ser removidos com radiação pós-operatória na região acometida. Nesse procedimento não se pode fazer linfadenectomia, pois pode resultar em linfedema grave (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

Caso o cenário seja de gânglios inguinais ulcerados ou fixos, recomenda-se a biópsia para estudo, assim confirmado o diagnóstico, deverá ser feita a radioterapia, com ou sem quimiossensibilização; caso resposta baixa à radiação, considerar a ressecção dos nódulos. A utilização de quimioterapia neoadjuvante alternativa com cisplatina ou carboplatina e paclitaxel, podem diminuir os linfonodos antes da radioterapia (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

A melhor forma de tratamento do tumor vulvar avançado é excisão cirúrgica do tumor primário com margens cirúrgicas claras e sem lesão esfincteriana, pois é a melhor forma de amenizar a dor local e os sintomas pós-operatórios (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

O procedimento cirúrgico, em conjunto com a quimiorradiação é uma opção terapêutica bem documentada em pacientes com tumores grandes, aonde a excisão cirúrgica lesaria estruturas como ânus e uretra. A partir dessa grande lesão tumoral, o tratamento neoadjuvante com cisplatina e 5-fluorouracil, ou outras combinações quimioterápicas, foram relatadas para a preservação dessas regiões anatomicamente importantes, todavia, ainda é um assunto que carece evidências (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

A radioterapia é indicada em câncer vulvar avançado, quando os linfonodos forem positivos e atenderem às indicações para radiação adjuvante, que são: presença de disseminação extracapsular e dois ou mais nódulos da virilha positivos. A terapêutica radioterápica deve incluir pelve, linfonodos inguinais e vulva (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

Discussão

A expectativa de vida dos indivíduos tem aumentado mundialmente. No Brasil, esta estimativa não é diferente. Segundo dados coletados pelo IBGE, a expectativa de vida para as mulheres brasileiras, é de 80,1 anos, de acordo com a pesquisa realizada em 2019. Junto ao envelhecimento, aumenta-se a prevalência de doenças

crônicas não transmissíveis, e, principalmente, a prevalência de doenças relacionadas a erros celulares mitóticos, como neste estudo em questão (IBGE, 2019).

Mundialmente, as oncologias são a principal causa de morte no mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2018 (OPAS, 2018). Se tratando de carcinoma vulvar, nos Estados Unidos, em 2022, foi-se realizado uma estatística de cerca de 6% da totalidade de doenças oncológicas relacionadas a este câncer, sendo 0,7% de todos os cânceres em mulheres. No Brasil, o INCA não dispõe de estimativas para o carcinoma vulvar (ACS, 2022).

Mormente, de acordo com a revisão bibliográfica realizada neste estudo, a incidência do carcinoma vulvar tem se alterado nos últimos anos, aumentando a ocorrência em mulheres ainda no menacme, principalmente devido a sua forte relação com o HPV. Sobremaneira, faz-se necessário essa pesquisa para auxiliar no diagnóstico precoce de carcinoma vulvar e para aumentar a qualidade e a expectativa de vida das mulheres (ROGERS; CUELLO, 2018).

Foi-se visto que a patogênese do carcinoma vulvar ainda é incerta, possuindo origem multifatorial, e tendo como principais fatores de risco: a infecção prévia por vírus oncogênicos do HPV (em especial, a cepa 16), a imunodeficiência, a história prévia de neoplasia maligna ou benigna intraepitelial vulvar ou cervical, as lesões intraepiteliais vulvares escamosas e o tabagismo (HOLSCHNEIDER, 2022).

Dentre os tipos de carcinomas vulvares, os que mais se mostraram prevalentes foram: os carcinomas de células escamosas vulvares e os melanomas (KOLITZ *et al*., 2022).

O CCE surge de duas vias distintas: associadas ao HPV e a independente ao HPV. Durante a análise dos artigos selecionados, foi-se avaliado que as pacientes com CCE independente ao HPV eram pós-menopausadas e, tipicamente, possuíam carcinomas queratinizantes ocasionados por lesões cancerígenas sucessoras ao líquen escleroso. Já as pacientes ainda em idade reprodutiva, possuíam CCE basaloide ou verrucoso associado ao HPV e possuíam, concomitantemente, NIV usual. Entretanto, a definição desses grupos e as suas características moleculares continuam sendo indeterminadas (KOLITZ *et al*., 2022).

O CCE vulvar mostrou-se contrário à prevalência do CCE cervical: a maioria dos cânceres de células epiteliais vulvares não estão relacionados ao HPV. A expectativa vista na revisão, foi de que, nos próximos anos, o CCE vulvar dependente ao HPV diminua de prevalência, devido ao aumento da cobertura vacinal contra o HPV, e, antagonicamente, o CCE vulvar independente ao HPV aumente de prevalência, às custas do aumento de expectativa de vida das mulheres (FERREIRA *et al*., 2021).

Assintomáticos no início, o CCE pode evoluir com prurido resistentes a cremes esteroides ou antifúngicos, dor, ardência, espessamento, descamação de pele e alteração de sua tonalidade para cores branco-avermelhadas. Com o desenvolvimento da doença, pode haver surgimento de úlcera ou de adenomegalia na região inguinal, fazendo-se necessário estudo anatomopatológico realizado por biópsia (TAN *et al*., 2019).

Os melanomas se mostraram como a segunda principal causa de carcinoma vulvar, sendo o tipo mais comum de lesão pigmentar vulvar. Com maior prevalência em caucasianas, os melanomas possuem prognóstico sombrio. Assim como no CCE, as pacientes com melanoma vulvar relataram prurido, associado, ainda, à lesão pigmentar com mudança de tamanho, de forma e de coloração com o passar do tempo (HAEFNER; MARGESSON, 2022).

Toda lesão pigmentada e de conformação alarmante, de acordo com a análise do ABCDE, deve ser excisada e biopsiada para se realizar um fidedigno diagnóstico diferencial e resultar em um diagnóstico precoce (KARAM; BEREK; KIDD, 2021).

O tratamento do carcinoma vulvar tem passado por intensos estudos e revisões, uma vez que, a principal forma terapêutica adotada ainda na atualidade, é mutilante e mórbida. O tratamento do carcinoma vulvar é individualizado e correlaciona-se diretamente com a análise histológica e o estadiamento feito. Ademais, os autores dos artigos revisados nos estudos apontaram como base do tratamento o apoio psicológico às pacientes devido ao impacto psicossocial que a doença possui (CUELLO; OLAWIYE; ROGERS; 2021).

A profundidade da invasão tumoral se mostrou um fundamental fator prognóstico na doença. A partir do Estadio IA, os dados registrados demonstraram

que cada estadio ou subestadio superior tem, na verdade, um prognóstico pior do que o estadio ou subestadio anterior (OLAWAIYE *et al*., 2021).

A European Society of Gynecological Oncology (ESGO), a International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), o European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) e a European Federation for Colposcopy (EFC) apresentaram declarações de consenso sobre lesões vulvares invasivas com a finalidade de melhorar a qualidade do atendimento de pacientes com dVIN, doença de Paget vulvar *in situ* e melanoma *in situ*. Desse modo, constataram que a dVIN, deve sempre assumir um procedimento excisional (PRETI *et al*., 2022).

Dependendo do tamanho do tumor e da sua localização, mais próximo da linha média ou do clitóris, o risco de envolvimento nodal pode ser unilateral ou bilateral (ROGGERS; CUELLO, 2018). Recomenda-se que, quando a dissecção da virilha é indicada, deve ser feita uma linfadenectomia inguinofemoral completa e individualizada (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014).

O envolvimento dos linfonodos durante a progressão do CCE traz profundas implicações prognósticas, e dita as decisões subsequentes de tratamento e de terapia. Os estudos apontam que, enquanto a taxa de sobrevida em cinco anos para pacientes com linfonodos negativo é superior a 80,7%, a presença de quatro ou mais linfonodos inguinofemorais positivos reduz significativamente sua taxa de sobrevida para 13%, e para menos de 11% em pacientes com linfonodo inguinal distantes da virilha em metástases (FERREIRA et al., 2021). O manejo da lesão primária e dos nódulos inguinais deve ser determinado separadamente, sendo a abordagem moderna das pacientes com câncer de vulva multidisciplinar e individualizada (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014).

Estudo com mulheres com câncer vulvar realizado no Royal Hospital for Women, na Austrália, demonstrou que as recorrências do sítio primário ocorreram com um intervalo médio livre de doença de 21 meses e foram associadas a uma margem histológica de 8 mm ou menos, indicando que todas as mulheres que têm câncer de estágio IB ou estágio II devem fazer uma linfadenectomia inguinofemoral (ROGGERS; CUELLO, 2018). Na impossibilidade de realizar a margem histológica nas dimensões recomendadas a indicação mais segura é radioterapia pós-operatória (ROGGERS; CUELLO, 2018). Para pacientes com dVIN, a indicação foi de excisão cirúrgica em vez de ablação ou terapia farmacológica, devido ao alto risco de desenvolver carcinoma invasivo (HOLSCHNEIDER, 2022).

Convém destacar que a quimioterapia não é um tratamento de eleição única, em função da idade da maioria das pacientes e os poucos estudos apontarem para resultados variáveis e com toxidade significativa, sendo considerada, portanto, um tratamento pouco adequado (YAP *et al*., 2021).

Um estudo retrospectivo combinando dados da British Columbia Cancer, no Canadá, e Duke University, nos EUA, estabelece que o status de HPV no carcinoma espinocelular vulvar apresenta implicações prognósticas e preditivas, com elevada radiossensibilidade. As consequências podem abranger a redução da dose de radiação para o carcinoma de células escamosas vulvar em associação ao HPV e o aumento da agressividade cirúrgica para carcinoma de células escamosas vulvar independente de HPV (PROCTOR *et al*., 2020).

Estudo incluindo 1.308 casos de câncer de vulva, com faixa etária de 72 anos evidenciaram que a vacina contra o HPV seria capaz de prevenir uma proporção substancial de câncer de vulva na Dinamarca (RASMUSSEN *et al*., 2022).

De acordo com dados levantados nos estudos a respeito do tratamento para as pacientes com câncer vulvar localmente avançado, as conclusões são insuficientes e carecem de evidências de alto nível para uma escolha de tratamento primário. Ademais, as opções de tratamento atualizados apresentam associação à extensa morbidade e a elevadas taxas de complicações. Diante disso, nota-se a necessidade, urgente, de opções de tratamento mais eficientes (*NOOIJ et al., 2022*).

Foi-se observado que, para a lesão intraepitelial escamosa de alto grau vulvar, os procedimentos excisionais e os procedimentos ablativos podem ser utilizados. Entretanto, este último é apontado para realizar a preservação da anatomia e da função vulvar, necessitando realizar diversas biópsias características, a fim de excluir malignidade. Ainda, o tratamento medicamentoso, por meio de imiquimod ou cidofovir pode ser realizado em casos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (PRETI *et al*., 2022).

Achados da literatura atual afirmam que a intervenção cirúrgica deve levar em consideração a extensão da doença, pois pode ser mais ampla do que é evidente na pele. Uma margem de 2 cm é usualmente julgada necessária. Foi-se comprovado que após o tratamento de lesões vulvares pré-invasivas, as pacientes devem realizar acompanhamento ginecológico regularmente, para avaliação clínica cuidadosa, incluindo biópsia de qualquer área suspeita. O seguimento deve ser modulado segundo o risco de recorrência, tais como o tipo de lesão, a idade da paciente e as

condições imunológicas ou outras lesões associadas ao trato genital inferior (PRETI *et al*., 2022).

Durante a revisão bibliográfica, foi visto que tem sido recomendado e, com resultados promissores, a radioterapia pré-operatória para evitar a necessidade de exenteração em pacientes com doença avançada e o uso de radioterapia pós-operatória para diminuir a incidência de recorrência na virilha em pacientes com múltiplos linfonodos inguinais positivos (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014). Os pacientes em tratamento com quimiorradiação adjuvante possuíram melhora da sobrevida (MOKHTECH *et al*., 2022).

As queixas no pós-operatório, as internações e a significativa influência do câncer vulvar e seu tratamento na piora da qualidade de vida foi visível na revisão realizada, sendo comumente registrado nas publicações, as quais revelam alta morbidade pós-operatória e hospitalização prolongada (HOLSCHNEIDER, BEREK, 2014).

Mormente, ficou-se claro que o carcinoma vulvar acomete a mulher em diversas esferas, principalmente a psicossocial, por conta das cirurgias mutilantes resultando em estigmas. À vista de tal evidência, depreende-se a necessidade de investimento em estudos que conduzam a novas possibilidades de tratamento do carcinoma vulvar, uma vez que, ficou-se claro que, ainda hoje, o principal tratamento utilizado continua sendo o cirúrgico associado à radioterapia e à quimioterapia neoadjuvantes. Convém ainda ampliar a conscientização acerca dos principais fatores de risco envolvidos na etiopatogênese da doença, criando políticas públicas de conhecimento de saúde sexual, ampliação da cobertura vacinal e de melhores hábitos de vida (HOLSCHNEIDER, 2022).

Conclusão

Os cânceres de vulva, apesar da baixa incidência, têm chamado atenção pelo aumento do número de casos envolvendo mulheres mais jovens do que as faixas etárias classicamente conhecidas (pós menopausa), estando diretamente relacionados ao HPV. A informação e o estímulo à adesão da população elegível para a vacinação são fundamentais para frear o aumento dos casos desse tipo de câncer.

Novas estratégias terapêuticas têm sido estudadas com o objetivo de validar tratamentos eficazes. Entretanto, embora se observem resultados positivos com o uso de imunoterapia, as evidências e o número de casos envolvidos são pequenos, assim como o período de acompanhamento, para destacar resultados promissores, exigindo a continuidade dos estudos e do acompanhamento em longo prazo. Portanto, a abordagem terapêutica dos carcinomas vulvares, em especial ao CCE, continua sendo cirúrgica, podendo ser associada a radioterapia ou a quimioterapia neoadjuvantes para reduzir a morbidade pós-operatória ou para quadros metastáticos/paliativos. A abordagem moderna das pacientes com câncer de vulva é multidisciplinar e individualizada, associada à um amplo apoio psicossocial à paciente e aos familiares.

Agradecimentos

Agradecemos, primeiramente, ao nosso professor Dr. José Helvécio Kalil de Souza, por ter sido nosso orientador e ter desempenhado tal função com tanta dedicação, paciência e amizade.

À professora Analina, por ter nos acolhido durante todos esses meses, dando todo auxílio necessário para a elaboração deste projeto.

Aos professores e avaliadores da banca, que abdicaram do seu tempo para nos ajudar e contribuir para um melhor aprendizado.

VULVAR CARCINOMA: A LIRETARUTE REVIEW

Abstract

Introduction: Squamous cell carcinoma (SCC) of the vulva accounts for less than 5% of gynecological neoplasms and represents the most common vulvar neoplasm. It has a higher incidence in postmenopausal women, increasing its prevalence with age. The etiology of vulvar carcinoma is still not fully understood, and its multifactorial origin is likely. In most cases, patients with vulvar SCC have a previous or subsequent history of squamous vaginal/cervical intraepithelial lesion or cervical carcinoma. **Objective**: To portray vulvar squamous cell carcinoma through literature review, discussing an etiology, diagnosis and treatment. **Method**: The exploratory-descriptive study, with bibliographic literature review procedures, was carried out from bibliographic research in databases (Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Virtual Health Library (BVS), UpToDate and PubMed), using the Health Sciences Descriptors (DECS): “carcinoma”, “CCE Vulvar”, “epidemiology”, “prognosis”, “treatment”. **Conclusion: T**he study revealed changes in the characteristics of vulvar neoplasms in recent years due to the recognition of an association with the Human Papilloma Virus (HPV), decreasing the age of women affected by vulvar cancer. The basic treatment of choice remains surgical, however, new therapeutic strategies have been studied and pointed out as promising. Prevention involves vaccination against HPV, smoking cessation and self-examination.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma. Vulvar Neoplasms.

Referências

ALLO, G. *et al*. HPV-independent vulvar squamous cell carcinoma is associated with significantly worse prognosis compared with HPV-associated tumors. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 39, n. 4, p. 391-399, 2020. Disponível em: https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ijgyp/2020/00000039/00000004/art00013. Acesso em: 15 ago. 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022. **Key Statistics for Vulvar Cancer**. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/vulvar-cancer/about/key-statistics.html. Acesso em: 22 set. 2022.

BEREK, J.; KARAM, A. **Vulvar cancer: Epidemiology, diagnosis, histopathology, and treatment**, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-epidemiology-diagnosis-histopathology-and-treatment?search=types%20of%20ca%20vulvar%20adenocarcinoma&topicRef=3248&source=see_link#H11. Acesso 12 mai. 2021.

BERENSON, A. B. *et al*. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effect on Incidence of in Situ and Invasive Squamous Cell Cancer of the Vulva, 2001-2018 [A322]. **Obstetrics & Gynecology**, v. 139, n. 1, p. 93S-93S, 2022. Disponível em: https://www.ingentaconnect.com/content/wk/aog/2022/00000139/a00100s1/art00319. Acesso em: 10 set. 2022.

BUTTMANN-SCHWEIGER, N.; KLUG, S. J.; LUYTEN, A.; HOLLECZEK, B.; HEITZ, F.; DU BOIS, A.; KRAYWINKEL, K. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0128073, 2015. DOI 10.1371/journal.pone.0128073. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26020540/. Acesso em: 9 mar. 2022.

CARRERAS-DIEGUEZ, N. *et al*. Molecular landscape of vulvar squamous cell carcinoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7069, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/13/7069. Acesso em: 13 ago. 2022.

CARRERAS-DIEGUEZ, N.; GUERRERO, J.; RODRIGO-CALVO, M. T.; RIBERA-CORTADA, I.; TRIAS, et al., N. Molecular landscape of vulvar squamous cell carcinoma. **Int. j. mol. sci. (Online)**, 2021. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34209172. Acesso em: 10 mar. 2022.

CHEN, J.; HOANG, L. N. A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: evidence from the last decade. **Seminars in Diagnostic Pathology**, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740257020300885. Acesso em: 12 ago. 2022.

COOPER, S. M.; ARNOLD S. J. Vulvar lichen sclerosus. **UpToDate**, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vulvar-lichen-sclerosus?search=linquen%20escleroso&source=search_result&selectedTitle=1~66&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 17 ago. 2022.

CUNNINGHAM, F. G. *et al.* **Obstetrícia de Williams**. 25. ed, p. 16-35. Porto Alegre, 2020.

DASGUPTA, S. *et al.* Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma–histology and biomarkers: A systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 147, p. 102866, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842820300044. Acesso em: 02 set. 2022.

DUGAN, M. J.; MCALLISTER, K. D.; BRENNAN, E. K. W. Persuasion via Performance: Toward a Handbook for Youth to Develop Content that Promotes HPV Vaccination. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 32, n. 7, 2022. Disponível em: https://www.dl.begellhouse.com/journals/6dbf508d3b17c437,0a7b625a5f38a24a,47633a105e611145.html. Acesso em: 12 ago. 2022.

FERREIRA, K. P.; DE ALMEIDA, B. C.; DOS ANJOS, L. G.; BAIOCCHI, G.; SOARES, F. A.; ROCHA, R. M.; et al. Assessment of TSPAN expression profile and their role in the VSCC prognosis. **Int. j. mol. sci. (Online)**, 2021. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34065085. Acesso em: 10 mar. 2022.

FRANCIS, J. A.; EIRIKSSON, L.; DEAN, E.; SEBASTIANELLI, A.; BAHORIC, B.; SALVADOR, S. No. 370-management of squamous cell cancer of the vulva. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 41, n. 1, p. 89–101, 2019. DOI 10.1016/j.jogc.2018.07.004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580832/. Acesso em: 10 mar. 2022.

GARDELLA, Barbara et al. New Perspectives in Therapeutic Vaccines for HPV: A Critical Review. **Medicina (Kaunas)**, v. 58, n. 7, p. 860, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9315585/. Acesso em: 15 set. 2022.

GELLER C. A.; SWETTER, S.Melanoma: Clinical features and diagnosis.**UptoDate,** 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/melanoma-clinical-features-and-diagnosis?search=melanoma%20vulvar&topicRef=5412&source=see_link#H55929575. Acesso em 18 out. 2022.

HAEFNER, K. H.; MARGESSON J. L. Vulvar lesions: Differential diagnosis of vesicles, bullae, erosions, and ulcers. **UptoDate,** 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vulvar-lesions-differential-diagnosis-of-vesicles-bullae-erosions-and-ulcers?search=melanoma%20vulvar&source=search_result&selectedTitle=5~10&usage_type=default&display_rank=5. Acesso em 18 out. 2022.

HAEFNER, K. H.; MARGESSON J. L. Vulvar lesions: Differential diagnosis of pigmented (black, brown, blue) lesions. **UptoDate,** 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vulvar-lesions-differential-diagnosis-of-pigmented-black-brown-blue-lesions?search=Vulvar%20cancer:%20Epidemiology,%20diagnosis,%20histopathology,%20and%20treatment&topicRef=3237&source=see_link. Acesso em 18 out. 2022.

HOLSCHNEIDER, C.; BEREK, J. Vulvar Cancer. In: BEREK, J (org.). **Berek and Novak's Gynecology** 15. ed. International Edition, 2014.

HOLSCHNEIDER, C.H. Vulvar squamous intraepithelial lesions (vulvar intraepithelial neoplasia). **Uptodate**, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vulvar-squamous-intraepithelial-lesions-vulvar-intraepithelial-neoplasia?search=vulval%20cancer%20risk%20factors&source=search_result&selectedTitle=2~93&usage_type=default&display_rank=2#H1. Acesso em: 10 mar. 2022.

HORNE, Z. D. *et al*. Human papillomavirus infection mediates response and outcome of vulvar squamous cell carcinomas treated with radiation therapy. **Gynecologic Oncology**, v. 151, n. 1, p. 96-101, 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825818310928. Acesso em: 18 ago. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Em 2019, espectativa de vida era de 76,6 anos**. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/busca.html?searchword=expectativa%20de%20vida&searchphrase=all#:~:text=Uma%20pessoa%20nascida%20no%20Brasil,um%20rec%C3%A9m%2Dnascido. Acesso em: 22 set. 2022.

JIN, C.; LIANG, S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: A brief review of clinicopathologic features. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 143, n. 6, p. 768–771, 2019. DOI 10.5858/arpa.2018-0019-RS. Disponível em: https://meridian.allenpress.com/aplm/article/143/6/768/10044/Differentiated-Vulvar-Intraepithelial-Neoplasia-A. Acesso em: 9 mar. 2022.

JULIA, C. J.; HOANG, L. N. A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: Evidence from the last decade. In: **Seminars in Diagnostic Pathology**, p. 37-49, 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740257020300812. Acesso em: 08 ago. 2022.

KARAM, A.; BEREK, J.; KIDD, E. Vaginal câncer. **UpToDate**, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/vaginal-cancer?search=types%20of%20ca%20vulvar%20adenocarcinoma&source=search_r

esult&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H8. Acesso em: 10 Mar. 2022.

KOH, W.-J.; GREER, B. E.; ABU-RUSTUM, N. R.; CAMPOS, S. M.; CHO, K. R.; CHON, H. S. et al. Vulvar Cancer, version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN,** v. 15, n. 1, p. 92–120, 2017. DOI 10.6004/jnccn.2017.0008. Disponível em: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/15/1/article-p92.xml. Acesso em: 10 mar. 2022.

KOLITZ, E. *et al.* Human Papillomavirus–Positive and–Negative Vulvar Squamous Cell Carcinoma Are Biologically but Not Clinically Distinct. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 142, n. 5, p. 1280-1290. e7, 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022202X21023812. Acesso em: 22 ago. 2022.

MANCINI, S. *et al*. Incidence trends of vulvar squamous cell carcinoma in Italy from 1990 to 2015. **Gynecologic Oncology**, v. 157, n. 3, p. 656-663, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825820302298. Acesso em: 15 set. 2022.

MICHALSKI, B. M. *et al.* Cancer of the vulva: a review. **Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 2, p. 174-183, 2021. Disponível em: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2021/02000/Cancer_of_the_Vulva__A_Review.5.aspx. Acesso em: 12 set. 2022.

MOKHTECH, M. *et al.* Declining use of inguinofemoral lymphadenectomy in the treatment of clinically negative, pathologic node positive vulvar cancer. **Gynecologic Oncology**, 2022. Disponível em: https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(22)00277-3/fulltext. Acesso em: 05 set. 2022.

MOSCOSO, O. *et al*. Vulvar adenocarcinoma of intestinal type: A case report of an uncommon entity: A case report of an uncommon entity. **International Journal of Gynecological Pathology**: v. 41, n. 1, p. 98–103, 2022. DOI 10.1097/PGP.0000000000000784. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33782341. Acesso em: 10 mar. 2022.

Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. **Int J Gynaecol Obstet**, 2021. DOI: 10.1002/ijgo.13881. PMID: 34669204. Disponível em: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13881.Acesso 17 jul. 2022.

OLAWAIYE, A. B. et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 155, n. 1, p. 43-47, 2021. Disponível em: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13880. Acesso em: 05 ago. 2022.

OLAWAIYE, A. B.; CUELLO, M. A.; ROGERS, L. J. Cancer of the vulva: 2021 update. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 155, p. 7-18, 2021. Disponível em: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13881. Acesso em: 12 set. 2022.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **CÂNCER**. Disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20%C3%A9%20a%20segunda,de%20baixa%20e%20m%C3%A9dia%20renda. Acesso em: 22 set. 2022.

PRETI, M. *et al.* Superficially invasive vulvar squamous cell carcinoma: A 37-year-long experience of a tertiary referral center. **Cancers (Basel)**, v. 13, n. 15, p. 3859, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8345506/. Acesso em: 16 ago. 2022.

PRETI, M. *et al.* The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 32, n. 7, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9232287/. Acesso em: 29 ago. 2022.

PROCTOR, L. *et al*. Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 30, n. 1, 2020. Disponível em: https://ijgc.bmj.com/content/30/1/100.abstract. Acesso em: 29 ago. 2022.

RASMUSSEN, C. L. *et al*. Changes in HPV prevalence in Danish women with vulvar cancer during 28 years–A nationwide study of> 1300 cancer cases. **Gynecologic Oncology**, 2022. Disponível em: https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(22)00418-8/fulltext. Acesso em: 10 ago. 2022.

RISHI, A.; ROLLINS, M.; AHMED, K. A.; HUNT, D. C.; SARKAR, P.; FERNANDEZ, D. C. et al. High-dose intensity-modulated chemoradiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: Outcome and toxicity. **Gynecologic Oncology**, v. 156, n. 2, p. 349–356, 2020. DOI 10.1016/j.ygyno.2019.11.027. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771865/. Acesso em: 10 mar. 2022.

ROGERS, L. J.; CUELLO, M. A. Cancer of the vulva. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**. the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, v. 143 Suppl 2, p. 4–13, 2018. DOI 10.1002/ijgo.12609. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12609. Acesso em: 3 mar. 2022.

TAN, A.; BIEBER, A. K.; STEIN, J. A.; POMERANZ, M. K. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 6, p. 1387–1396, 2019. DOI 10.1016/j.jaad.2019.07.055. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31349045/. Acesso em: 1 mar. 2022.

TE GROOTENHUIS, N. C. *et al*. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. **Gynecologic Oncology**, v. 154, n. 2, p. 266-275, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825819312351. Acesso em: 29 ago. 2022.

THUIJS, N. B. *et al*. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. **International Journal of Cancer**, v. 148, n. 1, p. 90-98, 2021. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33198. Acesso em:18 ago. 2022.

WONG, J. *et al*. Vulvar Squamous Cell Carcinoma With Sarcomatoid Features are HPV-independent Lesions: A Subset are Also Associated With TP53-independent Lesions and Radiation Therapy. **International Journal of Gynecological Pathology**, p. 10.1097, 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/intjgynpathology/Abstract/9900/Vulvar_Squamous_Cell_Carcinoma_With_Sarcomatoid.2.aspx. Acesso em: 20 ago. 2022.

YAP, J. K. W.; UDDIN, K.; POUNDS, R.; O'NEILL, D.; KEHOE, S.; GANESAN, R.; DAWSON, C. W. Aberrant activation of the Hedgehog signalling pathway in squamous cell carcinoma of the vulva as a potential target for cancer therapy. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 17665, 2021. DOI 10.1038/s41598-021-96940-1. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-021-96940-1. Acesso em: 10 mar. 2022.

APÊNDICE A

Tabela 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações

NOME DO PERIÓDICO	QUALIS
American Journal of Obstetrics and Gynecology (ONLINE)	A1
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	B2
Cancers (Basel)	A1
Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression	B2
Critical Reviews in Oncology/Hematology	A1
Current Opinion in Oncology	A1
Dermatologic Surgery	B2
Gynecologic Oncology	A1
International Journal of Cancer	A1
International Journal of Gynecologic Cancer	A2
International Journal of Gynaecology and Obstetrics	B2
International Journal of Gynecological Pathology	B2
International Journal of Molecular Sciences	A2
Journal of Investigative Dermatology	A1
Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada	B2
Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	B2
Journal of the American Academy of Dermatology	A1
Journal of the National Comprehensive Cancer Network	A2
Medicina (Kaunas)	B2
Obstetrics & Gynecology	A1
PLOS ONE	A2
Scientific Reports	A1
Seminars in Diagnostic Pathology	B1
UPtoDate	A1

Fonte: Os autores (2022)