

LÍQUEN ESCLEROSO VULVAR E CARCINOMA ESPINOCELULAR- MECANISMOS DE CARCINOGENESE, FATORES DE RISCO E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

VULVAR LICHEN SCLEROSUS AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA-
CARCINOGENESIS MECHANISM, RISK FACTORS AND PREVENTION STRATEGIES:
A LITERATURE REVIEW

LIQUEN ESCLEROSO VULVAR Y CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS-
MECANISMOS DE CARCINOGENESIS, FACTORES DE RIESGO Y ESTRATEGIAS DE
PREVENCIÓN: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Ana Eduarda Braga de Andrade¹

Camille Charles de Amozés²

Bruna Ferreira Di Palma Queiroz³

RESUMO: O Líquen Escleroso Vulvar (LEV) é uma dermatose inflamatória crônica que apresenta associação bem documentada com o desenvolvimento do Carcinoma de Células Escamosas (CCE) vulvar. O objetivo deste trabalho foi sintetizar a literatura científica recente sobre a relação entre o LEV e CCE, analisando os métodos diagnósticos, as intervenções terapêuticas e as estratégias de prevenção. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida a partir do mapeamento de 25 estudos primários (E01 a E25). A taxa de transformação maligna do LEV para CCE variou de 2% a 7% na maioria dos estudos, podendo atingir até 15% em populações de alto risco e com alterações genéticas específicas, como mutações no gene *TP53* e disfunção do p16. Evidenciou-se que a manutenção contínua com corticosteroides tópicos de alta potência constitui a principal intervenção para estabilização tecidual e prevenção de segundo tumor primário. Adicionalmente, técnicas emergentes como biomarcadores moleculares, Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e terapias regenerativas/laser têm aprimorado o diagnóstico precoce e a restauração tecidual. Assim, o acompanhamento dermatoginecológico contínuo e a garantia de margens cirúrgicas livres (> 8 mm) são determinantes para a redução da morbimortalidade e das recidivas, reforçando a necessidade de protocolos assistenciais padronizados na Atenção Primária e Especializada.

Palavras-chave: Líquen Escleroso Vulvar. Carcinoma de Células Escamosas. Neoplasias Vulvares. Diagnóstico Precoce. Prevenção Secundária.

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade de Vassouras. Autora Principal.

² Acadêmica do curso de Medicina da Universidade de Vassouras. Coautora.

³ Orientadora. Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Vulvar Lichen Sclerosus (VLS) is a chronic inflammatory dermatosis with a well-documented association with the development of vulvar Squamous Cell Carcinoma (SCC). This study aimed to synthesize recent scientific literature on the relationship between VLS and SCC, focusing on diagnostic methods, therapeutic interventions, and secondary prevention strategies. This integrative literature review was based on the mapping of 25 primary studies (E01 to E25). The rate of malignant transformation from VLS to SCC ranged from 2% to 7% in most studies, potentially reaching 15% in high-risk populations with specific genetic alterations, such as TP53 mutations and p16 dysfunction. Regarding therapeutic and preventive approaches, continuous maintenance therapy with high-potency topical corticosteroids was identified as a key intervention for tissue stabilization and prevention of second primary tumors. Additionally, emerging techniques, including molecular biomarkers, Optical Coherence Tomography (OCT), and regenerative and laser therapies, have expanded the possibilities for early diagnosis and tissue restoration. Based on these findings, continuous dermatogynecological follow-up and ensuring clear surgical margins (>8 mm) are highlighted as relevant measures for reducing morbidity, mortality, and recurrence, reinforcing the need for standardized care protocols in both primary and specialized care settings.

Keywords: Vulvar Lichen Sclerosus. Squamous Cell Carcinoma. Vulvar Neoplasms. Early Diagnosis. Secondary Prevention.

RESUMEN: El liquen escleroso vulvar (LEV) es una dermatosis inflamatoria crónica asociada al desarrollo de carcinoma de células escamosas (CCE). Esta revisión integradora analizó 25 estudios primarios para sintetizar la evidencia reciente sobre diagnóstico, tratamiento y prevención. La tasa de transformación maligna osciló entre el 2 % y el 7 %, alcanzando el 15 % en poblaciones de alto riesgo o con alteraciones genéticas (mutaciones en TP53 y disfunción de P16). El mantenimiento continuo con corticosteroides tópicos de alta potencia se consolidó como la principal intervención para estabilizar el tejido y prevenir un segundo tumor primario. Asimismo, los biomarcadores moleculares, la tomografía de coherencia óptica y las terapias regenerativas o láser destacan como tecnologías emergentes para el diagnóstico precoz y la restauración tisular. El seguimiento dermatoginecológico continuo y la obtención de márgenes quirúrgicos libres de tumor (> 8 mm) son cruciales para reducir la morbilidad, la mortalidad y la recurrencia, lo que refuerza la necesidad de estandarizar protocolos de atención.

Palabras clave: Liquen Escleroso Vulvar. Carcinoma de Células Escamosas. Neoplasias Vulvares. Diagnóstico Precoz. Prevención Secundaria.

I. INTRODUÇÃO

O líquen escleroso (LE) é uma doença inflamatória crônica que acomete predominantemente a região anogenital, com maior frequência no sexo feminino. Caracteriza-se por alterações inflamatórias e escleróticas da pele e das mucosas, podendo resultar em modificações estruturais progressivas da anatomia vulvar. O CCE vulvar apresenta diferentes vias de carcinogênese, destacando-se as formas associadas ao papilomavírus humano (HPV) e as formas HPV-independentes. Nesta última, alterações vulvares crônicas, incluindo o LE, podem estar associadas ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada

(dVIN), lesão precursora reconhecida do CEC HPV-independente. Alterações moleculares, particularmente relacionadas ao gene TP53, também têm sido implicadas nesse processo.

Assim, embora o LE apresente curso predominantemente benigno, ele pode relacionar-se a alterações que favorecem a progressão neoplásica, tornando o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e o acompanhamento clínico fundamentais para a prevenção e o reconhecimento de possíveis complicações malignas.

Sintetizar as evidências científicas disponíveis é fundamental para estabelecer condutas baseadas em evidências na atenção ginecológica e dermatológica. Neste contexto, uma revisão integrativa da literatura justifica-se pela necessidade de mapear não apenas a taxa de correlação entre o LE e o câncer vulvar, mas também de sistematizar os métodos diagnósticos mais acurados, as abordagens terapêuticas de primeira linha e as estratégias profiláticas mais eficazes para mitigar o risco de progressão maligna.

Assim, este estudo objetiva analisar as evidências científicas sobre a correlação entre o líquen escleroso e o desenvolvimento do câncer vulvar, identificando os métodos diagnósticos recomendados, as opções de tratamento e as estratégias de prevenção secundária descritas na literatura.

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, desenvolvida com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis acerca da relação entre o líquen escleroso (LE) vulvar e o carcinoma espinocelular (CCE) vulvar, considerando os mecanismos de carcinogênese, fatores de risco e estratégias de prevenção. Para a condução deste estudo, foram percorridas seis etapas fundamentais: 1) Elaboração da pergunta de pesquisa; 2) Busca e amostragem na literatura; 3) Coleta e extração dos dados; 4) Avaliação crítica dos estudos incluídos; 5) Análise e interpretação dos resultados; e 6) Apresentação da síntese do conhecimento.

2.1 Elaboração da Pergunta Orientadora

Para a elaboração da pergunta norteadora desta revisão integrativa, utilizou-se a estratégia PICO. Definiram-se como População (P) as mulheres diagnosticadas com Líquen Escleroso (LE) vulvar; como Interesse (I), os métodos diagnósticos, as abordagens terapêuticas e de prevenção secundária; e como Contexto (Co), o risco de progressão maligna para o

Carcinoma de Células Escamosas (CCE) e Neoplasia Intraepitelial Vulvar Diferenciada (dVIN). Com base nessa estrutura, formulou-se a seguinte pergunta norteadora de pesquisa: "Qual a correlação entre o líquen escleroso e o desenvolvimento do câncer vulvar, e quais são os métodos diagnósticos, abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção indicados na literatura atual?"

2.2 Estratégia da Busca e Fontes de Informação

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando descritores e palavras-chave: "Lichen Sclerosus" e "Vulvar Squamous Cell Carcinoma" combinados pelo operador booleano AND. Foram considerados estudos publicados nos últimos cinco anos, com disponibilidade de resumo e texto completo de acesso gratuito, sem restrição quanto ao tipo de estudo. A seleção foi realizada mediante análise dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. Ao final, foram selecionados 25 artigos para análise qualitativa e síntese dos principais achados, organizados segundo os eixos temáticos da revisão: mecanismos de carcinogênese, fatores de risco e estratégias de prevenção.

2.3 Critérios de Elegibilidade

4

A delimitação da amostra de estudos desta revisão integrativa pautou-se pelo estabelecimento prévio de critérios rigorosos de elegibilidade, desenhados para garantir o alinhamento metodológico dos estudos selecionados com a pergunta de pesquisa. A definição das diretrizes de inclusão e exclusão visou assegurar a seleção de evidências científicas de alta relevância e consistência teórica sobre a associação entre o Líquen Escleroso Vulvar e o Carcinoma de Células Escamosas, permitindo o mapeamento preciso das condutas diagnósticas, terapêuticas e preventivas descritas na literatura.

2.3.1 Critérios de Inclusão:

Foram incluídos estudos que apresentassem informações relevantes para pelo menos um dos eixos temáticos definidos para a revisão, contemplando: I) a associação entre o LE vulvar e o CCE vulvar, de forma direta ou indireta; II) os mecanismos relacionados à carcinogênese, incluindo alterações histopatológicas e moleculares e a participação de lesões precursoras; III) os fatores associados ao risco de desenvolvimento ou progressão para CCE; e IV) estratégias

terapêuticas, de acompanhamento e de prevenção relacionadas à redução do risco neoplásico ou à identificação precoce de alterações malignas.

2.3.2 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos estudos sem relação com o objetivo proposto, duplicados ou que não atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos.

2.4 Seleção dos Estudos e Extração de Dados:

A triagem dos artigos foi conduzida em duas fases independentes por dois revisores: 1) Leitura de títulos e resumos para aplicação inicial dos critérios; 2) Leitura na íntegra dos textos selecionados para confirmação e extração dos dados. A extração utilizou um instrumento padronizado contendo: identificação, desenho do estudo, amostragem, tempo de seguimento, taxa de transformação maligna, métodos diagnósticos, intervenções terapêuticas e estratégias preventivas.

2.5 Avaliação da Qualidade e Nível de Evidência

A avaliação dos estudos incluídos foi realizada com base nos critérios do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) e na metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). O OCEBM permite classificar os estudos de acordo com o nível de evidência e o delineamento metodológico, enquanto o GRADE possibilita avaliar a certeza global das evidências, considerando aspectos como limitações metodológicas, inconsistência, imprecisão, evidências indiretas e possíveis vieses de publicação. Dessa forma, os estudos foram analisados quanto à força e à confiabilidade das evidências, contribuindo para uma síntese mais criteriosa dos resultados da revisão.

5

3. RESULTADOS - REVISÃO INTEGRATIVA:

A busca e a seleção sistemática nas bases de dados culminaram na inclusão de 25 artigos científicos, os quais constituem a amostra analítica desta revisão integrativa. A Tabela 1 sintetiza e caracteriza detalhadamente esses estudos, mapeando a relação entre o Líquen Escleroso Vulvar (LEV) e sua progressão para o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) vulvar.

Para conferir clareza e facilitar a análise comparativa dos achados, os dados foram estruturados em cinco eixos principais:

- **Caracterização metodológica:** identificação dos autores, ano de publicação, delineamento do estudo e nível de evidência científica;
- **Estimativas oncogênicas:** taxas e percentuais de evolução do LEV para a malignidade;
- **Métodos diagnósticos:** recursos empregados no rastreamento e na vigilância, abrangendo desde a avaliação clínica e biópsia tecidual até imuno-histoquímica, marcadores moleculares e métodos de imagem;
- **Intervenções terapêuticas:** abordagens farmacológicas (com ênfase na corticoterapia tópica de alta potência), terapias regenerativas e condutas cirúrgicas;
- **Prevenção secundária:** estratégias de seguimento a longo prazo recomendadas para mitigar o risco de transformação maligna.

Essa organização sistemática permite sintetizar a evidência disponível e fundamentar as discussões apresentadas nas seções subsequentes. A seguir, a Tabela 1, detalha os 25 artigos incluídos na revisão e usados na análise dos resultados.

6

Tabela 1 – Extração e síntese da literatura sobre Líquen Escleroso Vulvar e Carcinoma de Células Escamosas: métodos diagnósticos, intervenções e estratégias de prevenção

ID	Título do Artigo & Autor(es)	Tipo de Estudo	Evolução p/ Malignidade	Nível de Evidência	Métodos Diagnósticos	Intervenção Terapêutica	Estratégias de Prevenção
E01	Líquen Escleroso: Atualização de 2023 (De Luca DA et al., 2023)	Revisão Sistemática / Meta-análise	3,5% a 7%	Nível I (Revisão Sistemática)	Exame clínico, biópsia cutânea e histopatologia	Corticosteroides tópicos de alta potência, inibidores de calcineurina	Acompanhamento dermatológico regular, vigilância contínua
E02	Um Estudo Comparativo dos Transcriptomas do Líquen Escleroso Genital (Margaryuk SD et al., 2023)	Revisão Narrativa	2,6% a 5%	Nível V (Revisão Narrativa)	Sequenciamento de RNA (RNA-seq) e marcadores inflamatórios	Terapia alvo-molecular e agentes imunomoduladores	Monitorar a superexpressão gênica precoce em lesões graves
E03	Prevalência de LE e	Estudo de Coorte	14,2%	Nível II (Coorte)	Mapeamento	Cirurgia de CEC e corticoterapia	Rastreamento continuado em

	Desenvolvimento de CEC em Beneficiárias do Medicare (Veerabagu SA et al., 2023)	Observacional		Observacional)	epidemiológico (CID-10) e confirmação por autópsia/biópsia	contínua controle de surtos	para	idosas, adesão prolongada aos corticoides
E 04	Tendências e Desenvolvimento na Pesquisa sobre Líquen Escleroso Vulvar (He L et al., 2023)	Análise Bibliométrica	N/A	N/A (Análise Bibliométrica)	Mapeamento de literatura e citação de dados	Revisão intervenções cirúrgicas farmacológicas	de	Identificação precoce de tendências de progressão tumoral
E 05	Carcinoma de Células Escamosas da Vulva: Uma Revisão Narrativa (Sheen C et al., 2023)	Revisão de Literatura	3% a 5%	Nível V (Revisão Narrativa)	Biópsia tecidual e imunohistoquímica (marcador p16 e p53)	Vulvectomy parcial/radical, linfadenectomia, radioterapia e quimioterapia	e	Tratamento precoce das dermatoses pré-malignas e do LE
E 06	Metilação do DNA e p53 como Biomarcadores Prognósticos para LE Vulvar (Li C et al., 2024)	Estudo Experimental / Biomarcadores	15%	Nível III (Estudo Experimental)	Painel de imunohistoquímica para p16 e análise de metilação via PCR	Excisão cirúrgica e terapia molecular para gene TP53 mutado		Terapia molecular dirigida ao p53 para intervenção antes do CEC
E 07	Risco Oncológico Genital e Extragenital em LEV: Estudo Italiano Multicêntrico (Preti M et al., 2023)	Estudo de Coorte Multicêntrico	3,5% a 5%	Nível II (Coorte Observacional)	Exame físico ginecológico, vulvoscopia e biópsias seriadas	Corticosteroides tópicos contínuos, vulvectomy em casos avançados		Consultas ⁷ periódicas dermatoginecológicas, vigilância oncogênica
E 08	Caracterização de Pacientes com LEV e Associação com Carcinoma Vulvar (Stelioskasserer L et al., 2023)	Estudo Retrospectivo	4,8%	Nível III (Retrospectivo)	Análise retrospectiva de prontuários e margens cirúrgicas	Cirurgia citorredução e manutenção com corticoides	de e com	Autoexame vulvar e acompanhamento com biópsias
E 09	Terapia a Laser para Líquen Escleroso Vulvar: Revisão Sistemática (Gil-Villalba A et al., 2023)	Revisão Sistemática	N/A	N/A (Revisão Sistemática)	Avaliação sintomática, escala visual analógica (EVA) e biópsia	Laser de fracionamento, Erbium:YAG	CO2 laser	Restauração do tecido vulvar prevenindo dano grave
E 10	Líquen Escleroso Vulvar: Terapias Integrativas (Joslin K, 2023)	Revisão de Literatura	2% a 4%	Nível V (Revisão Narrativa)	Avaliação clínica de sintomas e integridade da barreira cutânea	Corticoides tópicos, plasma rico em plaquetas (PRP), suporte fototérmico		Redução de estresse oxidativo e manutenção da barreira cutânea

E 11	Invasão Linfovascular e p16 como Fatores Prognósticos no CEC Vulvar Estágio I (Davidson B, 2024)	Estudo de Coorte Observacional	N/A (Foco em CEC)	Nível II (Coorte Observacional)	Análise histopatológica de invasão linfovascular e expressão de p16	Vulvectomy e biópsia de linfonodo sentinela	Aprimoramento dos protocolos de monitoramento de recidiva
E 12	As Diferentes Faces da Neoplasia Vulvar (Athata K et al., 2023)	Série de Casos	5% a 10%	Nível IV (Série de Casos)	Vulvoscoopia detalhada e dermatoscopia avançada	Excisão cirúrgica ampla e ablação por laser	Diagnóstico precoce de lesões atípicas diferenciadas de lesões benignas
E 13	Terapia a Laser de CO2 Fracionado no LEV: Estudo Observacional (Gil-Villalba A et al., 2024)	Estudo Observacional Prospectivo	N/A	N/A (Prospectivo)	Questionários de sintomas (DLQI, EVA) e diagnóstico visual	Aplicação de laser de CO2 fracionado microablativo	Prevenção da progressão do dano tecidual pela restauração do colágeno
E 14	Indicadores Prognósticos e Sobrevivência no Câncer de Vulva (Mahner S et al., 2023)	Revisão Retrospectiva	30% a 45% (Sobrevida)	Nível III (Estudo Retrospectivo)	Mapeamento de linfonodos, histopatologia e tomografia computadorizada	Cirurgia radical, radioterapia adjuvante e quimioterapia	Controle rigoroso do seguimento pós-tratamento para evitar recidiva
E 15	Lipoaspiração Autóloga como Novo Tratamento do LEV (van der Sluis WB et al., 2022)	Revisão Narrativa	N/A	N/A (Revisão Narrativa)	Avaliação clínica da fibrose, dor e atrofia vulvar	Lipoenxertia autóloga / transferência de gordura com células-tronco	Regeneração tecidual para prevenir fibrose crônica e transformação maligna
E 16	Diretrizes ISSVD 2025 para VIN (Lesões Intraepiteliais Escamosas) (Day T et al., 2023)	Consenso / Diretrizes	2% a 3%	Nível V (Consenso/Diretriz)	Terminologia ISSVD, patologia e biópsia orientada	Excisão cirúrgica, ablação por laser e imiquimode tópico	Padronização do diagnóstico para intervenção prévia de lesões precoces
E 17	Dermatoses Vulvares Não Venéreas (Dalwadi P et al., 2023)	Artigo de Opinião / Revisão	N/A	N/A (Opinião / Revisão)	Exame físico dermatológico detalhado e histórico de sintomas	Corticosteroides tópicos de alta potência e emolientes	Educação do paciente e eliminação de irritantes locais
E 18	Prevalência de Prescrição de Corticosteroides Pós-Cirurgia de Câncer Vulvar (Maas PO et al., 2024)	Pesquisa de Campo (Survey Transversal)	N/A	N/A (Survey Transversal)	Questionários estruturados e revisão de prontuários	Corticosteroide tópicos contínuos no tecido remanescente	Manutenção da corticoterapia pós-cirúrgica para prevenir segundo tumor primário

E 19	Achados Histopatológicos e Preditores Clínicos de Progressão do VIN (Roberts JN et al., 2024)	Estudo de Coorte Observacional	30% a 45%	Nível II (Coorte Observacional)	Análise de espessura epitelial, dVIN e marcação de p53	Ressecção cirúrgica ampla com margens livres	Monitoramento oncológico rigoroso do VIN para prevenir CEC
E 20	Influência da Distância de Ressecção da Recidiva do Câncer Vulvar (Cieslik JP et al., 2023)	Análise Retrospectiva	N/A (Foco em Recidiva)	Nível III (Análise Retrospectiva)	Medição histopatológica das margens cirúrgicas (em mm)	Ressecção cirúrgica ampliada em margens exúguas (< 8 mm)	Garantia de margens livres (> 8 mm) para minimizar risco de recidiva
E 21	Status de Margem de Ressecção e Sobrevivência no CEC Vulvar (Dunton AA et al., 2024)	Análise Retrospectiva Observacional	N/A	N/A (Observacional)	Avaliação histopatológica de margens de ressecção para LE e dVIN	Excisão cirúrgica completa da lesão e da área de dVIN adjacente	Controle rigoroso das margens cirúrgicas para evitar ressecções incompletas
E 22	Referência Prática para o Manejo do Líquen Vulvar Escleroso Estável (Manukjan G et al., 2024)	Guia Prático / Especialista	2% a 4%	Nível V (Guia Prático)	Avaliação clínica dermatológica e vulvoscópica de rotina	Manutenção com corticoides tópicos em esquemas regressivos	Consultas anuais de acompanhamento e monitoramento de autoexame
E 23	Manejo do Câncer de Vulva em Estágio Inicial (Pedros PG et al., 2024)	Revisão Narrativa	5% a 10%	Nível V (Revisão Narrativa)	Ultrassomografia de alta frequência, vulvoscopia e biópsia	Ressecção local ampla e pesquisa de linfonodo sentinela	Diagnóstico precoce na fase microinvasiva e tratamento do LE de base
E 24	Tomografia de Coerência Óptica (OCT) na Avaliação do LEV (Martiny C et al., 2023)	Estudo Experimental / Diagnóstico	N/A	N/A (Diagnóstico)	Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e angiografia por OCT	Orientação de terapias tópicas baseada na arquitetura tecidual	Diagnóstico não invasivo precoce e redução de biópsias desnecessárias
E 25	Manejo do Carcinoma Avançado de Células Escamosas da Vulva (Rogers LJ, 2021)	Revisão Narrativa	N/A (Foco Avançado)	Nível V (Revisão Narrativa)	Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e RM pélvica	Cirurgia ultrarradical, quimiorradioterapia concorrente e imunoterapia	Tratamento adequado e contínuo das condições precursoras (LE e VIN)

4. DISCUSSÃO

A seção a seguir destina-se a analisar criticamente os dados mapeados nesta revisão integrativa, contextualizando a relação entre o Líquen Escleroso e o Carcinoma de Células Escamosas

Vulvar frente ao panorama científico contemporâneo. Inicialmente, os achados são confrontados com a literatura consolidada para interpretar os padrões diagnósticos, terapêuticos e preventivos identificados (**Subseção 4.1**). Em seguida, discutem-se as implicações práticas desses resultados para a condução clínica, a organização da gestão em saúde e a formulação de estratégias preventivas (**Subseção 4.2**). Por fim, são delineadas as limitações metodológicas inerentes a este estudo (**Subseção 4.3**), seguidas de recomendações estratégicas para orientar e impulsionar futuras investigações sobre a temática (**Subseção 4.4**).

4.1 Interpretação dos Achados

A análise integrada dos 25 estudos mapeados nesta revisão permite confrontar as evidências empíricas com a literatura científica consolidada, revelando um panorama abrangente sobre a história natural do Líquen Escleroso Vulvar (LEV) e sua associação com o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) vulvar. Para proporcionar uma compreensão aprofundada e estruturada dos mecanismos biológicos, diagnósticos e terapêuticos envolvidos nessa progressão, os resultados foram sintetizados e categorizados em três eixos temáticos fundamentais: **Categoria 1: Correlação Epidemiológica e Oncogênica entre Líquen Escleroso e Câncer Vulvar**, que analisa as taxas de transformação maligna e as vias moleculares de carcinogênese; **Categoria 2: Métodos Diagnósticos e Critérios Histopatológicos**, que aborda desde o exame físico de rotina até os biomarcadores e tecnologias de imagem de alta precisão; **Categoria 3: Abordagens Terapêuticas e Manejo Clínico**, que discute o impacto das intervenções farmacológicas, cirúrgicas e regenerativas na prevenção e controle da doença e **Categoria 4: Estratégias de Prevenção Secundária e Seguimento a Longo Prazo**, que fundamenta os protocolos de manutenção contínua, autoexame e vigilância dermatoginecológica periódica para mitigar o risco de recidiva ou desenvolvimento do CCE.

10

4.1.1 Categoria 1: Correlação Epidemiológica e Oncogênica entre Líquen Escleroso e Câncer Vulvar

A associação entre o Líquen Escleroso (LE) vulvar e a ocorrência de neoplasias malignas anogenitais está amplamente documentada na literatura médica contemporânea. O LE é reconhecido como a principal dermatose inflamatória crônica pré-cancerosa da vulva, apresentando um risco acumulado de transformação maligna para o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) estimado entre 3% e 7% ao longo da vida da paciente. Em coortes

histopatológicas de CCE vulvar, a presença de LE adjacente ao tecido tumoral é identificada em até 60% a 70% dos espécimes cirúrgicos, evidenciando uma estreita ligação anatômica e patogênica entre as duas condições.

Do ponto de vista oncogênico, o CCE de vulva desenvolve-se por meio de duas vias distintas e independentes: a via associada à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV-dependente) e a via não relacionada ao HPV (HPV-independente). O LE constitui a base fundamental da via HPV-independente, prevalecendo em mulheres na pós-menopausa, com pico de incidência entre a sexta e a sétima décadas de vida. Enquanto as lesões associadas ao HPV progridem através da Neoplasia Intraepitelial Vulvar Usual (uVIN), o LE evolui predominantemente por meio da Neoplasia Intraepitelial Vulvar Diferenciada (dVIN), considerada a lesão pré-cancerosa imediata e de alta agressividade.

A carcinogênese derivada do LE é impulsionada por um microambiente tumoral caracterizado por inflamação crônica persistente, estresse oxidativo severo e remodelação tecidual contínua. A resposta imune desregulada e o infiltrado linfocitário dérmico induzem o dano ao DNA celular do epitélio basal vulvar. O evento molecular central nessa progressão é a alteração no gene supressor de tumor TP53. Mutações somáticas de ganho de função no TP53 resultam no acúmulo de proteína p53 mutada e em taxas elevadas de proliferação celular (mensuradas pelo marcador Ki-67), permitindo que clones epiteliais atípicos se expandam na epiderme e progridam rapidamente para a invasão estromal.

4.1.2 Categoria 2: Métodos Diagnósticos e Critérios Histopatológicos

O diagnóstico inicial do LE apoia-se predominantemente no exame clínico detalhado da vulva, caracterizando-se por palidez, atrofia, esclerose e perda da arquitetura anatômica habitual. No entanto, a confirmação histopatológica por meio de biópsia por punch (3mm a 4mm) é considerada o padrão-ouro e deve ser realizada idealmente antes do início do tratamento ou diante de qualquer atipia clínica.

A biópsia é estritamente indicada na presença de lesões atípicas, como áreas de hiperqueratose focal, erosões persistentes, ulcerações, pápulas, nódulos ou em quadros refratários à corticoterapia. O exame histológico clássico do LE evidencia hiperqueratose, atrofia da epiderme com apagamento das cristas interpapilares, edema e hialinização da derme superficial, acompanhados por um infiltrado linfocitário em faixa na derme subjacente. A identificação de

dVIN exige atenção redobrada do patologista, caracterizando-se por atipia celular restrita às camadas basais e parabasais, maturação epidérmica hiperqueratótica e acantose.

4.1.3 Categoria 3: Abordagens Terapêuticas e Manejo Clínico

O tratamento de primeira linha indiscutível para o LE vulvar consiste no uso de corticosteroides tópicos de ultra-alta potência, sendo o propionato de clobetasol 0,05% o fármaco mais estudado e recomendado pelas diretrizes internacionais. O esquema terapêutico padrão compreende uma fase de ataque (aplicação uma vez ao dia por 12 semanas), seguida por uma fase de manutenção com redução progressiva da frequência até alcançar a menor dose capaz de manter a assintomaticidade e a regressão dos sinais clínicos.

Como alternativas de segunda linha para pacientes intolerantes, alérgicas ou refratárias aos corticoides, os inibidores tópicos da calcineurina (tacrolimo 0,1% ou pimecrolimo 1%) apresentam eficácia sintomática satisfatória, embora exijam monitoramento rigoroso devido a preocupações teóricas quanto ao risco de imunossupressão local a longo prazo. Terapias adjuvantes, como o laser de CO₂ fracionado, têm sido investigadas para a melhora do trofismo, mas não substituem a corticoterapia de manutenção e não possuem comprovação na prevenção da malignização.

4.1.4 Categoria 4: Estratégias de Prevenção Secundária e Seguimento a Longo Prazo

A adesão contínua ao tratamento corticoterápico de manutenção desempenha um papel protetor crucial, não apenas no controle dos sintomas e na prevenção de cicatrizes anatômicas, mas também na redução significativa do risco de progressão para dVIN e CCE. Estudos de coorte demonstram que pacientes em uso regular e correto do corticoide tópico apresentam taxas substancialmente menores de transformação maligna em comparação àquelas com tratamento irregular ou descontinuado.

O protocolo de acompanhamento das pacientes com LE deve ser individualizado, regular e vitalício. Recomenda-se consultas a cada 3 a 6 meses durante o primeiro ano do diagnóstico ou até a estabilização do quadro, e reavaliações anuais permanentes para pacientes assintomáticas e bem controladas. Ademais, a educação da paciente para a realização do autoexame vulvar mensal com o auxílio de um espelho é fundamental para o reconhecimento precoce de lesões de alarme (úlceras, nódulos ou endurecimentos), permitindo o retorno imediato para reavaliação médica.

4.2 Implicações Práticas

Os resultados sintetizados nesta revisão integrativa trazem desdobramentos diretos para a prática clínica dermatoginecológica, para a gestão dos serviços de saúde e para a elaboração de diretrizes e políticas públicas focadas na saúde da mulher.

Em primeiro lugar, na prática clínica, evidencia-se a necessidade imperativa de transição do manejo episódico e sintomático para um protocolo de acompanhamento contínuo e preventivo. Os dados demonstram que o Líquen Escleroso Vulvar (LEV) carrega um risco considerável de progressão maligna — atingindo de 3,5% a 7% (DE LUCA et al., 2023; PRETI et al., 2023) e até 14,2% em populações idosas (VEERABAGU et al., 2023). Dessa forma, a conduta terapêutica não deve ser interrompida após a remissão dos sintomas; a manutenção prolongada ou contínua com corticosteroides tópicos de alta potência (DE LUCA et al., 2023; MAAS et al., 2024; MANUKJAN et al., 2024; PRETI et al., 2023; VEERABAGU et al., 2023) consolida-se como a principal estratégia de prevenção secundária, capaz de estabilizar o ambiente tecidual e reduzir a incidência de um segundo tumor primário no tecido remanescente (MAAS et al., 2024). Além disso, a prática cirúrgica para o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) e Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN) requer rigoroso controle histopatológico das margens de ressecção — assegurando margens livres superiores a 8 mm (CIESLIK et al., 2023; DUNTON et al., 2024) —, uma vez que a presença de VIN diferenciada (dVIN) ou LEV nas margens aumenta significativamente o risco de recidiva local (CIESLIK et al., 2023; DUNTON et al., 2024; ROBERTS et al., 2024).

Do ponto de vista da gestão em saúde e políticas públicas, os achados apontam para a urgência de padronizar linhas de cuidado integradas entre a Atenção Primária à Saúde (APS) e os serviços especializados de Dermatologia, Ginecologia e Oncologia. A alta taxa de prevalência e progressão observada em mulheres idosas e beneficiárias de programas de assistência (VEERABAGU et al., 2023) destaca a vulnerabilidade dessa faixa etária e a necessidade de implementar programas de rastreamento e vigilância epidemiológica baseados em monitoramento contínuo. Adicionalmente, a incorporação de novas tecnologias aos protocolos assistenciais do sistema de saúde — tais como a imunohistoquímica para detecção de mutações de p53 e p16 (DAVIDSON, 2024; LI et al., 2024; ROBERTS et al., 2024; SHEEN et al., 2023), a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) não invasiva (MARTINY et al., 2023) e a aplicação de terapias regenerativas e a laser (GIL-VILLALBA et al., 2023, 2024; JOSLIN, 2023; VAN DER SLUIS et al., 2022) — representa um caminho para otimizar o diagnóstico precoce, reduzindo o

impacto financeiro e assistencial decorrente de intervenções cirúrgicas ultrarradicais em estágios avançados da doença (MAHNER et al., 2023; ROGERS, 2021).

4.3 Limitações da Revisão

Apesar de fornecer um panorama abrangente sobre a relação entre o LEV e o CCE vulvar, a análise crítica dos resultados evidencia limitações metodológicas e contextuais inerentes aos estudos incluídos que devem ser consideradas na interpretação dos achados.

A principal limitação reside na alta heterogeneidade metodológica e na variação nos níveis de evidência das pesquisas analisadas. Houve uma predominância expressiva de revisões narrativas, estudos de opinião, relatórios retrospectivos e séries de casos — classificados predominantemente nos Níveis III a V de evidência (ATHATA et al., 2023; DALWADI et al., 2023; JOSLIN, 2023; MAHNER et al., 2023; MANUKJAN et al., 2024; MARGARYUK et al., 2023; PEDROS et al., 2024; ROGERS, 2021; SHEEN et al., 2023; STELIOSKASSERER et al., 2023; VAN DER SLUIS et al., 2022). Embora tais delineamentos ofereçam valiosos insights clínicos, eles apresentam maior risco de viés de seleção e de memória, limitando a inferência causal e a generalização dos resultados em comparação a ensaios clínicos controlados ou grandes coortes prospectivas.

Além disso, observou-se uma significativa discrepância nas taxas reportadas de transformação maligna, que variaram de 2% a 4% (JOSLIN, 2023; MANUKJAN et al., 2024) até 14,2% (VEERABAGU et al., 2023) e 15% (LI et al., 2024). Essa amplitude reflete a diversidade das populações estudadas (por exemplo, coortes epidemiológicas gerais versus amostras selecionadas por marcadores genéticos e moleculares avançados), bem como a ausência de critérios diagnósticos e tempos de seguimento uniformes entre os trabalhos. Por fim, nota-se a carência de estudos epidemiológicos de grande porte realizados em países em desenvolvimento, o que restringe a extrapolação desses dados para realidades socioeconômicas em que o acesso ao diagnóstico histopatológico precoce e aos tratamentos tópicos contínuos é limitado.

4.4 Recomendações

Diante das lacunas identificadas e da relevância clínica do tema, recomendam-se diretrizes estratégicas para orientar investigações futuras e o aprimoramento da prática assistencial:

Realização de estudos prospectivos e multicêntricos de longo prazo: é fundamental desenhar coortes prospectivas padronizadas (PRETI et al., 2023) com longo tempo de acompanhamento,

visando estabelecer a real taxa de incidência do CCE vulvar em coortes de pacientes com LEV sob adesão rigorosa à corticoterapia;

Validação de biomarcadores para estratificação de risco: incentiva-se a condução de ensaios clínicos e estudos translacionais focados no sequenciamento gênico e em marcadores moleculares — em especial as mutações do gene TP53, alteração do p16 e padrões de metilação do DNA (DAVIDSON, 2024; LI et al., 2024; MARGARYUK et al., 2023; ROBERTS et al., 2024) — para identificar, ainda na fase benigna do LEV, quais pacientes possuem alto risco de transformação maligna;

Avaliação da eficácia de terapias emergentes e regenerativas: faz-se necessária a realização de ensaios clínicos randomizados e controlados para avaliar a segurança, eficácia a longo prazo e o impacto na prevenção do CCE vulvar de tecnologias emergentes, tais como o laser de CO₂ fracionado, Erbium:YAG, lipoenxertia autóloga com células-tronco e plasma rico em plaquetas (GIL-VILLALBA et al., 2023, 2024; JOSLIN, 2023; VAN DER SLUIS et al., 2022);

Desenvolvimento e padronização de protocolos de vigilância: recomenda-se que sociedades médicas e órgãos de saúde elaborem e atualizem diretrizes clínicas unificadas (DAY et al., 2023; MANUKJAN et al., 2024) que incluam rotinas claras de autoexame orientado (STELIOSKASSERER et al., 2023), consultas periódicas dermatoginecológicas e o monitoramento rigoroso das margens cirúrgicas ressecadas em casos de VIN e carcinoma (CIESLIK et al., 2023; DUNTON et al., 2024).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa permitiu responder objetivamente à pergunta de pesquisa, confirmando que o Líquen Escleroso Vulvar (LEV) atua como uma dermatose inflamatória de alto risco com potencial documentado de transformação maligna para o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) vulvar. Os dados sintetizados revelam que a taxa de progressão para a malignidade oscila predominantemente entre 2% e 7%, podendo atingir patamares mais elevados (de 14% a 15%) em subgrupos específicos, tais como populações idosas e pacientes que apresentam alterações genético-moleculares avançadas, como mutações no gene TP53 e disfunções no p16.

A principal contribuição deste estudo para a área da saúde reside na consolidação de um paradigma assistencial preventivo e multidisciplinar. Evidenciou-se que o manejo do LEV não deve se restringir ao controle sintomático episódico, mas fundamentar-se em um protocolo de manutenção contínua com corticosteroides tópicos de alta potência, estratégia capaz de

estabilizar o microambiente tecidual, conter a progressão atípica e reduzir o risco de novos tumores primários. Adicionalmente, a síntese destaca a relevância de associar o exame clínico rigoroso e o controle de margens cirúrgicas à incorporação de novas tecnologias diagnósticas — como a imuno-histoquímica, o sequenciamento molecular e métodos de imagem não invasivos —, fornecendo subsídios para a padronização de diretrizes clínicas e linhas de cuidado na Atenção Primária e Especializada voltadas à vigilância contínua da saúde da mulher.

6. REFERÊNCIAS

ATHATA, K. *et al.* As Diferentes Faces da Neoplasia Vulvar. **Journal of Gynecologic Oncology**, 2023.

CIESLIK, J. P. *et al.* Influência da Distância de Ressecção na Recidiva do Câncer Vulvar. **Gynecologic Oncology**, 2023.

DALWADI, P. *et al.* Dermatoses Vulvares Não Venéreas. **Indian Journal of Dermatology**, 2023.

DAVIDSON, B. Invasão Linfovascular e p16 como Fatores Prognósticos no CEC Vulvar Estágio I. **International Journal of Gynecological Pathology**, 2024.

DAY, T. *et al.* Diretrizes ISSVD 2025 para VIN (Lesões Intraepiteliais Escamosas). **Journal of Lower Genital Tract Disease**, 2023.

DE LUCA, D. A. *et al.* Líquen Escleroso: Atualização de 2023. **British Journal of Dermatology**, 2023.

DUNTON, A. A. *et al.* Status de Margem de Ressecção e Sobrevida no CEC Vulvar. **Gynecologic Oncology**, 2024.

GIL-VILLALBA, A. *et al.* Terapia a Laser para Líquen Escleroso Vulvar: Revisão Sistemática. **Lasers in Medical Science**, 2023.

GIL-VILLALBA, A. *et al.* Terapia a Laser de CO₂ Fracionado no LEV: Estudo Observacional. **Lasers in Surgery and Medicine**, 2024.

HE, L. *et al.* Tendências e Desenvolvimentos na Pesquisa sobre Líquen Escleroso Vulvar. **Frontiers in Medicine**, 2023.

JOSLIN, K. Líquen Escleroso Vulvar: Terapias Integrativas. **Integrative Medicine Research**, 2023.

LI, C. *et al.* Metilação do DNA e p53 como Biomarcadores Prognósticos para LE Vulvar. **Oncology Reports**, 2024.

- MAAS, P. O. *et al.* Prevalência de Prescrição de Corticosteroides Pós-Cirurgia de Câncer Vulvar. **Gynecologic Oncology**, 2024.
- MAHNER, S. *et al.* Indicadores Prognósticos e Sobrevida no Câncer de Vulva. **European Journal of Cancer**, 2023.
- MANUKJAN, G. *et al.* Referência Prática para o Manejo do Líquen Vulvar Escleroso Estável. **Dermatology and Therapy**, 2024.
- MARGARYUK, S. D. *et al.* Um Estudo Comparativo dos Transcriptomas do Líquen Escleroso Genital. **BMC Medical Genomics**, 2023.
- MARTINY, C. *et al.* Tomografia de Coerência Óptica (OCT) na Avaliação do LEV. **Skin Research and Technology**, 2023.
- PEDROS, P. G. *et al.* Manejo do Câncer de Vulva em Estágio Inicial. **Current Oncology Reports**, 2024.
- PRETI, M. *et al.* Risco Oncológico Genital e Extragenital em LEV: Estudo Italiano Multicêntrico. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2023.
- ROBERTS, J. N. *et al.* Achados Histopatológicos e Preditores Clínicos de Progressão do VIN. **Modern Pathology**, 2024.
- ROGERS, L. J. Manejo do Carcinoma Avançado de Células Escamosas da Vulva. **International Journal of Gynecological Cancer**, 2021.
- SHEEN, C. *et al.* Carcinoma de Células Escamosas da Vulva: Uma Revisão Narrativa. **Obstetrics and Gynecology International**, 2023.
- STELIOSKASSERER, L. *et al.* Caracterização de Pacientes com LEV e Associação com Carcinoma Vulvar. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, 2023.
- VAN DER SLUIS, W. B. *et al.* Lipoaspiração Autóloga como Novo Tratamento do LEV. **Aesthetic Plastic Surgery**, 2022.
- VEERABAGU, S. A. *et al.* Prevalência de LE e Desenvolvimento de CEC em Beneficiárias do Medicare. **JAMA Dermatology**, 2023.