

Diagnosi e trattamento della VaIN

F. Sopracordevole

U.O. di Oncologia Chirurgica Ginecologica
Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)

La Colposcopia in Italia Anno XXI – N. 3 pagg. 12-20

Introduzione

La neoplasia intraepiteliale vaginale (VaIN) rappresenta una patologia della vagina con significato preneoplastico ma di cui non si conosce esattamente la storia naturale e la possibilità evolutiva. È relativamente rara e ha posto, soprattutto in passato ma ancor oggi, problematiche di trattamento. Si tratta di lesioni asintomatiche, rilevate dalla citologia cervicovaginale e quindi dalla colposcopia e che devono essere confermate dalla biopsia: la diagnosi di VaIN è esclusivamente istologica. In passato, soprattutto per lesioni di alto grado e plurifocali, le armi terapeutiche sono state la colpectomia totale o parziale, associata all'isterectomia se in presenza dell'utero, e alla radioterapia esterna o intracavitaria. Il riscontro di VaIN, anche di alto grado in donne sempre più giovani, la necessità di mantenere le possibilità riproduttive e comunque l'immagine corporea, ha portato alla necessità di passare da terapie fortemente mutilanti e demolitive a trattamenti sempre più personalizzati e conservativi, rispettosi dell'integrità psicofisica della paziente.

Epidemiologia e fattori di rischio

La VaIN è una lesione rara, nelle varie casistiche risulta essere più rara dei carcinomi invasivi della vagina (1). Negli ultimi 10-15 anni le varie casistiche hanno riportato un aumento di frequenza, probabilmente dovuto anche alla maggior attenzione diagnostica a questa patologia e a causa della diffusione degli screening citologici e della colposcopia (2). L'età media di riscontro della VaIN varia a seconda del grado della stessa e ci sono casistiche che riportano l'età media della VaIN 3 attorno ai 60 anni, mentre per la VaIN 2 e 1 sarebbe attorno ai 45 anni (3). In effetti, queste casistiche possono essere inficiate dalla scarsa attenzione che viene riservata alla diagnostica della VaIN in età inferiore. Altre casistiche riportano un'età media di 35±17 anni, riferendo casi in età sicuramente

giovane (4): sono state segnalate VaIN di alto grado anche in donne al di sotto dei 25 anni (5,6).

L'incidenza è circa cento volte inferiore a quella della CIN, attestandosi attorno allo 0.2-0.3 x 100000 donne (3,7,8).

Le frequenze riferite variano dallo 0.5% tra tutte le lesioni neoplastiche del basso tratto genitale (9), allo 0.8% delle donne afferenti ad un centro di II livello per lo screening del cervicocarcinoma (10), all'1% di tutte le neoplasie intraepiteliali (11). Non ci sono dati in letteratura sulla frequenza della VaIN nelle donne di età < 40 anni: nella nostra casistica queste rappresentano ormai quasi la metà dei casi (6,10).

La VaIN è stata riscontrata isolatamente, sincrona o metacrona a neoplasie intraepiteliali cervicali e vulvari HPV correlate; l'associazione con la CIN è stata riscontrata nel 65% dei casi (4), quella con la VIN nel 10% dei casi (4), ma in alcune casistiche viene riferita una associazione con altre neoplasie intraepiteliali o invasive del basso tratto anogenitale fino al 90% dei casi. Tra le donne isterectomizzate per carcinoma in situ cervicale il rischio è maggiore, e la VaIN compare in circa il 5-10% dei casi (12,13), e in quasi la metà dei casi il grado della VaIN sarebbe simile a quello della lesione cervicale pregressa (12). Fino quasi il 70% delle VaIN si riscontrano in donne che sono state isterectomizzate per CIN o per neoplasia invasiva (11), con un tempo medio di comparsa dopo l'intervento di circa 41 mesi.

Nell'eziologia della VaIN il papillomavirus gioca un ruolo simile a quanto avviene nelle CIN e nelle VIN (14,15); le VaIN di alto grado sono quasi tutte correlate ad HPV ad alto rischio, nella metà dei casi HPV 16 (16), mentre gli HPV 16 e 18 complessivamente sono stati riscontrati nel 64% dei casi, con altri HR-HPV implicati negli altri casi (17). Diversamente da quanto avviene nelle displasie degli altri distretti del basso tratto anogenitale, la maggior parte, dal 76 all'84%, anche delle VaIN di basso grado, sono correlate alla presenza di HPV ad alto rischio (16,18) ma la frequenza di HPV 16 sarebbe par-

ticolarmente bassa (6%) in un recente studio (16). È peraltro confermato che l'affinità degli HPV oncogeni per la vagina è simile a quella per la cervice (19).

Altri fattori di rischio sono la radioterapia pelvica, l'immunodepressione e l'esposizione al DES nella vita endouterina.

Le donne sottoposte a radioterapia per neoplasie cervicali o endometriali sono risultate a rischio per sviluppare displasie vaginali per un'azione diretta delle radiazioni o mediata sull'infezione da HPV di tipo oncogeno presente; è stata infatti notata una associazione soprattutto con l'HPV 16 (20) nei casi con lesioni di alto grado. Sono state riferite differenze in relazione alla modalità di esecuzione della radioterapia: le lesioni da HPV 16 sarebbero più frequenti nelle donne che hanno eseguito radioterapia esterna, mentre nelle donne che hanno eseguito brachiterapia sarebbero più frequenti altri tipi virali (20) e lesioni di basso grado.

Nelle donne immunodepresse, sia per motivi iatrogeni (21) che in seguito all'infezione da HIV, è stata riscontrata una frequenza di VaIN fino al 5% della popolazione osservata (22,23,24), forse per un minor controllo immunologico generale e locale sulle infezioni da HPV oncogeni.

Già vent'anni fa era stato notato un rischio relativo aumentato per lesioni di alto grado cervicali e vaginali squamose nelle donne esposte durante la vita intrauterina al dietilstilbestrolo (25), e il dato è stato confermato anche recentemente (26).

È stata riscontrata una associazione con il tabagismo nel 41-51% dei casi (4,11).

Il rischio di VaIN dopo isterectomia per patologia uterina benigna si aggirerebbe attorno all'1.3% in 10 anni (27).

Classificazione

Le VaIN vengono classificate come per le altre lesioni intraepiteliali con potenzialità evolutiva in lesioni di basso grado (displasia lieve, o neoplasia intraepiteliale vaginale di grado 1, VaIN1) e in lesioni ad alto grado (displasia media e grave, neoplasia intraepiteliale vaginale di grado 2 e 3 e carcinoma in situ, VaIN 2 e 3). Mentre sono ben codificati i criteri diagnostici per le varie categorie e la riproducibilità per la diagnosi di alto grado è buona, quella per la diagnosi di VaIN 1 non è alta; viene riferita una sovrastima istologica (18); tra le lesioni interpretate come VaIN 1 quelle realmente di significato displastico sarebbero positive in immunoistochimica al MIB-1 (18).

Come per la CIN, ci sono Autori che sostengono che l'andamento clinico delle VaIN 2 sarebbe più simile a quello delle VaIN 1 che a quello delle VaIN 3 e la possibile evoluzione classificativa potrebbe prevedere, in un prossimo futuro, la definizione di VaIN solo per le

attuali lesioni di alto grado, come è avvenuto per la classificazione della VIN.

Topografia

Anche recenti casistiche riportano la localizzazione della VaIN alla cupola o alla metà - terzo superiore della vagina in oltre l'80% dei casi (2,3,5,7,11,12). Questo è tanto più vero nelle donne isterectomizzate per CIN3-CIS (2). Per spiegare questa localizzazione preferenziale è stata invocata la comune origine embriologica della parte superiore della vagina e della cervice, in un contesto di lesioni sincrone o metacrone cervicali HPV correlate.

Ci sono Autori che riferiscono una localizzazione preferenziale alla parete vaginale posteriore.

La multifocalità delle lesioni è stata segnalata fino al 61% dei casi (4), anche se dopo isterectomia le lesioni sarebbero singole fino all'80% dei casi (11).

Storia naturale

La progressione delle lesioni da VaIN 1 a VaIN 2 e poi a VaIN 3 non è ben chiara: è stato riportato un intervallo di circa 15 anni in media tra le donne affette da VaIN 1 e 2 e quelle affette da VaIN 3 (2).

Nelle VaIN di basso grado, dopo diagnosi istologica, è stata osservata una regressione spontanea in circa il 90% dei casi (7,28). Non è peraltro definibile il ruolo della biopsia sull'evoluzione delle lesioni.

Non ci sono dati relativi alla possibilità di regressione spontanea delle VaIN di alto grado.

È stata osservata invasione iniziale in circa il 10-28% delle pazienti affette da VaIN di alto grado (VaIN2-3) quando trattate con metodiche escissionali (7,29,30,31), la progressione dopo trattamento adeguato è stata riportata in percentuale variabile dal 2% al 5% (4,8,32,33) dei casi, percentuale dieci volte più alta di quella della CIN adeguatamente trattata (circa 0.3-0.5%). La progressione in assenza di trattamento sarebbe attorno al 9%, ma si tratta di dati ormai risalenti al 1991 (1,2), in casistiche dove peraltro erano presenti molte VaIN1: la reale possibilità di progressione delle VaIN3 potrebbe essere molto più alta (2).

Tra le possibilità di evoluzione della VaIN di alto grado c'è quella verso il carcinoma invasivo inizialmente occulto all'interno della cicatrice della cupola vaginale susseguente ad isterectomia. Cellule infettate da HPV di tipo oncogeno o cellule displastiche presenti nel margine vaginale di resezione chirurgica possono progredire verso il carcinoma invasivo e rivelarsi solo quando il tumore diventa clinicamente evidente (34). Può non rivelarsi nel frattempo nulla alla superficie della cicatrice

alla cupola, come pure possono essere presenti lesioni displastiche recidivanti anche malgrado trattamenti conservativi diversi.

Nel nostro Centro una paziente isterectomizzata nel 1986 in altra sede per CIS ha presentato VaIN di alto grado nel 1994, localizzata alla cupola. La paziente è stata sottoposta a trattamenti conservativi, tra cui due escissioni della mucosa della cupola mediante laser CO₂, e ripetute applicazioni di 5-Fu e 6 vaporizzazioni laser: vista la persistenza della lesione, alla paziente è stata proposta la colpectomia parziale nel 1999, intervento rifiutato dalla paziente stessa; nel 2003, conscia del rischio, si è sottoposta all'intervento, eseguito per via addominale, con asportazione della precedente cicatrice, che ha rilevato un carcinoma spinocellulare occulto invasivo già diffuso al mesouretere di sinistra nella sua porzione iuxtavesicale; tutte le precedenti biopsie non avevano mai rilevato la presenza di invasione.

Al fine di evitare la comparsa della VaIN e dei carcinomi "occulti" a livello della cicatrice della cupola vaginale sarebbe consigliabile, quando si programma una isterectomia per una neoplasia intraepiteliale o invasiva cervicale, uno studio colposcopico accurato della vagina al fine di indirizzare la resezione chirurgica su aree indenni da lesioni vaginali (13), ed è necessario utilizzare tecniche di sutura dell'orletto vaginale che non sequestrino eventuale mucosa vaginale displastica nella cicatrice.

Diagnostica: la citologia

Non sembra che lo screening citologico sia utile nel riscontro di VaIN almeno che non sia presente una storia per lesioni neoplastiche anche intraepiteliali del basso tratto genitale femminile (35,36). In questi casi il pap test dovrebbe essere eseguito regolarmente, in quanto sussiste il rischio di displasia vaginale (11,12,37) per almeno 5-10 anni, secondo alcuni Autori (12,13) mentre in caso di donne isterectomizzate per carcinoma il pap test dovrebbe essere sempre eseguito durante il follow-up: la citologia sarebbe sensibile per il riscontro delle VaIN 2-3 e dei casi con iniziale invasione (38). In una buona parte dei casi la lesione citologica iniziale riscontrata al pap test che ha poi portato alla diagnosi di VaIN è stata l'ASCUS (12) o la discariosi (38), in caso di donne isterectomizzate per patologia benigna uterina sembra sia sufficiente un pap test ogni 10 anni (27).

Nelle donne isterectomizzate la sensibilità del pap test nell'identificare le donne affette da VaIN è risultata superiore all'80% (39), mentre secondo altri Autori la ricerca dell'HPV-DNA sarebbe maggiormente sensibile nella diagnosi di displasia vaginale, anche se meno specifica del pap test (20).

Diagnostica: la colposcopia

In presenza di un sospetto citologico è essenziale uno studio accurato della vagina mediante la colposcopia, cosa che va fatta anche in tutti i casi di lesione cervicale. Dopo applicazione di acido acetico in presenza di VaIN possono essere riscontrate aree acetochiare (11), anche rilevate o papillari, con aspetto che può ricordare il puntato, o associate a mosaico (11). Tali lesioni sono più facilmente evidenziabili dopo applicazione di Lugol, quando appariranno iodochiare o iodoirregolari.

I trattamenti

Nel trattamento della VaIN sono a nostra disposizione numerose tecniche; quelle escissionali hanno il vantaggio di poterci dare un pezzo istologico su cui indagare l'eventuale presenza di un carcinoma già invasivo altrimenti occulto (29,40), con frequenza variabile dall'1 (26), al 12 (30) e fino al 28% (31) dei casi.

In ogni caso la profondità minima di trattamento deve essere di almeno 1.5 mm nello spessore della mucosa vaginale: infatti lo spessore dell'epitelio interessato dalla VaIN, in uno studio sulle biopsie, è stato da 0.10 a 1.4 mm (41) e questo è particolarmente importante quando vengano utilizzate tecniche distruttive, quali la vaporizzazione laser o la folgorazione. Si deve sempre considerare che la parete vaginale è in stretto rapporto con l'uretra, la vescica, il retto, il cavo del Douglas, e che lo spessore di parete che separa la superficie vaginale da questi organi può essere di 5-7mm. Questa particolare condizione può esporre al rischio di complicanze anche importanti, soprattutto con le tecniche escissionali di chirurgia tradizionale, e spiega il rischio di morbilità della radioterapia.

I risultati dei trattamenti riportati in letteratura sono molto variabili con qualsiasi tecnica; nelle migliori casistiche la remissione avverrebbe nel 70% dei casi dopo un singolo trattamento, mentre il trattamento combinato chirurgico o chemio-chirurgico delle recidive permetterebbe la remissione in un altro 24% di pazienti (8).

Chirurgia a lama fredda

In caso di VaIN di alto grado con lesioni localizzate si può ricorrere alla colpectomia parziale prossimale o alle escissioni chirurgiche ampie; in caso di lesioni multifocali interessanti tutti i settori della vagina è stata proposta in passato anche la colpectomia totale, eventualmente associata all'isterectomia in presenza dell'utero. Si tratta di interventi che possono essere mutilanti e che, anche nei casi più conservativi, generalmente comportano un accorciamento più o meno consistente della vagina con conseguente difficoltà o impossibilità alle relazioni sessuali. Anche in caso di colpectomia totale

e susseguente creazione di neovagina è stata riportata la possibilità di recidiva di VaIN sulla neovagina! (8,42). La colpectomia parziale prossimale (upper colpectomy o upper vaginectomy) potrebbe essere utile nel caso di lesioni di alto grado che si indovano nella cicatrice della cupola o nei recessi laterali della stessa, o in casi selezionati di lesioni comunque colposcopicamente delimitabili al terzo superiore della vagina. Si è dimostrata efficace (30,31,43), con percentuali di efficacia tra il 69 e l'88% (30) anche se sono state riportate recidive di VaIN di alto grado nella vagina residua e se è stata riportata l'evoluzione verso il carcinoma invasivo anche dopo questo intervento (30), pure ripetuto (8), forse da aree occulte di displasia. La tecnica della colpectomia parziale prossimale è ben descritta da Cardosi (9). Si tratta di un intervento che può comportare complicanze in percentuale variabile attorno al 10%, coinvolgenti anche gli organi vicini (retto, vescica, ureteri) oltre che complicanze emorragiche (intra e post operatorie) e settiche (30). Fino al 22% dei casi non è poi stata riscontrata patologia all'esame istologico (30), forse perché la lesione principale era stata asportata anche incompletamente dalla biopsia con regressione degli eventuali residui.

Le escissioni chirurgiche ampie non sono state in grado di impedire comunque la recidiva in oltre il 30% dei casi e la comparsa al follow-up di carcinomi squamosi (40). Per migliorare i risultati della chirurgia è stato proposto di associare l'escissione o la colpectomia parziale alla laservaporizzazione e al 5-fluorouracile topico.

Elettrochirurgia

La LEEP è stata utilizzata per eseguire la colpectomia parziale prossimale in caso di VaIN, in anestesia locale (29). I risultati sono stati buoni e in tutte le pazienti trattate con conferma di VaIN 2-3 è stato eseguito anche il trattamento complementare con il 5-Fu (29): in 15/15 pazienti considerate non c'è stata recidiva di malattia, la compliance al trattamento è stata ottima, non sono state osservate complicanze maggiori, le perdite ematiche sono state molto contenute. Peraltro sono state riportate con questa tecnica complicanze importanti anche se rare quali la perforazione del sigma (44). L'indicazione è per lesioni singole (28).

Non sono riportati in letteratura studi sull'uso dell'ago a radiofrequenza, che permette la resezione step-by-step come per il laser, ma che forse è tecnicamente più difficile da eseguire.

Laser CO₂

Il trattamento con laser CO₂ sarebbe curativo nel 42-90% dei casi (2,5,7,10,33,45), la facile ripetitività e gli scarsi effetti collaterali, unito alla precisione del trattamento, che può combinare escissione e vaporizzazio-

ne, viene considerato da molti Autori il trattamento di scelta, associato o meno in caso di numerosità delle lesioni al 5-Fu topico (5,8,10,28,46,47).

L'uso del laser non è gravato dalle complicanze riportate con altri metodi (44), ma si tratta di una tecnica che richiede importanti investimenti economici e una lunga curva di apprendimento, soprattutto per quanto riguarda le tecniche escissionali sulla vagina; è una tecnica molto versatile che in mani esperte è in grado di trattare aree vaginali altrimenti difficilmente raggiungibili, quali i recessi angolari alla cupola dopo isterectomia (7).

Trattamento locale con acido tricloroacetico (TCA)

È stato riferito che il trattamento intravaginale con TCA al 50%, con applicazione settimanale per 1-4 settimane sarebbe in grado di determinare la regressione della VaIN nel 71.4% dei casi (48), considerando anche le VaIN1 (che probabilmente non sono da definire come VaIN e che possono probabilmente regredire anche da sole o in seguito alla biopsia); la regressione delle VaIN 2-3 sarebbe attorno al 53% (48). Alla fine gli Autori raccomandano il trattamento con TCA nelle VaIN 1, dove il successo sarebbe attorno al 100% con minimi effetti collaterali (48). In questo caso il vero punto è che probabilmente la VaIN 1 non va normalmente trattata.

Chemioterapia con 5 fluorouracile

Il trattamento con 5-Fluorouracile topico ha rilevato in passato, quando utilizzato come unico presidio terapeutico, fino all'85% di risultati positivi (49). Anche in lavori recenti la sua somministrazione intravaginale settimanale per almeno 10 settimane si è dimostrata efficace fino al 90% dei casi (32). I risultati sono comunque molto variabili nelle varie casistiche, e soprattutto considerando un follow-up prolungato i successi possono diminuire fino a giungere attorno al 30% dei casi (8).

Il trattamento teoricamente ha il vantaggio di trattare tutta la superficie vaginale, presenta comunque degli effetti collaterali (bruciori, perdite vaginali, dolori) che possono impedire una ottimale compliance della paziente, che è indotta ad abbandonare il trattamento. Questo aspetto può ovviamente influire sull'entità dei mancati successi. L'autoapplicazione necessita di apprendimento e non è sempre possibile.

Un'altra causa di possibile fallimento del trattamento è costituita dall'epitelio displastico sequestrato all'interno della cicatrice della cupola dopo isterectomia, dove il farmaco non può giungere (8,9).

È stata segnalata la comparsa di adenosi in casi trattati con 5-Fu (50).

Il trattamento chemiochirurgico: microchirurgia e 5-Fu

In relazione agli scarsi risultati a distanza del trattamento con 5-Fu, questo è stato integrato in vario modo con

la microchirurgia, soprattutto laser (8,47). Anche questa modalità di trattamento non si è dimostrata sempre efficace, e non è stata in grado di prevenire l'evoluzione verso il carcinoma invasivo (8). Gli Autori raccomandano questo tipo di trattamento solo quando la lesione di alto grado sia interamente visibile e accessibile alla microchirurgia (8).

Radioterapia

La radioterapia si è dimostrata efficace, ma le pazienti trattate sono a rischio per complicanze che possono includere la stenosi vaginale e la rettorragia (51,52).

Negli anni '90 del secolo scorso la radioterapia endocavitaria ha utilizzato alte dosi, fino a 65-70 Gy per lesioni multicentriche, al fine di evitare una eventuale chirurgia radicale (53), mentre per alcuni Autori il trattamento potrebbe essere indicato in caso di fallimento dei trattamenti con il laser nelle donne già isterectomizzate (54), per altri va riservata a casi plurirecipienti in donne anziane con scarsa compliance ai trattamenti conservativi e nelle quali lo scarso performance status non consente una chirurgia radicale (55). Ancora recentemente la radioterapia endocavitaria è stata proposta nelle donne isterectomizzate per CIN3 con residuo sulle pareti vaginali, sempre al fine di evitare la chirurgia demolitiva (51), con un ottimo successo terapeutico.

Gli stessi Autori propongono la radioterapia solo in casi selezionati quando la funzionalità sessuale non necessita di essere mantenuta e quando il ricorso ad altre terapie può essere problematico (es.: donne anziane con scarsa compliance e con controindicazioni alla chirurgia tradizionale).

Negli ultimi anni sono stati utilizzati schemi a dosaggio intermedio, con l'erogazione di 48 Gy, con risultati sostanzialmente simili agli studi precedenti ma con minori effetti collaterali (56).

Terapie innovative

Imiquimod

L'imiquimod è un immunomodulante che induce la secrezione di alfa interferone, interleukina 12 e di TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor alfa); stimola localmente l'attività natural killer, favorisce la maturazione e l'attività delle cellule di Langerhans, aumenta l'efficacia della risposta T-mediata (57). Il trattamento, già utilizzato nelle displasie vulvari, è ora allo studio con un apposito veicolo nelle displasie vaginali, e sono stati pubblicati i primi dati (58,59). Alcuni Autori (58) hanno utilizzato l'imiquimod soprattutto in donne con VaIN di basso grado, dove la riproducibilità diagnostica della lesione è scarsa e dove la frequenza di regressione spontanea può essere molto alta, anche come effetto della stessa biopsia e della

clearance dell'infezione da HPV. Uno degli svantaggi è costituito dalla complessità del trattamento, che deve essere fatto almeno tre volte alla settimana per 8 settimane sotto guida colposcopica, con una scarsa compliance da parte delle pazienti e un notevole impegno da parte degli operatori sanitari. Recentemente è stato riportato che in donne con VaIN di alto grado HPV correlata, escludendo le donne isterectomizzate per CIN con VaIN alla cupola, l'uso dell'imiquimod al 5% intravaginale, applicato secondo lo schema precedentemente descritto, può determinare la regressione verso le lesioni di basso grado o la semplice presenza dell'infezione da HPV, che peraltro persistono fin oltre l'80% dei casi (60); nel 46% dei casi ci sarebbe la negativizzazione della precedente positività dei nuclei per la p53 (60). La recidiva di lesioni di alto grado sarebbe comunque superiore al 30%. L'uso dell'imiquimod rappresenterebbe quindi solo una terapia transitoria in donne giovani affette da VaIN di alto grado HPV correlata (60). Anche una recente review dimostra come i dati realmente in nostro possesso siano pochi (61), e per ora resta un trattamento sperimentale da condurre solo all'interno di studi clinici controllati. In ogni caso deve essere esclusa la presenza di un carcinoma già anche inizialmente invasivo mediante adeguate biopsie.

CUVA

Tra i trattamenti in sperimentazione va annoverato il bisturi ad ultrasuoni (CUVA cavitation ultrasonic surgical aspiration); i dati iniziali su una casistica in cui erano presenti anche lesioni di basso grado riportano assenza di recidive nel 66% dei casi dopo CUVA contro lo 0% dopo altre metodiche, e il CUVA sarebbe più efficace anche nelle recidive (52% di successi contro 9% con altre metodiche, al follow-up) (62).

In ogni caso, in una casistica in cui la percentuale di recidive viene riferita al 25%, a parità di efficacia con quella del laser per quel gruppo di ricerca, il dolore postoperatorio sarebbe inferiore e la guarigione migliore rispetto al laser (63).

Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica utilizza un raggio laser con lunghezza d'onda di 635 nm ad una potenza di 80-125 J/cm² dopo l'applicazione di un fotosensibilizzante (acido 5 amino levulinico - ALA - in gel al 10%) che viene attivamente e selettivamente incorporato nelle cellule displastiche. Viene utilizzata in via sperimentale per le VIN ed ora sono comparsi studi anche sulla VaIN con risultati non conclusivi; rispetto al laser CO₂ sarebbero minori i tempi di guarigione (64).

Il vaccino anti HPV: possibile impatto sulle VaIN

Il vaccino anti HPV potrebbe far diminuire di poco meno dei due terzi le lesioni intraepiteliali vaginali di alto grado, in quanto solo il 64% delle VaIN 2-3 sono causate da HPV 16 e 18 (17) e solo il 50% sarebbe causato da HPV 16 (16). Probabilmente il vaccino farà diminuire di poco le VaIN di basso grado, dove è sì presente una elevata frequenza di HR-HPV ma dove ci sono segnalazioni che l'HPV 16 possa essere particolarmente poco frequente (16).

I primi dati riportano efficacia nella protezione di VaIN 2-3 per i tipi 16/18 compresi nel vaccino del 100% nella popolazione naive e una diminuzione delle VaIN 2-3 complessive del 43% (65).

Recidive ai trattamenti

Dopo trattamento adeguato, in media, la possibilità di recidive sarebbe attorno al 33% (4,8). Il rischio di recidiva è legato alla multifocalità (3) e all'estensione delle lesioni (8), per le difficoltà terapeutiche che comportano, e alla tecnica terapeutica utilizzata, anche se non sembra influenzato dallo stato dei margini negli interventi escissionali (7). Il recurrent rate tra trattamenti laser e quelli escissionali chirurgici (vaginectomia parziale) sarebbe simile secondo alcuni Autori (3) e molto diverso secondo altri, con una miglior performance della vaginectomia parziale (0% vs 38% di recidive) (4). Fino all'89% dei casi di VaIN 2-3 trattate anche in più sedute sono risultate libere al follow-up di almeno 18 mesi (46).

Le recidive dopo trattamento sarebbero più frequenti anche in caso di lesioni di alto grado, in presenza di altre neoplasie intraepiteliali o invasive, HPV correlate, del basso tratto genitale, in presenza di persistenza di HPV oncogeni e nelle pazienti immunodepresse (8,66), anche se quest'ultima condizione non è stata sempre riscontrata essere un fattore di rischio indipendente statisticamente significativo (8). Nelle donne affette da lesioni displastiche HPV correlate in più settori del basso tratto genitale le recidive sarebbero correlate alla presenza di lesioni in più sedi, mentre il tabagismo, i disordini immunologici, le lesioni di alto grado e l'aver eseguito trattamenti non chirurgici non rappresenterebbero fattori di rischio significativi per la ricorrenza (67).

Anche la localizzazione della VaIN ai corni vaginali nelle donne isterectomizzate è stata messa in relazione con un alto tasso di recidive, probabilmente per la difficoltà di visualizzazione e di trattamento (2).

Le recidive possono avvenire anche a distanza di tempo in caso di vaginectomia totale e ricostruzione di una neovescica, anche se i casi riportati in letteratura sono pochi (42).

Il management

In caso di VaIN di basso grado, dopo conferma istologica, la paziente può essere tranquillamente inviata a follow-up, che sarà citocolposcopico a 6 - 12 mesi; il follow-up andrà proseguito per almeno due anni dalla negativizzazione, quindi seguirà il timing previsto per quella paziente indipendentemente dalla VaIN.

In caso di VaIN di alto grado la paziente andrà inviata al trattamento che dovrà essere possibilmente escissionale (per riconoscere i casi di microinvasione già presenti) ma che dovrà essere personalizzato in relazione all'estensione e alla numerosità delle lesioni, alle condizioni della paziente e all'età della stessa, favorendo la sua compliance al trattamento e al follow-up. Nella scelta del trattamento dobbiamo ricordare che spesso è necessario agire più volte sulle recidive, e che anche i trattamenti escissionali in caso di VaIN 2 e 3 hanno dimostrato un overall cure rate (considerando anche i retrattamenti) del 69% (7).

Va ricordato inoltre che l'efficacia dei trattamenti dipenderà anche dall'abilità dell'operatore e dalla familiarità che possiede con la tecnica utilizzata (3,68).

Non esiste in letteratura un accordo unanime su quali siano le migliori tecniche di trattamento della VaIN e ogni trattamento ha i suoi vantaggi e svantaggi che debbono essere considerati valutando la situazione di ogni paziente.

Tra i trattamenti distruttivi sempre per le VaIN di alto grado le migliori performance sono quelle della laser vaporizzazione, con un cure rate fino al 69% (7), mentre per la diatermocoagulazione questa sarebbe solo del 25%. Il 5 Fluoro uracile topico è risultato curativo in percentuali variabili dal 46 al 90% dei casi (32) e vengono riferite fino al 59% di recidive al follow-up (4).

Nella scelta del trattamento dobbiamo considerare l'età della paziente, la sua integrità psicofisica, le necessità di relazioni sessuali, la presenza di multifocalità delle lesioni vaginali, la loro numerosità, estensione e localizzazione.

In donne giovani con lesioni ben visibili, anche se estese, il trattamento di scelta consigliabile è, a nostro parere, il laser CO₂ con modalità tecnica distruttiva/escissionale, eventualmente seguito dal 5-Fu topico; in presenza di lesioni diffuse o numerose il 5-Fu nei nostri protocolli precede il trattamento laser (5,32).

Lesioni isolate e ben visibili possono essere trattate anche con l'escissione con ago a radiofrequenza, o possono essere folgorate, facendo attenzione alla profondità di azione.

Il trattamento laser potrà essere più volte ripetuto, ma in pazienti che recidivano più volte con lesione alla cupola o nei corni vaginali dopo isterectomia potrebbe essere indicata la colpectomia parziale superiore (68).

Questo trattamento può essere considerato anche in donne anziane che non presentino compliance ai trattamenti conservativi, preferibilmente dopo recidiva; la colpectomia totale deve essere riservata a casi eccezionali, in cui la diffusione delle lesioni recidivanti non consente altrimenti un controllo della malattia. La radioterapia endocavitaria va riservata ai casi in cui potrebbe essere indicata la colpectomia totale o la vaginectomia superiore ma che non sono operabili per patologie in-

tercorrenti o che rifiutano l'intervento, ritenuto lesivo della propria immagine corporea.

Dopo trattamento di una VaIN 2-3 il follow-up sarà citocolposcopico almeno semestrale per almeno due anni e, quindi, sarà annuale per almeno 5 o 10 anni. È stato suggerito di aggiungere l'HPV test per la ricerca dei ceppi oncogeni nel follow-up, in quanto sarebbe maggiore la capacità di predire la persistenza della VaIN dopo trattamento (69).

Bibliografia

- Aho M., Vesterinen E., Meyer B., Purola E., Paavonen J.: Natural History of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991;68:195-7
- Audet-Lapointe P., Body G., Vauclair R., Drouin P., Ayoub J.: Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990;36:232-9
- Diakomanolis E., Stefanidis K., Rodolakis A., Haidopoulos D., Sindos M., Chatzipapas I., Michalas S.: Vaginal intraepithelial neoplasia: report of 102 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:457-9
- Dodge J.A., Eltabbakh G.H., Mount S.L., Walker R.P., Morgan A.: Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-9
- Sopracordevole F., Parin A., Scarabelli C., Guaschino S.: Laser surgery in the management of vaginal intraepithelial neoplasms. *Min Gin* 1998;50:507-12
- Sopracordevole F.: La neoplasia intraepiteliale vaginale nelle donne in età fertile". Comunicazione al XIII° Congresso della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Padova, 15-17 Ottobre 1998. Dati non pubblicati.
- Rome R.M., Engalnd P.G.: Management of vaginal intraepithelial neoplasia: a series of 132 cases with long term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:382-90
- Sillman F.H., Fruchter R.G., Chen Y.s., Camilien L., Sedlis A., McTigue E.: Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:93-9
- Cardosi R.J., Bomalaski J.J., Hoffman M.S.: Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:685-702
- Sopracordevole F., Parin A., Campagnutta E., Quaranta M., Scarabelli C.: Laser chirurgia nel management della VaIN. In: *Colposcopia e patologia cervico-vaginale*, M.Peroni, R Piccoli, G Modana, G De Palo Eds, CIC Edizioni Internazionali Roma 1997, p 251-2
- Murta EF, Neves Junior MA., Sempionato LR., Costa MC., Maluf PJ.: Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272(4):261-4
- Kalogirou D., Antoniou G., Karakitsos P Botsis D., Papadimitriou A., Giannikos L.: *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:188-91
- Coronel-Brizio P., Olivares Nowak J., Palafox Sanchez F.: Recurrence of high grade squamous intraepithelial lesions following hysterectomy. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67:415-8
- Schneider A., de Villiers E.M., Schneider V.: Multifocal squamous neoplasia of the female genital tract. Significance of human papillomavirus infection of the vagina after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1987;70:294-8
- Sugase M., Matsukura T.: Distinct manifestations of human papillomaviruses in the vagina. *Int J Cancer* 1997;72:412-5
- Srodon M., Stoler MH., Baber GB., Kurman R.J.: The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 2006;30(12):1513-8
- Hampf M., Sarajuuri H., Wentsen N., Bender H.G., Keuppens V.: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1361-8
- Logani S., Lu D., Quint W.G., Ellenson L.H., Pirog E.C.: Low grade vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: correlation of histologic features with human papillomavirus DNA detection and MIB1 immunostaining. *Mod Pathol* 2003;16:735-41
- Castle P.E., Rodriguez A.C., Porras C., Herrero R., Schiffman M., Gonzalez P., Hildesheim A., Burk R.D.: A comparison of cervical and vaginal human Papillomavirus. *Sex Transm Dis* 2007;34(11):849-55
- Barzon L., Pizzighella S., Corti L., Mengoli C., Palu G.: vaginal dysplastic lesions in women with hysterectomy and receiving radiotherapy are linked to high-risk human papillomavirus. *J Med Virol* 2002;67:401-5
- Simpkins P.B., Chir B., Hull M.G.R.: Intraepithelial vaginal neoplasia following immunosuppressive therapy treated with topical 5Fu. *Obstet Gynecol* 1975;46:360-4
- Sopracordevole F., Parin A.: Multifocalità delle lesioni squamose intraepiteliali del basso tratto anogenitale in donne HIV positive. In: *Colposcopia e patologia cervico-vaginale*, M.Peroni, R Piccoli, G Modana, G De Palo Eds, CIC Edizioni Internazionali Roma 1997, p 101-4
- Sopracordevole F.: Management delle lesioni preneoplastiche del tratto

- genitale inferiore in donne HIV positive. *Gior It Ost Gin* 2001;5:231-5
24. Jamieson DJ., Paramsothy P., Cu-Uvin S., Duerr A., and HIV Epidemiology Research Study Group. Vulvar vaginal and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1023-8
 25. Robboy S.J., Noller K.L., O'Brien P.: Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3980 diethylstilbestrol-exposed young women. *JAMA* 1984;252:2979-83
 26. Hatch E.E., Herbst A.L., Hoover R.N., Noller K.L., Adam E., Kaufman R.H., Palmer J.R., Titus-Ernstoff L., Hyer M., Hartage P., Robboy S.J.: Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Cancer Causes Control* 2001;12:837-45
 27. Piscitelli J.T., Bastian L.A., Wilkes A., Simel D.L.: Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:424-32
 28. Massad LS: Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12(1):16-9
 29. Fanning J., Manahan K.J., McLean S.A.: Loop electro-surgical excision procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1382-5
 30. Indermauer MD., Martino MA., Fiorica J.V., Roberts W.S., Hoffman M.S.: Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):577-80
 31. Hoffman M.S., De Cesare S.L., Roberts W.S., Fiorica J.V., Finan M.A., Cavanagh D.: Upper vaginectomy for in situ and occult, superficially invasive carcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:30-3
 32. Gonzales Sanchez J.L., Flores Murrieta G., Chavez Brambila J., Deolarte manzano J.M., Andrade Manzano A.F.: Topical 5-Fluorouracil for treatment of vaginal intraepithelial neoplasms. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:244-7
 33. Yalcin O.T., Rutherford T.J., mChambers S.K., Chambers J.T., Schwartz P.E.: Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:64-8
 34. Hoffman M.S., Roberts W.S., La Polla J.P., Sterghos S., Cavanagh D.: Neoplasia in vaginal cuff epithelial inclusion cysts after hysterectomy. *J Reprod Med* 1989;34:412-414
 35. Noller K.L.: Screening for vaginal cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1599-600
 36. Pearce K.F., Haefner H.K., Sarwar S.F., Nolan T.E.: Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecological disease. *N Engl J Med* 1996;335:1559-62
 37. Mouithys P., Papadopoulos C., Allier G., Lanta S., Del-pierre C., Najas S., Boulanger J.C.: Is it necessary to make screening pap smears after hysterectomy? *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:620-3
 38. Coughlan C., McAuliffe F., Bermingham N., Glees N.: Vaginal cytology following primary hysterectomy for cervical cancer: is it useful? *Ir J Med Sci* 2006;175(1):45-9
 39. Davila R.M., Miranda M.C.: Vaginal intraepithelial neoplasia and the Pap smear. *Acta Cytol* 2000;44:13740
 40. Cheng D., Ng T.Y., Ngan H.Y., Wong L.C.: Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:648-52
 41. Benedet J.L., Wilson P.S., Matisic J.P.: Epidermal thickness measurements in vaginal intraepithelial neoplasia: a basis for optimal CO2 laser vaporization. *J Reprod Med* 1992;37:809-12
 42. Guven S., Guvendag Guven ES., Ayhan A., Gokoz A.: Recurrence of high grade squamous intraepithelial neoplasia in neovagina: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(6):1179-82
 43. Curtis P., Shepherd J.H., Lowe D.G., Jobling T.: 1992;99:587-9
 44. Powell J.L., Asbery D.S.: Treatment of vaginal dysplasia: just a simple loop electro-surgical excision procedure? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:731-2
 45. Hoffman M.S., Roberts W.S., La Polla J.P., Fiorica J.V., Cavanagh D.: Laser vaporization of grade three vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1342-4
 46. Sopracordevole F., Parin A.: Laser management of grade 2 and 3 vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN). First European Congress of Colposcopy and Cervical Pathology, 1998, Dublin -Ireland. Book of Abstract, p 72
 47. Sillman F.H., Sedlis A., Boyce J.: 5-Fu/chemosurgery for difficult lower genital intraepithelial neoplasia. *Contemp Obstet Gynecol* 1985;27:79-101
 48. Lin H., Huang EY., Chang HY., ChangChien CC.: Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(11):651-4
 49. Sillman F.H., Sedlis A., Boyce J.: A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv* 1985;40:190-220
 50. Georgiev D, Karagozov I., Velev M., Makaveeva V.: Three cases of vaginal adenosis after topical 5 fluorouracil therapy for vaginal HPV associated lesions. *Akush Ginekol* 2006;45:59-61
 51. Ogino I., Kitamura T., Okajima H., Matsubara S.: High-dose-rate intracavitary brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:881-7
 52. Fine BA., Piver MS., Mcauley M., Driscoll D.: The curative potential of radiation in the treatment of primary vaginal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996;19:39-44
 53. Rock J.A.: Surgical condition of vagina and urethra. In Thompson J.D., Rock J.A. (Ed) *The Linde's Opeerative Gynecology*. Seventh edition. J.B. Lippincott Company 1989, p 1125-40.
 54. Woodman C.B.J., Joran J.A., Wade-Evans T.: The management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:707-11
 55. Monaghan J.M.: Vaginal Cancer. In: *Surgical Gynecologic Oncology* Burghardt E. Ed. Thieme Verlag, Berlin 1993, pag 171-84
 56. Graham K., Wright K., Cadwallader B., Reed NS., Symonds R.P.: 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VaIN3. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):105-11
 57. Miller R.L., Gerster J.F., Owens M.L., Slade H.B., Tomai M.A.: Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:1-14
 58. Buck H.W., Guth K.J.: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7(4):290-3
 59. Diakomanolis E., Haidopoulos D., Stefanidis K.: Treatment of high grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream. *N Engl J Med* 2002;347:374
 60. Haidopoulos D., Diakomanolis E., Rodolakis A., Voulgaris Z., Vlachos G., Intsaklis A.: Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer* 2005;18:898-902
 61. Iavazzo C., Pitsouni E., Athanasiou S., Falagas ME: Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2008;101(1):3-10
 62. Robinson J.B., Sun C.C., Bodurka-Bevers D., Im D.D., Rosenshein N.B.: Cavitation ultrasonic surgical aspiration for treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2000;78:235-41
 63. von Gruenigen VE., Gibbons HE., Gibbins K., Jenison EL., Hopkins MP.: Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a random-

- zed controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):942-7
64. Fehr M.K., Hornung R., Degen A., Schwarz V.A., Fink D., Haller U., Wyss P.: Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Laser Surg Med* 2002;30:273-9
65. Joura EA, Leodalter S., Hernandez-Avila M., Wheeler CM, Perez G., Koutsky LA. et al.: Efficacy of quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus like particle vaccine against high grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702
66. Sopracordevole F., Parin A., Gardonio V., Quaranta M., Giorda G., De Piero G., Campagnutta E.: Laser terapia della neoplasia intraepiteliale genitale in donne HIV positive. In "Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale '97" S. Shonauer Ed, CIC Edizioni Internazionali Ed, Roma 1997, p 262-263
67. Ait Menguellet S., Collinet P., Debarge V.H., Nayama M., Vinatier D., Leroy J.L. : Management of multicentric lesions of the lower genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132(1):116-20
68. Diakomanolis E., Rodolakis A., Boulgaris Z., Blachos G., Michalakis S.: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:17-20
69. Frega A., French D., Piazza J., Cereria A., Vetrano G., Moscarini M.: Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high risk HPV DNA detection. *Cancer Lett* 2007;249(2):235-41