

Neoplasie intraepiteliali vulvari: classificazione e trattamento

M. Preti, M. Sideri*

Dipartimento di Discipline Ginecologiche ed Ostetriche, Università di Torino

*Istituto Europeo di Oncologia, Milano

La Colposcopia in Italia Anno XX – N. 1 pagg. 5-9

Aspetti terminologici e classificativi

La definizione di neoplasia vulvare intraepiteliale (VIN) è riferita ad una proliferazione dell'epitelio vulvare che mostra maturazione cellulare anormale ed atipia nucleare, accompagnata da numero variabile di mitosi. Tale definizione è sinonimo di displasia (lieve, moderata, grave)/carcinoma *in situ* in analogia alla terminologia coniata per la cervice uterina.

L'acronimo **VIN** è stato introdotto all'inizio degli anni '80 per definire con un unico termine le lesioni displastiche ed il carcinoma in situ (CIS) della vulva sino ad allora identificate con differenti termini quali eritroplasia di Queyrat, morbo di Bowen, displasia bowenoide e distrofia iperplastica con atipia.

La classificazione VIN è stata adottata nel 1986 dalla International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) comprendendo VIN di epitelio squamoso (suddivise in tre gradi sulla base dello spessore dell'epitelio interessato da atipia cellulare) e VIN non squamose (Malattia di Paget e Melanoma vulvare in situ).

I fattori alla base della critica a questa classificazione delle VIN sono rappresentati da:

- Presenza nella classificazione di neoplasie intraepiteliali non squamose (malattia di Paget Vulvare intraepiteliale e Melanoma in situ) che nulla hanno a che vedere come epidemiologia, fattori di rischio e storia naturale, con le VIN squamose.
- Analogia della classificazione VIN a quella della neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) nonostante la VIN origini da un epitelio squamoso maturo di tipo mucoso o cutaneo a differenza della CIN che origina da un epitelio di trasformazione.
- Scarsa frequenza delle VIN 1 rispetto alle VIN 3.
- Evidenza clinica che la VIN 1 non rappresenti una

lesione precancerosa, ma piuttosto rappresenti il segno di infezioni da HPV, alterazioni regressive, flogistiche.

- Mancanza di evidenza di un continuum biologico tra i tre gradi di VIN: se le lesioni si sviluppavano come un continuum inaggravante di alterazioni istopatologiche da lesioni di basso grado a lesioni di alto grado il numero di diagnosi di VIN 3 non dovrebbe essere superiore a quello delle VIN 1.
- Studi di riproducibilità della diagnosi istopatologica di VIN
- Studi di revisione degli aspetti istologici delle VIN
- Analisi del contributo degli aspetti istomorfologici di infezione da HPV nella diagnosi di VIN

Dunque, negli ultimi anni, pur riconoscendo alla classificazione delle VIN il merito di costituire un linguaggio di base comune per i vari specialisti di patologia vulvare per confrontare le diverse casistiche, e di rappresentare un importante miglioramento terminologico rispetto al passato, si è aperto il dibattito sull'opportunità di mantenere le VIN 1 (atipie limitate al 3° basale dell'epitelio) sotto la stessa classificazione delle VIN 2-3.

Infatti un recente studio pubblicato sul British Journal of Obstetrics and Gynecology (Preti et al., 2000) ha riguardato la riproducibilità delle diagnosi istopatologiche di VIN. Preparati istologici di biopsie vulvari sono stati fatti valutare da sei patologi europei richiedendo loro di classificare le biopsie in base ad alcuni parametri. Tra questi la divisione in gradi di VIN e la presenza di segni istomorfologici di infezione da HPV hanno dato i maggiori spunti di riflessione. La statistica kappa utilizzata per le misure di concordanza tra i diversi operatori ha infatti dimostrato una buona concordanza nella diagnosi di VIN (K pesato di 0,65); questa concordanza saliva fino a 0,87 (su un massimo di 1,0 valido per la concordanza assoluta) se le categorie di VIN 2 e VIN 3 venivano considerate come un'unica-

classe di VIN.

Al contrario, valutando con una matrice di concordanza simmetrica, la frequenza ed il grado di disaccordo per singola diagnosi, si è scoperto che solo il 5% delle diagnosi di VIN 1 trovava d'accordo tutti i patologi, mentre la percentuale di concordanza diagnostica era del 73,9% considerando le VIN 2 e 3 come singola classe. La presenza di segni istomorfologici associati ad infezione da HPV è risultato un parametro di scarsa riproducibilità (K 0,26).

Dunque nel corso del XVI Congresso della ISSVD tenutosi a Sintra (Portogallo) nell'ottobre 2001 è stato istituito un Comitato che studiasse il problema della classificazione delle VIN divenuta non più proponibile nella classificazione 1986. Inoltre era importante trovare una collocazione che desse il giusto risalto alla VIN differenziata, spesso associata al Lichen Sclerosus od al Lichen Planus, la quale sembra essere a maggior rischio di progressione a carcinoma invasivo.

Da qui la **modifica alla classificazione delle VIN** votata dai membri ISSVD nell'ottobre 2003 al XVII Congresso Mondiale della Società e successivamente perfezionata dai membri del Sottocomitato Oncologico (Tabelle 1 e 2):

- Nella nuova classificazione rientrano solamente le **VIN squamose**.
- La categoria diagnostica delle **VIN 1 viene eliminata**. Le alterazioni istologiche precedentemente comprese sotto il termine VIN 1 saranno descritte come

condiloma/effetto citopatico da HPV.

- Il termine **VIN** è da riservare **solamente** le lesioni precedentemente classificate come **VIN 2 e 3 o VIN 3 differenziata**.
- Due categorie di VIN verranno utilizzate per descrivere la neoplasia intraepiteliale vulvare.
 - a) il tipo più frequente sarà definito come VIN, usual type. In questa categoria rientrano le pregresse VIN 2 e VIN 3 bowenoidi, basaloidi e miste. Queste lesioni sono generalmente associate ad infezione da HPV, in particolare il 16.
 - b) Il tipo meno frequente sarà definito come VIN, differentiated type. Queste non sono solitamente associate ad HPV e rappresentano il precursore più probabile e meno diagnosticato del carcinoma invasivo.
 - c) I rari casi di VIN che non possono essere classificate né come VIN, usual type, né come VIN, differentiated type, possono essere classificati come VIN, unclassified type (o VIN NOS).
- La classificazione è redatta sulla base di criteri istomorfologici e non mediante tipizzazione HPV.

La nuova classificazione risulta, per le premesse ed i dati sopra esposti, realmente "evidence based" ed è stata inviata alla rivista organo ufficiale della ISSVD (The Journal of Reproductive Medicine) per la valutazione ai fini della pubblicazione.

Tabella 1 - Modifiche alla classificazione VIN

Classificazione 1986	Classificazione 2004
VIN 1	–
VIN 2	VIN
VIN 3	VIN
VIN 3, differenziata	VIN, differenziata type

Tabella 2 - Classificazione per le VIN squamose (ISSVD 2004)

VIN, Usual Type

- a) VIN, warty type
- b) VIN, basaloid type
- c) VIN, mixed (warty/basaloid) type

VIN, Differentiated Type

I rari casi di VIN che non possono essere classificate né come VIN, usual type, né come VIN, differentiated type, possono essere classificati come VIN, unclassified type (o VIN NOS).

Approccio terapeutico

La **storia naturale** delle VIN non è nota dal momento che la maggior parte di esse viene sottoposta a trattamento.

Dalla letteratura appare chiaramente la disomogeneità dei tassi di persistenza, progressione e regressione spontanea delle poche VIN non trattate. Esistono comunque delle evidenze secondo le quali le VIN possono progredire verso un carcinoma invasivo. Per le VIN 1 il rischio di progressione non è stato determinato, ma certamente è molto basso; al contrario una VIN 3 evolve verso un carcinoma invasivo nel 20-30% dei casi. Una particolare attenzione va riservata sia per

il trattamento che per il follow-up ai rari casi di VIN differenziata, verosimile precursore del carcinoma invasivo.

L'approccio terapeutico va sempre improntato su un orientamento di tipo conservativo e va modulato in relazione al tipo istologico, all'età della paziente ed alla localizzazione ed estensione topografica della lesione (tabelle 3,4).

Tabella 3 - Differenti tipi di trattamento per le VIN riportati in letteratura

Trattamenti medici	Trattamenti chirurgici
5 Fluorouracile*, Bleomicina*	Vulvectomia superficiale totale o settoriale
Acido tricloroacetico*	Ampia escissione locale con bisturi a lama fredda
Interferone*	Escissione con ansa od ago a radiofrequenza
Corticosteroidi*	Escissione /Vaporizzazione laser
Inimiquod°	Terapia fotodinamica•
Vaccini•	Bisturi ad ultrasuoni•

* Terapie non più utilizzate

° Studi clinici controllati attualmente in corso

• Terapie sperimentali

Tabella 4 - Escissione con bisturi e vaporizzazioni laser: vantaggi e svantaggi

Escissione con bisturi	Vaporizzazione laser
Vantaggi	Vantaggi
Basso costo	Migliore restituito ad integrum
Rapida curva di apprendimento	Particolarmente adatta per le lesioni periuretrali e perineali
Rapida guarigione delle ferite	Miglior controllo dell'invasività chirurgica
Possibilità di valutazione dell'invasione stromale	
Svantaggi	Svantaggi
Difficoltà tecniche per le zone perianale e periuretrale	Alti costi
Alterazioni estetiche	Difficile apprendimento
Difficile controllo dell'invasività chirurgica	Lenta guarigione
	Non valutabile l'invasione stromale

É altamente raccomandabile l'esecuzione di **biopsie di ampiezza e profondità** tali da **escludere l'invasione stromale**, in particolare nelle lesioni unificali in pazienti anziane.

La **localizzazione** della VIN su cute pelosa impone un approfondimento maggiore del trattamento in considerazione della profondità raggiunta dagli annessi piliferi.

La manualità e l'esperienza dell'operatore sortiscono i migliori risultati. Per questo motivo è auspicabile la concentrazione del trattamento e del follow-up in centri specializzati, pur essendo il trattamento della singola lesione per la maggior parte di facile accessibilità. Un possibile orientamento terapeutico può essere quello qui di seguito illustrato:

- a) **Stretto follow-up dopo biopsie rappresentative:** riservato a donne giovani, gravide, con lesioni simil condilomatosiche plurifocali e che all'esame istologico presentino una VIN di tipo bowenoide (VIN, usual type della nuova classificazione).
- b) **Terapia medica:** oggi possibile solo nelle VIN bowenoidi (VIN, usual type) mediante l'utilizzo di una sostanza immunomodulante quale l'imiquimod in crema. Questo trattamento, per l'esiguità della casistica in letteratura, deve essere limitato a centri di riferimento nell'ambito di studi clinici controllati.
- c) **Terapie chirurgiche:** si avvale di tecniche escissionali e distruttive, utilizzate singolarmente od anche associate in particolari casi. È consigliabile prediligere le tecniche escissionali per poter ottenere un reperto istologico definitivo al fine di escludere una iniziale invasione stromale che secondo alcuni dati della letteratura è presente con una frequenza variabile dal 2,5 al 18%.
- d) **Terapie quali il bisturi ad ultrasuoni (CUSA: Cavitational Ultrasonic Surgical Aspirator) e la terapia fotodinamica (stimolazione con lunghezze d'on-**

da assorbite dalla sostanza fotosensibilizzante applicata sulla zona da trattare, es. ac. 5-aminolevulinico) sono state riportate in poche casistiche con percentuali di recidive sovrapponibili alle terapie convenzionali. La mancanza di studi controllati non deve pertanto suscitare facili entusiasmi per la loro relativa scarsa invasività.

Conclusioni

Si richiama l'attenzione sull'opportunità di un costante, regolare e duraturo follow-up di queste pazienti.

Alcuni studi della letteratura riportano come oltre il 50% delle neoplasie invasive vulvari di donne trattate per una VIN di alto grado sia comparso dopo 5 anni dal trattamento originario.

I controlli periodici devono sempre comprendere l'ispezione dell'intero tratto genitale inferiore con l'esecuzione periodica di prelievo citologico cervico-vaginale, infatti la multicentricità della neoplasia intraepiteliale può interessare la vagina e la cervice uterina.

Riferimenti bibliografici

- Barbero M, Micheletti L, Preti M, Zanutto Valentino MC, Nicolaci P, Corbella L, Borgno G: Biologic behaviour of vulvar intraepithelial neoplasia. Histologic and clinical parameters. *J. Reprod. Med.* 1993; 38: 108-112.
- Cardosi RJ, Bomalaski JJ, Hoffman MS. Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 28:685-702.
- Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. A report of four cases. *J Reprod Med.* 2000;45:619-23.
- Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazetti SC, Dinh TV, Gatalica Z, Tying SK, Hannigan E. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical imiquimod 5%. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3031-3.
- Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:16-30.
- Herod J.J.O., Shafi M.I., Rollason T.P., et al: Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow-up of treated and untreated women. *Br. J. Obstet. Gynaec.* 1996; 103: 446-452.
- Italian Study Group on Vulvar Disease: Clinicopathologic analysis of 370 cases of vulvar intraepithelial neoplasia. *J. Reprod. Med.* 1996; 41: 665-670.
- Jayne CJ, Kaufman RH. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2/3 with imiquimod. *J Reprod Med.* 2002;47:395-8.
- Jones R.W., Rowan D.M.: Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 741-745.
- Jones RW, Rowan DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. *Obstet Gynecol* 2000;96:470-2
- Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med.* 2000;45:613-5.
- Joura EA. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:39-43.
- Kuppers V et Al "Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality and grade of disease" *J Reprod Med* 1997;42:140-144
- McNally OM, Mulvany NJ, Pagano R, Quinn MA, Rome RM. VIN 3: a clinicopathologic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:490-5.
- Micheletti L, Barbero M, Preti M, Zanutto Valentino MC, Ghiringhello B, Pippione M. Vulvar intraepithelial neoplasia of low grade: a challenging diagnosis. *Eur J Gynecol Oncol* 1994;15:70-4
- Penna C, Fallani MG, Fambrini M, Zipoli E, Marchionni M. CO₂ laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia. Excisional, destructive and combined techniques. *J Reprod Med.* 2002;47:913-8.
- Preti M, Mezzetti M, Robertson C, Sideri M. Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study. *BJOG.* 2000;107:594-9.
- Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer.* 2000;88:1869-76.
- Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F: Evaluation of CO(2) laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1999;75:277-81
- Sykes P, Smith N, McCormick P, Frizelle FA. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3): a retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002;42:69-74.
- Thuis YN, Campion M, Fox H, Hacker NF. Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:223-227.
- Todd RW, Etherington IJ, Luesley DM. The effects of 5% imiquimod cream on high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2002;85:67-70.
- Van Beurden M, de Craen AJM, Lammes FB. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia 3 based on enough evidence?: A systematic review of 2864 published cases. *J Reprod Med* 2000;45:65
- Van Seters M, Fons G, Van Beurden M. Imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia 2/3. Results of a pilot study. *J Reprod Med.* 2002;47:701-5.
- Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD terminology committee. *J Reprod Med* 1986;31:973-4
- Yang B, Hart WR. Related Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:429-41.