

Il carcinoma della vulva microinvasivo e le tecniche di trattamento conservativo

F. Sopracordevole

UOC di Ginecologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 2 pagg. 05-08

Introduzione

L'osservazione che tumori della vulva molto piccoli presentassero una prognosi migliore e una minor diffusione linfatica ha determinato l'introduzione nel 1971 del concetto di "carcinoma inizialmente invasivo" o "carcinoma microinvasivo" vulvare. Secondo la prima formulazione di Franklin e Rutledge (1) rientravano in questa definizione tumori con infiltrazione fino a 5 mm. Per queste pazienti era stata proposta una terapia maggiormente conservativa rispetto alla classica vulvectomy radicale con linfadenectomia inguinofemorale, consistente in ampie escissioni locali o nella vulvectomy semplice. In realtà in questi casi la possibilità di metastatizzazione linfonodale media era riportata attorno all'11% (2). Successivamente il termine di carcinoma microinvasivo è stato riservato a tumori più piccoli, con estensione superficiale fino a 2 cm, infiltrazione fino a 3 mm, e senza aspetti di infiltrazione degli spazi linfovaskolari -ISLV- peritumorali. Si trattava quindi, secondo questa definizione introdotta da Jafari e Cartinick (3), di lesioni con un volume tumore ben definito e senza un criterio di aggressività intrinseca quale quello dell'ISLV. Secondo questi autori queste lesioni non avrebbero dovuto presentare metastasi linfonodali inguinofemorali, ma altri ne osservavano la presenza (4). Per questo l'ISSVD, che nel 1978 aveva istituito un apposito comitato di studio, nel 1983 abbandona la dizione "microcarcinoma" per quella di carcinoma vulvare superficialmente invasivo -CVSI-, definendolo come un tumore di ampiezza non superiore ai 2 cm e con infiltrazione stromale non superiore ad 1 mm (5). Anche in questo caso si afferma, come per la cervice uterina, il concetto di volume tumore. Per questi casi la frequenza di metastasi linfonodali inguinofemorali sarebbe inferiore all'1% (6), e solo a questi casi, in assenza di ISLV, potrebbe essere riservata la terapia conservativa (ampia escis-

sione locale) senza linfadenectomia inguinale. L'introduzione di questa definizione comportava poi la ridefinizione dello stadio 1 da parte della FIGO, che veniva quindi suddiviso con la stadiazione del 1994, ancora in vigore, in stadio IA (lesioni superficialmente invasive, di estensione fino a 2 cm e infiltranti fino a 1 mm; la presenza o meno di ISLV non cambia lo stadio) e in stadio IB (lesioni estese fino a 2 cm ma con infiltrazione superiore a 1 mm) (7).

Va notato come una nota del board della FIGO consideri microinvasivi solo le lesioni singole, e non quelle multifocali: "Stage IA carcinoma of the vulva is defined as a single lesion measuring 2 cm or less in diameter with a depth of invasion of 1 mm or less..." (8); questo fa presupporre che lesioni multifocali non possano essere considerate "microinvasive", in quanto la multifocalità potrebbe essere un fattore di rischio per interessamento linfonodale, e non dovrebbero rientrare nello stadio IA.

Fino al 17% di tutti i tumori della vulva ricadrebbe all'interno dello stadio IA (9).

Definizione di carcinoma vulvare superficialmente invasivo o microinvasivo. La diagnosi

Le lesioni che qui consideriamo, alla luce della stadiazione FIGO 1994 attualmente in atto (pubblicata nel 1995) (7), rientrano nello stadio FIGO IA, e corrispondono allo stadio pT1AN0M0 secondo la stadiazione TNM. È evidente che questa definizione è esclusivamente postchirurgica, e cioè può essere posta (come nel caso del carcinoma microinvasivo cervicale) solo sulla lesione completamente asportata con margini in sano ed interamente valutata dall'esame istologico. Una biopsia che indichi "iniziale infiltrazione" potrà essere presa in esame solo per indicare l'escissione. Non si potrà definire una lesione allo stadio IA nem-

meno se una restante parte è stata distrutta e non è più dimensionabile. Per la diagnosi istologica è necessario valutare attentamente la profondità di invasione: la misurazione dell'infiltrazione va effettuata dalla base dell'epitelio a livello della papilla dermica più superficiale fino al punto più profondo di penetrazione del tumore. Il referto deve includere la misura dell'estensione superficiale della lesione: tumori pur infiltranti meno di 1 mm ma che eccedano i 2 cm di estensione superficiale debbono essere considerati allo stadio II, e quindi debbono essere indirizzati allo studio dei linfonodi inguinofemorali. Altri fattori non presenti nella definizione della stadiazione dovrebbero essere riportati dal referto istologico: la presenza o meno di ISLV, di infiltrazione perineurale, e il pattern di infiltrazione. Relativamente a questi ultimi tre fattori va detto che nessuno dei tre cambia lo stadio della malattia, ma che la loro conoscenza può essere utile perché permette di modulare la terapia.

Per quanto riguarda il pattern di crescita se ne distinguono due tipi: quello "compatto", che presenta margini di infiltrazione ben definiti, con lamine di cellule in continuità con la superficie, assenza di reazione desmoplastica, importante reazione flogistica peritumorale e ISLV incostante; e quello "digitiforme", con margini di infiltrazione scarsamente definiti, con gruppi di cellule staccate dalla massa tumorale, importante reazione desmoplastica e scarsa reazione flogistica peritumorale (10).

L'ISLV è estremamente rara in tumori con infiltrazione fino a 1 mm, e non sembra aumentare il rischio di metastasi linfonodale, anche se i casi studiati sono pochi proprio in relazione alla rarità di questa condizione.

L'infiltrazione degli spazi perineurali invece sembra associarsi ad un aumento di possibilità di metastasi linfonodali inguinofemorali, anche se in assenza di ISLV.

Per poter definire un carcinoma microinvasivo, oltre alla esatta definizione istologica della lesione vulvare, è necessario poter definire come negativi ad una accurata valutazione clinica i linfonodi delle stazioni linfonodali inguinofemorali. In presenza di un sospetto clinico in questa sede non potrà essere posta la diagnosi di CVSI, e si dovrà procedere alla dissezione linfonodale o allo studio del linfonodo sentinella.

La possibilità di misurare esattamente le dimensioni del tumore mediante un'accurata valutazione istologica di un pezzo esciso in condizioni ottimali è fondamentale, se si considera che tumori infiltranti tra 1 e 2 mm posseggono già un rischio di metastasi linfonodali che raggiunge l'8%, rischio che giustifica l'esecuzione della linfoadenectomia o dello studio del linfonodo sentinella (11). Al fine di standardizzare le procedure per l'esame istologico dei tumori della vulva, e quindi

anche per i carcinomi superficialmente invasivi, è stato pubblicato un protocollo apposito (12).

Ovviamente dovrà essere valutata e riportata la presenza o meno di multifocalità, in quanto non rientrano nello stadio IA neppure i tumori multifocali.

Il sospetto diagnostico

Le pazienti portatrici di tumore superficialmente invasivo della vulva solitamente presentano sintomi correlati anche alla VIN che usualmente lo accompagnano, o al lichen che può essere associato alle forme non HPV correlate. Si tratta quindi di sintomi aspecifici, di lunga durata, che spesso rischiano di essere trattati per lungo tempo dal ginecologo curante con terapie topiche senza eseguire adeguate biopsie, necessarie soprattutto quando la sintomatologia e la lesione persistono (13).

Il sospetto diagnostico può avvenire sul quadro clinico, e all'esame obiettivo possono essere presenti aree, magari estese, morfologicamente complesse, con aree eritematose, aree bianche irregolari, papulari, pigmentate, piccole ulcerazioni, etc.. In realtà il sospetto deve porsi ogniqualvolta dobbiamo trattare una VIN, soprattutto se estesa. Infatti, tra il 10% e fino al 22% delle VIN3 escisse presentano già nel loro contesto dei focolai di invasione, e nel 50% di questi sarebbe presente un carcinoma microinvasivo, con infiltrazione quindi fino a 1 mm, e nell'altro 50% tumori allo stadio IB (14,15). Ecco quindi l'importanza del trattamento escissionale delle VIN, al fine di stadiale esattamente un eventuale tumore già presente. Il trattamento distruttivo delle VIN può quindi comportare di sottostadiare un tumore, e questo può essere la spiegazione per almeno alcuni casi di supposto carcinoma microinvasivo diagnosticato su lesioni solo parzialmente escisse che hanno poi manifestato metastasi linfonodali (16).

Terapia e tecniche di trattamento conservativo

È oggi accettato che il trattamento definitivo del carcinoma vulvare superficialmente invasivo, stadio FIGO IA, è costituito dalla escissione ampia e sufficientemente profonda da poter esaminare adeguatamente il tessuto vulvare, con margini negativi. L'escissione ideale dovrebbe ottenere circa 2 cm di tessuto sano; in presenza di escissione con meno di 8 mm in tessuto sano (e quindi ovviamente in presenza di margini positivi) è indicata una ulteriore escissione (17). Non c'è alcuna evidenza clinica che escissioni più ampie, fino alla vulvectomia radicale, siano in grado di migliorare

la prognosi (diminuzione delle recidive e della mortalità attesa) in questo gruppo di pazienti. L'escissione locale inoltre non comporta le complicazioni postchirurgiche, il danno psicologico, i deficit di vita di relazione che la vulvectomia radicale comporta.

Le tecniche utilizzabili per eseguire la resezione sono costituite principalmente dalle escissioni laser, con ago a radiofrequenza, con il bisturi a lama fredda. In caso di trattamenti laser o a radiofrequenza è necessario modulare gli strumenti in modo da determinare il minor danno termico possibile sui margini periferici e profondo di resezione, al fine di poter permettere una adeguata lettura al patologo. Il pezzo dovrebbe essere orientato, al fine di poter individuare, in caso di margini positivi o con tessuto sano < 8 mm, la zona verso cui estendere la successiva nuova escissione. In alcune situazioni in cui si deve trattare un'area molto vasta con una diagnosi preoperatoria di VIN potrebbe non essere possibile eseguire l'escissione dell'intera lesione se non eseguendo di fatto una vulvectomia, con i danni che questo comporta soprattutto in una donna giovane: nel trattamento della VIN infatti la modulazione tra escissione delle aree più sospette e distruzione delle aree periferiche meno sospette è una prassi accettabile: è ovvio che tutto ciò dovrà essere accuratamente registrato (magari con immagini) sulla documentazione della paziente e notificato al patologo: in questo caso la scoperta di un carcinoma microinvasivo comporterà una delicata valutazione del caso, al fine di poter studiare esattamente la lesione. In presenza di una diagnosi biotipica di sospetta iniziale invasione dovrà invece in ogni caso essere eseguita una escissione con margini in sano. È auspicabile che il trattamento venga eseguito su guida colposcopica, sia per meglio apprezzare eventuali lesioni satelliti da asportare assieme alla lesione principale o separatamente, sia per poter meglio valutare i piani in cui avviene l'escissione. In presenza di una diagnosi preintervento di VIN sarà sufficiente asportare non più di 4-5 mm in profondità, e ovviamente considerando anche la localizzazione dell'area da escindere.

Nella gran parte dei casi il trattamento escissionale può essere eseguito in regime di day surgery, utilizzando a seconda dei casi e dell'estensione della lesione l'anestesia locale (con o senza sedazione) o l'anestesia spinale.

Il linfonodo sentinella?

Per queste donne la linfadenectomia inguinofemorale può (o deve) essere omessa, e il trattamento può consistere solo in una ampia escissione locale con margine di almeno 0.8 cm in tessuto sano. Sono stati segnalati peraltro negli ultimi anni 5 casi di car-

cinomi microinvasivi nei quali c'è stato interessamento linfonodale. Peraltro, in un caso (18) si trattava di una paziente immunodepressa, da lungo tempo in terapia immunosoppressiva per un trapianto renale, mentre uno dei due casi riferiti da Thangavelu (19) era multifocale alla sua presentazione iniziale, anche se senza ISLV, e ha presentato metastasi linfonodali 3 mesi dopo la vulvectomia; il secondo caso riferito da questo autore presentava una lesione ulcerata, con profondità di invasione all'escissione di 0.9 mm senza ISLV, con comparsa di metastasi linfonodali 3 anni dopo la vulvectomia. Un altro caso, riferito da Sidor (20) la lesione era anterolaterale, di 15x17 mm di diametro, a 5 mm dal clitoride, con invasione inferiore a 1 mm, anche se la componente esofitica neoplastica era di spessore di circa 5 mm all'esame istologico del pezzo ottenuto mediante vulvectomia anteriore, senza ISLV e la paziente ha manifestato metastasi linfonodali 21 mesi dopo l'intervento. Un altro caso riportato da Schausberger (16) la lesione, vasta, era stata asportata ma alcune aree erano state vaporizzate, precludendo la possibilità di riscontrare foci di maggior profondità che avrebbero potuto indirizzare ad una linfadenectomia. In questi casi qui riportati le pazienti sono tutte decedute in seguito alla loro malattia. Altri casi sono stati riportati in letteratura ma risalgono a prima del 1994.

Da questi pochi dati emerge come potrebbero essere indicazione allo studio linfonodale l'immunodepressione, la multifocalità, ed i casi in cui la lesione non è di fatto completamente studiabile, e forse anche i casi in cui, al di là dell'invasione, la complessiva massa tumorale legata anche alla componente maligna esofitica potrebbe comportare un volume tumore tale da determinare metastasi. Va ricordato che in presenza di una lesione ulcerata lo spessore del tumore misurato potrebbe non essere rappresentativo della reale infiltrazione, che quindi potrebbe essere sottostimata (21).

In realtà i dati sono troppo scarsi per determinare la stratificazione delle pazienti in base a presunti fattori di rischio e nelle quali eseguire lo studio dei linfonodi inguinofemorali. Il problema è lo stesso di quando ci poniamo ad affrontare il carcinoma microinvasivo della cervice uterina, in quanto utilizziamo dei criteri dimensionali (stadio clinico, profondità di invasione) o morfologici (grading), o utilizziamo criteri solo indirettamente espressione dell'aggressività del tumore (infiltrazione degli spazi linfovaskolari), mentre non abbiamo ancora criteri che possano permetterci di modulare l'intervento terapeutico sulla reale aggressività biologica del tumore stesso. Per ora dobbiamo mantenere un atteggiamento estremamente conservativo nei tumori microinvasivi, pur accettando che

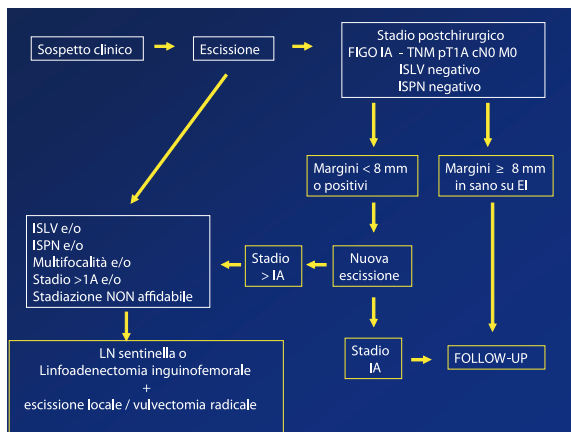
in qualche raro caso la prognosi possa non essere ottimale; questi casi non ci autorizzano comunque ad eseguire chirurgie più estese in tutte le donne in questo stadio di malattia, con le possibili complicanze che questa procedura chirurgica può comportare.

Ogni atto terapeutico in presenza di un carcinoma microinvasivo richiede un adeguato consenso informato, ricorrendo eventualmente anche alla condivisione delle decisioni prese con Centri di Riferimento.

La nuova stadiazione FIGO 2009

Nell'ambito della nuova stadiazione del carcinoma della vulva che dovrebbe essere discussa e approvata in occasione del Congresso della FIGO di Città del Capo nell'autunno 2009 (13) non dovrebbero esserci novità relativamente al carcinoma superficialmente invasivo della vulva, che dovrebbe continuare ad essere inquadrato nello stadio IA, pT1 cN0 M0 sec TNM.

Figura 1. Management del carcinoma microinvasivo della vulva



Legenda:

ISLV: infiltrazione degli spazi linfovaskolari

ISPN: infiltrazione degli spazi/guaine perineurali

LN: linfonodo

Bibliografia

- Franklin EW, Rutledge F.: Prognostic factors in epidermoid carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1971;37:892
- Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK.: Microinvasive carcinoma of the vulva. *J Gynecol Pathol* 1982;1:30
- Jafari K., Cartinick EN.: Microinvasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1976;4:158
- Di Paola G.R., Gomez-Rueda N., Arrighi L.: Relevance of microinvasion in carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1975;45:647
- ISSVD Terminology Committee. *J Reprod Med* 1986;31:973-4
- Hoffman JS., Kumar NB., Morley GW.: Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: search for a definition. *Obstet Gynecol* 1983;61(5):615-18
- Creasman WT.: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58(2):157-8
- Benedet JL., Bender H., Jones H., Ngan HY., Pecorelli S.: FIGO staging classification and clinical practice guidelines in the management of gynecological cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70(2):209-262
- Magrina JF., Gonzalez-Bosquet J., Weaver AL et al.: Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA. Long term results. *Gynecol Oncol* 2000;76:24-7
- Wilkinson EJ.: Superficially invasive carcinoma of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:651-61
- HAMPL M., Kueppers V., Bender HG.: Single large inguinal lymph node metastasis in human papillomavirus induced early invasive vulvar cancer of the anterior fourchette in two young women. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:42-45
- Wilkinson EJ.: Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas and malignant melanoma of the vulva. A basic checklist. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:51-56.
- Sopracordevole F., Mariani L., Preti M.: Carcinoma vulvare invasivo: diagnosi e stadiazione. In: Preti M., Mariani L., Boselli F Eds: *Testo atlante di patologia vulvare.*, Mediacom Ed, Casinalbo (Mo), 2008, pag 205-16
- Thuis Y.N., Cmpion M., Fox H., Hacker N.F.: Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10/3:23-227
- Modesitt S.C., Waters A.B., Walton L., Fowler W.C., Van Le L.: Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Comment in: Obstet Gynecol* 1999;92(6):962-6
- Schausberger C., Six L., Horvat R., Joura EA: Groin metastasis after extensive microinvasive vulvar cancer. A case report. *J Reprod Med* 2007;52(2):78-80
- Preti M., Rouzier R., Mariani L., Wilkinson E.: Superficially invasive carcinoma of the vulva: diagnosis and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(4):862-8
- Volgger B., Marth C., Zeimat A., Muller Holzner E., Ruth N., Dapunt O.: Fulminant course of a microinvasive vulvar carcinoma in an immunosuppressed woman. *Gynecol Oncol* 1997;65(1):177-79
- Thangavelu A., Andrew A., Buxton EJ.: Groin recurrence following stage IA squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006;101:172-4
- Sidor J., Diallo-Danebrock R., Eltze E., Lellé R.: Challenging the concept of microinvasive carcinoma of the vulva: report of a case with regional lymph node recurrence and review of the literature.
- Wilkinson EJ.: Premalignant and malignant tumors of the vulva. In: Kurman RJ, ed. *Blaunstein's Pathology of the female genital tract.* 5th ed. New York: Springer-Verlag 2002:118-111