

Vulva

Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Sintomi
- Risultati clinici
- Diagnosi clinica differenziale
- Terapie precedenti (locali o sistemiche)
- Esiti dei risultati preliminari istologici e della diagnosi dell'HPV (Human papilloma virus)
- Tipologia e localizzazione dei risultati (in caso di tessuti resecati, uno schema descrittivo o una foto)

Macroscopia tessuti resecati

- Stato del tessuto
 - Nativo/fisso
 - orientabile (marcature a filo, fornito con schema descrittivo o foto) oppure non orientabile
- Tipologia del tessuto
 - Biopsia escissionale, vulvectomy parziale, vulvectomy radicale, resezione successiva
 - Informazioni topografiche: destra, sinistra, parte anteriore, con/senza clitoride, parte posteriore
 - Dimensioni e forma del preparato in tre dimensioni, in caso di forma complessa (ad es. a V) lunghezza e larghezza delle parti.
 - Strutture co-prelevate (uretra)
- Descrizione dei risultati
 - Localizzazione dei risultati
 - Tipologia e colorazione della lesione: leucoplachia, imperfezione, papula, ulcera, tumore
 - Tumore (esofitico, ulcerato): dimensioni della lesione con indicazione in 3 dimensioni, cioè estensione superficiale e profondità dell'infiltrazione.
 - Relazione con i margini di resezione. Relazione della lesione rispetto alle altre strutture anatomiche
- Ulteriori informazioni
 - Pelle normale / mucosa
 - Ulteriori lesioni: tipologia, dimensioni, relazione con il risultato principale e con i margini di resezione.

Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (nella misura maggiore)

Trattamento/Recisione tessuto resecato

- Disegno schematico o documentazione fotografica, in particolare per i preparati complessi

- Segnare il margine di resezione, in caso di preparati orientanti con 2 colorazioni (destra / sinistra, mediale / laterale, vaginale, parte anteriore / posteriore)
- Documentazione di tutti i risultati macroscopici
- Misurare i focolai, la distanza dai margini di resezione, se possibile secondo l'orientamento topografico in base alle marcature e i disegni o le foto supplementari eventualmente forniti dal referente
- Nelle sezioni trasversali, incorporare completamente i tessuti asportati di dimensioni inferiori
- Tessuti asportati di dimensioni più grandi, più larghi:
Incorporare separatamente i margini di resezione parallelamente alle linee di escissione, oppure, se la distanza tra il tumore e il margine di resezione è minima, praticare una sezione orientata verticalmente rispetto al margine di resezione:
- Nelle sezioni trasversali, incorporare completamente i risultati focali di dimensioni inferiori
- Risultati focali e tumori di dimensioni più grandi:
Incorporare almeno una sezione trasversale con l'estensione tumorale maggiore.
 - Lesione di transizione / pelle normale o mucosa
 - Lesione centrale e periferica
 - Almeno 1 blocco/cm del diametro maggiore
 - Incorporare completamente le lesioni macroscopiche non infiltrative
 - Relazione con i margini di resezione: all'occorrenza vicino all'uretra, dalla vagina andando in direzione anale
 - Relazione con il margine di resezione profondo
- Incorporare ulteriori lesioni macroscopiche
- Pelle normale / mucosa

Biopsia

In linea di principio, tutti i frammenti di biopsia inviati devono essere esaminati in modo completo. L'incorporazione deve essere ortogonale/verticale rispetto alla superficie della pelle, analogamente alle biopsie cutanee.

Reportistica

- Localizzazione del risultato / risultati
- Dimensioni dei risultati
- Valutazione dei margini del preparato
- Distanza della lesione neoplastica dai margini del preparato
- Pelle / mucosa residue

Reportistica

A. Patologie non neoplastiche

Tipologia ed estensione della lesione, spesso insieme alla diagnosi descrittiva

- Tipologia ed estensione della lesione, eventualmente diagnosi descrittiva.
 - Lesioni infiammatorie di origine infettiva
 - Dermatosi papulo-squamose non causate da infezioni
 - Lesioni granulomatose
 - Lesione vasculopatica

- Omogeneizzazione/Sclerosi dermica
 - Patologie bollose / acantolitiche
 - Alterazioni della pigmentazione
 - Cisti
- Commento, con diagnosi differenziale all'occorrenza

B. Patologie neoplastiche benigne

Lesioni epiteliali squamocellulari e ghiandolari

Informazioni cliniche

- vedi sopra

Macroscopia

Vedi sopra

Trattamento/Recisione

Vedi sopra

Reportistica

- Localizzazione
- Tipologia istologica secondo la classificazione OMS 2014, eventualmente il grado di displasia
- Completezza dell'escissione

Neoplasie epiteliali squamocellulari benigne

- Condiloma acuminato
- Papillomatosi vestibolare
- Cheratoacantoma
- Cheratosi seborroica

Neoplasie intraepiteliali epiteliali squamocellulari

Neoplasie intraepiteliali epiteliali squamocellulari associate all'HPV

- Neoplasia vulvare intraepiteliale (VIN)
- Neoplasia intraepiteliale epiteliale squamocellulare di grado basso (LSIL), sinonimi: VIN 1 di tipo comune; displasia epiteliale squamocellulare lieve; condiloma piano; coilocitosi
- Neoplasia intraepiteliale epiteliale squamocellulare di grado elevato (HSIL), sinonimi:
VIN 2 di tipo comune; displasia epiteliale squamocellulare moderata;
VIN 3 di tipo comune; displasia epiteliale squamocellulare grave e carcinoma squamocellulare in situ

Lesioni preneoplastiche intraepiteliali epiteliali squamocellulari non associate all'HPV

- Neoplasia vulvare intraepiteliale di tipo differenziato (dVIN)

Lesioni ghiandolari e cisti benigne

- Idroadenoma papillare
- Tumore misto
- Fibroadenoma
- Adenoma
- Ciste della ghiandola di Bartolini
- Iperplasia nodulare della ghiandola di Bartolini
- Altre cisti delle ghiandole vestibolari e altre cisti

C. Tumori epiteliali infiltrativi**Informazioni cliniche**

- vedi sopra

Macroscopia

- vedi sopra

Trattamento/Recisione

- Incorporare i margini di resezione del tessuto resecato
- In linea di principio, si dovrebbe rimuovere 1 blocco per cm del diametro del tumore più grande.
- Incorporare almeno 1 sezione trasversale tumorale con
 - Tumore di transizione / pelle normale oppure mucosa
 - Punto di infiltrazione più profondo / fronte dell'infiltrazione – infiltrazione nelle strutture adiacenti
- Relazione con il margine di resezione profondo e laterale
- Pelle normale / mucosa normale
- Documentazione di tutti i risultati macroscopici
- Facoltativo: Tessuto per il registro dei tumori

Reportistica**Biopsia**

- Carcinoma invasivo / sospetto di carcinoma invasivo
- Sottotipo istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS
- Classificazione del tumore: G1 / G2 / G3
- Profondità di infiltrazione
- Presenza di infiltrazioni dei vasi linfatici e/o venose
- Lesione preneoplastica presente sì/no
- Altri risultati (ad es. Lichen sclerosus – infiammazione cronica-sclerotica)

Tessuto resecato

- Tipo di preparato con localizzazione topografica:
 - vulvectomia destra / sinistra / con clitoride / dorsale / radicale
- Determinare la profondità di infiltrazione
- Classificazione TNM: secondo l'attuale classificazione TNM dell'UICC e secondo la FIGO (è descritta insieme alla classificazione TNM)
- Invasione di vasi linfatici sì / no
- Invasione di vasi sanguigni sì / no
- Invasione perineurale sì/no

	Carcinoma epiteliale squamocellulare cheratinizzante	Carcinoma squamocellulare di tipo basaloide / verrucoso
Prevalenza	Molto frequente (circa l'80%)	Meno frequente (circa il 20%)
Età	Donne mature	Donne più giovani
Distribuzione	Unifocale, occasionalmente multifocale	Spesso multifocale
Morfologia	cheratinizzante	Verrucoso, basaloide
Neoplasia vulvare intraepiteliale (VIN) associata	raramente: tipo differenziato	frequente: tipo classico
Associazione con il papilloma virus umano (HPV) Rif.8	sì, gruppo beta (cutaneo) tipo 5, 8	sì, gruppo alfa, tipo più comune 16, 18
Associazione con distrofia vulvare / Lichen sclerosus	spesso	raramente
Immunohistochimica	p53: in parte altamente positivo (sovraespressione) p16: negativo o positività focale	p53: wild type p16: diffuso, altamente positivo

Modificato secondo il Rif. Mc Gluggage, 5

- Sottotipo istologico secondo l'attuale classificazione dell'OMS
 - Carcinoma epiteliale squamocellulare con varianti, carcinoma basocellulare
 - Tumori ghiandolari: morbo di Paget e adenocarcinomi della ghiandola di Bartolini, altri adenocarcinomi infiltrativi con varianti
 - Tumori neuroendocrini con varianti
- Margini di resezione:
 - Distanza dai margini di resezione epiteliali laterali
 - Distanza dal margine di resezione vaginale (ove opportuno)
 - Distanza dal margine di resezione uretrale (ove opportuno)
 - Distanza dal margine di resezione anale (ove opportuno)
 - Distanza dal bordo del tessuto resecato profondo
- Ulteriori informazioni:
 - Neoplasia intraepiteliale presente sì/no
 - Lichen sclerosus, se presente
 - Altre lesioni cutanee/mucose

Esami supplementari:**Esami immunohistochimici**

- Neoplasia intraepiteliale di tipo squamocellulare e carcinoma epiteliale squamocellulare invasivo (opzionale):
p16, p53 e Ki67 / MIB1 per distinguere LSIL e HSIL; associazione con HPV del tipo ad alto rischio
- Morbo di Paget:
Morbo di Paget primario della vulva di solito con espressione di CK7, CEA, Her-2, recettore androgenico
Morbo di Paget secondario per carcinoma uroteliale positivo per CK7 e CK20, Gata3.
Il morbo di Paget in caso di carcinoma anorettale è positivo per CK20, CDX2, ma negativo per CK7.
Diagnosi differenziale per melanoma in situ con S100, melan-A e HMB45.

C. Tumori melanocitici**Informazioni cliniche**

- vedi sopra

Macroscopia

- vedi sopra

Trattamento/Recisione

- Vedi sopra

Reportistica

- Tipo di preparato
- Tipo di lesione: tipologia istologica secondo la classificazione dell'OMS attualmente valida
- Pigmentazione sì/no
- Informazioni sulla profondità di infiltrazione del tumore, livello di Clark:
 - nella pelle della vulva il livello di Clark è come nel melanoma della pelle (vedi la Linea guida "Pelle")
 - per la mucosa della vulva, il livello di Clark non è applicabile
- Spessore del tumore secondo Breslow:
Misurazione della profondità di infiltrazione come nel caso di melanoma della pelle.
- Numero di mitosi
- Alterazioni regressive sì/no
- Linfangiosi / emangiosi melanomatosa sì/no
- Componente in situ sì/no, tipo di lesione in situ
- Distanza del melanoma e della componente in situ dai margini di resezione
- Classificazione secondo l'AJCC 2009, classificazione TNM: secondo l'attuale classificazione TNM dell'UICC
- Informazioni sugli esami supplementari immunohistochimici e molecolari aggiuntivi.

D. Linfadenectomia

La maggior parte dei linfonodi inguinali vengono rimossi, occasionalmente quelli pelvici.

- Macroscopia
 - Tipologia del tessuto resecato: linfonodo sentinella, linfadenectomia
 - Numero totale di linfonodi
 - Diametro massimo
 - Sospetto tumore: sì/no

Tutti i linfonodi devono essere esaminati. Incorporare per l'istologia anche i linfonodi di dimensioni maggiori, chiaramente interessati a livello macroscopico, poiché l'infiltrazione extranodale del tumore influenza la prognosi.

Linfonodi sentinella:

- Classificazione TNM: secondo l'attuale classificazione TNM dell'UICC
- Per i carcinomi vulvari, elaborazione uguale ai linfonodi sentinella in caso di carcinoma mammario
- In caso di melanoma maligno, elaborazione come in caso di melanoma della cute

Relazione:

- Tipologia del preparato: linfonodo sentinella, linfadenectomia
- Informazioni topografiche: stazione linfonodale, destra, sinistra
- Numero totale e numero di linfonodi interessati
- Dimensione delle metastasi (macro- vs. micrometastasi)
- Infiltrazione nel tessuto molle perinodale

- Indicazione se il tessuto è stato conservato per tecniche speciali, registro dei tessuti

E. Modelli di report

Carcinoma epiteliale squamocellulare

Vulvectomy:

Carcinoma epiteliale squamocellulare della vulva leggermente differenziato con piccola infiltrazione dell'uretra distale all'estremità prossimale.

Diametro massimo del tumore laterale: 25 mm. Massima profondità di infiltrazione: 4 mm. Linfangiosi carcinomatosa estesa. Nessuna invasione emangiomatica. Nessuna infiltrazione vaginale perineurale.

Margini di resezione laterali e profondi senza infiltrazioni di carcinoma.

Distanza del carcinoma invasivo rispetto ai margini della resezione:

Craniale: 2 mm

Rispetto a tutti gli altri margini di resezione laterale: >10 mm

Rispetto al margine di resezione profonda: 5 mm

Rispetto al margine di resezione uretrale: 4 mm.

HSIL/VIN3 peritumorali esteso con estensione nei margini di resezione craniali, caudali e laterali a destra.

Classificazione definitiva TNM (TNM 8° edizione 2017):

pT2, pN0 (0/25), L1, V0, G3

Melanoma maligno della vulva

Vulvectomy:

Melanoma maligno mucosale pigmentato della vulva

Infiltrazione dello stroma vulvare

Spessore del tumore secondo Breslow: 0,91 mm. 4 mitosi per mm².

Regressione della parte epidermica e dermica del tumore. Infiltrazione spessa nei linfociti peritumorali.

Nessuna infiltrazione dei vasi linfatici e sanguigni.

Nessuna infiltrazione vaginale perineurale.

Ai margini del melanoma melanocitico precanceroso del tipo lentigo maligna.

Margini di resezione privi di tumore.

Distanza minima dai margini di resezione laterale: universale >10 mm

Distanza minima dal margine di resezione profonda: 5 mm

Classificazione TNM (8° edizione 2017):

pT1b, pNx, L0, V0, Pn0

Riferimenti

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs, 4° edizione*. IARC; 2014. Tumors of the Vulva, Chapter 9, 229-253

Kurman RJ, Ronnett BM, Sherman ME and Wilkinson EJ. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva. 4th Series. Fascicle 13*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 2010.

Darragh TM1, Colgan TJ, Cox JT, et al. Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1266-97

Rouzier R, Haddad B, Atallah D, Dubois P, Paniel BJ. Surgery for vulvar cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48:869-878.

Vulva. In: Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual. 7° edizione*. New York, NY: Springer; 2009.

Yoder BJ, Rufforny I, Massoll NA, Wilkinson EJ. Stage 1A vulvar squamous cell carcinoma: an analysis of tumor invasive characteristics and risk. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:765-772.

McCluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. *Histopathology*. 2009;54:156-173.

Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, and Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous carcinomas and associated cutaneous lesions. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:310-318.

Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Bogliatto F, Micheletti L, Scurry J. 2006 ISSVD classification of vulvar dermatoses: pathologic subsets and their clinical correlates. *J of Reprod Medicine*. 2007;52:3-9

Glazyrin A, Rohwedder A, Carlson, JA. Beta-human papillomaviruses (HPV) are common in vulvar squamous cell carcinomas and surrounding skin. *Mod Pathol*. 2009;22[suppl 1]:103A. Poster presentation at 98th annual meeting, USCAP

Drew PA, Al-Abbadi MA, Orlando CA, Hendricks JB, Kubilis PS, Wilkinson EJ. Prognostic factors in carcinoma of the vulva: a clinicopathologic and DNA flow cytometric study. *Int J Gynecol Pathol*. 1996;15:235-241.

Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;104:636-641.

Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, et al. Clinical and pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2006;102:333-337.

Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer*. 2007;110:1015-1022.

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7° edizione*. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.

Pecorelli S, Denny L, Ngan H et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105:103-104.

Hacker N. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105:105-106.

Oncology FCoG. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International J Gynaecol Obstet*. 2014;125:97-98.

Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*. 1994;74:2491-2494.

van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva: the impact on recurrence and survival. *Cancer*. 1995;75:2885-2890.

Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, et al. Vulvar melanoma : a multivariate analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol.* 2007;110:296-301.

Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Levensoh LR, Lagerlof B, et al. Malignant melanoma of the vulva, in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations an histologic features. *Cancer.* 1999;86:1273-1284.

Autori:

E. Obermann, P.-A. Diener
Aprile 2017