

Systematik der präinvasiven Läsionen von Zervix, Vulva und Vagina nach der WHO-Klassifikation 2014 „Tumours of the Female Genital Tract“

Precancerous Lesions of the Cervix, Vulva and Vagina According to the 2014 WHO Classification of Tumors of the Female Genital Tract

Autoren O. Reich^{1*}, S. Regauer^{2*}, C. Marth^{3**}, D. Schmidt^{4**}, L.-C. Horn^{5**}, C. Dannecker^{6**}, M. Menton^{7**}, M. W. Beckmann^{8**}

Institute Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Erstellung des Manuskripts durch *, zugestimmt durch **.

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass Klassifikationen ständig neu evaluiert und dem gegenwärtigen Wissensstand angepasst werden müssen. Wesentliche wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre haben zu einer neuen WHO-Terminologie der Krebsvorstufen an Zervix, Vulva und Vagina geführt. Diese wird nachfolgend dargestellt.

1 Präinvasive Läsionen (Dysplasien) der Zervix

1.1 Historische Aspekte

Basierend auf Studien von Schauenstein, Schottländer und Kernmauner, durchgeführt in den Jahren des Anfangs des 20. Jahrhunderts, führte Broders 1932 für präinvasive Läsionen des Plattenepithels die Bezeichnung „Carcinoma in-situ“ (CIS) in die medizinische Fachliteratur ein. Dies war revolutionär, da die Existenz von präinvasiven Vorstufen von invasiven Karzinomen zu dieser Zeit von einem Großteil der medizinischen Fachwelt in Zweifel gezogen wurde. Der Terminus „Dysplasie“ geht auf Reagan zurück. Er beschrieb 1953 damit alle Störungen der Differenzierung des Plattenepithels, die geringer ausgeprägt sind als jene beim CIS. Auf Koss (1963) geht die mittlerweile überholte Theorie zurück, dass Dysplasien der Zervix aller Schweregrade, also auch leichte und mittelschwere Dysplasien, invasiv werden können, wenn auch mit differenter Häufigkeit. 1968 führte Richart die noch heute weit verbreitete 3-teilige CIN-Nomenklatur ein. Er beschrieb damit ein Kontinuum des Fortschreitens von leichten Dysplasien (CIN 1) zu mittelschweren Dysplasien (CIN 2) und dann zu schweren Dysplasien bzw. zum Carcinoma in situ (CIN 3). 1990 überführte Richart auf einem Workshop in Bethesda (Maryland) das damals schon bestehende duale Konzept der Nomenklatur der Zervixzytologie, Low-Grade-Veränderungen von High-

Grade-Veränderungen zu unterscheiden, in die histologische Nomenklatur. Seither werden nun auch histologisch am Plattenepithel der Zervix 2 verschiedene Grade der Erkrankung, Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) und High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), unterschieden [1].

Für das Drüsenepithel der Zervix hat Helper im Jahre 1953 hochgradig atypisches Zylinderepithel als Vorstufe des invasiven Adenokarzinoms beschrieben. Der Terminus Adenocarcinoma in-situ (AIS) geht auf Friedell (1953) zurück. In Analogie zum CIN-Konzept wurden in Folge auch diagnostische Kategorien von Veränderungen vorgeschlagen, die geringere Atypien des Zylinderepithels als die des AIS zeigen (z. B. endozervikale glanduläre Dysplasie), was sich jedoch als schwer reproduzierbar herausstellte [1].

1.2 Aktuelle Klassifikation WHO 2014 (☉ Tab. 1 und 2)

Die aktuelle WHO-Klassifikation der präinvasiven Läsionen des Plattenepithels der Zervix geht auf neue Erkenntnisse zur HPV-assoziierten Karzinogenese zurück, deren zentrale Annahme es ist, dass 2 frühe Gene von HPV (E6 und E7) Plattenepithelien neoplastisch transformieren können. Diese Fähigkeit zur neoplastischen Transformation setzt ein spezifisches Muster der Expression von E6 und E7 voraus, welches nur bei wenigen HPV-Infektionen manifest wird. Man spricht in solchen Fällen von transformierenden HPV-Infektionen [1]. Transformierende Infektionen sind in der Regel mit HPV-High-Risk-Genotypen assoziiert. Durch die starke und konstante Expression von E6 und E7 kommt es hier durch Bindung der von E6 und E7 kodierten Onkoproteine an Zellzyklusproteine zum Verlust der Zellzykluskontrolle, schrittweise werden Mutationen angehäuft und es entsteht eine genetische Instabilität der Zellen. Morphologisch erkennt man am Plattenepithel der Zervix dann eine mittelschwere oder schwere Dysplasie

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558052>
Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 1–3 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. Olaf Reich
Department of Obstetrics & Gynecology
Medical University of Graz
Auenbruggerplatz 14
8036 Graz
Austria
olaf.reich@medunigraz.at

Tab. 1 Terminologie HPV-assoziiierter präinvasiver Läsionen des Plattenepithels von Zervix, Vulva und Vagina.

WHO-Klassifikation 2014	WHO-Klassifikation 2003	Synonyme
Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)	CIN 1	leichte Dysplasie
	VIN 1 (usual type)	Kondylom
	VAIN 1	koilozytische Atypie
	Kondylom koilozytische Atypie	Koilozytose
High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)	CIN 2	mittelschwere Dysplasie
	VIN 2 (usual type)	schwere Dysplasie
	VAIN 2	Carcinoma in situ
	CIN 3	Morbus Bowen
	VIN 3 (usual type) VAIN 3	bowenoide Dysplasie

(CIN 2 oder CIN 3), welche die WHO als HSIL zusammengefasst. Immunhistochemisch kann die Störung des Zellzyklus in diesem Stadium durch eine Überexpression von p16 mit dem Antikörper p16^{ink4a} nachgewiesen werden, die durch eine kontinuierliche Anfärbung aller atypischen Zellen des Epithels einschließlich der basalen Keratinozyten definiert ist. Kolposkopisch entsprechen diese Läsionen in der Regel Typ-2-Veränderungen (major changes). HSIL haben ein signifikantes Risiko der Progression zum invasiven Karzinom [1–3].

Bei permissiven (produktiven) HPV-Infektionen findet hingegen die Expression der viralen Gene E6 und E7 nur in den zur Regeneration befähigten Basalzellen des Plattenepithels statt und ist gut kontrolliert. Permissive (produktive) HPV-Infektionen können durch Low-Risk- und/oder High-Risk-HPVs hervorgerufen werden. LSIL zeigen bei Low-Risk-HPV-Infektion nur ein fokales und diskontinuierliches Färbemuster mit Antikörper p16^{ink4a} (keine Überexpression, unabhängig vom Prozentsatz p16^{ink4a} der Anfärbung), da die Bindungsaffinität der Low-Risk-HPV-Onkoproteine an die Zellzyklusproteine wesentlich niedriger ist als bei High-Risk-HPV-Genotypen. Morphologisch kommt es zu koilozytischen Veränderungen und/oder es entstehen Kondylome bzw. leichte Dysplasien (CIN 1). Diese Veränderungen fasst die WHO als LSIL zusammen. Zumeist nach mehreren Monaten beginnen T-Zellen virale Antigene zu erkennen, sodass die allermeisten permissiven (produktiven) HPV-Infektionen innerhalb von 1 bis 2 Jahren wieder verschwinden. Ein kleiner Teil von LSIL wird durch High-Risk-HPV hervorgerufen. Diese Läsionen können im basalen Drittel des Epithels eine Überexpression von p16^{ink4a} zeigen. Nach derzeitigem Kenntnisstand soll das klinische Vorgehen bei solchen p16^{ink4a}-positiven LSIL nicht modifiziert werden, da eine erhöhte Progressionsrate nicht belegt ist. Kolposkopisch entsprechen LSIL in der Regel Typ-1-Veränderungen (minor changes). LSIL haben ein nur geringes Risiko der Progression zum invasiven Karzinom [1–3].

Die Pathogenese der Karzinome des Zylinderepithels der Zervix ist weniger gut verstanden. Nicht für alle Adenokarzinome ist ein präinvasives Stadium bekannt. Von größter klinischer Bedeutung ist das Adenocarcinoma in situ (AIS), welches als präinvasive Vorläuferläsion des muzinösen Adenokarzinoms (mit endozervikaler, intestinaler, siegelringzelliger oder villoglandulärer Differenzierung) nach einer transformierten HPV-Infektion verstanden wird. Als Synonym kann auch die Bezeichnung High-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (HG-CGIN) verwen-

Tab. 2 Terminologie HPV-assoziiierter glandulärer intraepithelialer Läsionen des Zylinderepithels der Zervix.

WHO-Klassifikation 2014	alte Bezeichnung
Adenocarcinoma in situ (AIS) Syn: High-grade cervical glandular intraepithelial neoplasia (HG-CGIN)*	endozervikale glanduläre Dysplasie (EGD)

* Im Gegensatz zu den Läsionen des Plattenepithels werden am Zylinderepithel der Zervix keine Low-Grade-Läsionen klassifiziert.

Tab. 3 Terminologie HPV-negativer squamöser intraepithelialer Läsionen der Vulva.

WHO Klassifikation 2014	Synonyme
differenzierte VIN (d-VIN)	VIN, differenzierter Typ CIS, simplex Typ

det werden (● **Tab. 2**). Im Gegensatz zu plattenepithelialen Präkanzerosen werden am Zylinderepithel der Zervix von der WHO 2014 keine Low-Grade-Läsionen klassifiziert. Grund dafür ist neben schlechter Reproduzierbarkeit die Tatsache, dass es am Zylinderepithel der Zervix offensichtlich keine permissive (produktive) HPV-Infektion gibt. Das AIS ist mit einem signifikanten Risiko der Progression zum invasiven Karzinom assoziiert [1, 4]. Präinvasive Läsionen seltener Subtypen des Adenokarzinoms an der Zervix (z. B. klarzelliges, seröses, endometroides, mesonephrisches, Gastric-Type-, und Minimal-Deviation-Adenokarzinom) sind unzureichend charakterisiert und deshalb nicht gesondert klassifiziert [3].

1.3 Aktuelle gemeinsame Klassifikation HPV-assoziiierter squamöser intraepithelialer Läsionen von Zervix, Vulva und Vagina, WHO 2014 (● **Tab. 1**)

Da die Pathogenese der HPV-assoziierten Karzinome an den Plattenepithelien von Zervix, Vulva und Vagina vergleichbar ist, werden nach aktueller WHO-Nomenklatur die genannten diagnostischen Kategorien LSIL und HSIL in gleicher Weise für HPV-assoziierte Läsionen dieser 3 Organe angewendet [2, 5, 6], (● **Tab. 1**): LSIL umfasst damit an Zervix, Vulva und Vagina alle Läsionen einer permissiven (produktiven) HPV-Infektion des Plattenepithels (koilozytische Veränderungen, flache Kondylome, leichte Dysplasien). Spitze Kondylome sind von der WHO 2014 sowohl unter den benignen Läsionen des Plattenepithels als auch als Varianten einer LSIL klassifiziert. HSIL umfasst mittlere und schwere HPV-assoziierte Dysplasien von Zervix, Vulva und Vagina (● **Tab. 1**).

LSIL von Zervix, Vulva und Vagina zeigen eine hohe Rate spontaner Remissionen und haben nur ein geringes Risiko der Progression zu invasivem Karzinom. HSIL von Zervix, Vulva und Vagina haben ein signifikantes Risiko der Progression zum invasiven Karzinom.

Die diagnostischen Kategorien CIN 1, VIN 1 (usual type) und VAIN 1 können ebenso weiter als Synonyme für LSIL verwendet werden wie CIN 2, CIN 3, VIN 2 (usual type), VIN 3 (usual type), VAIN 2 und VAIN 3 für HSIL. Für den klinischen Gebrauch erscheint die Zuordnung der einzelnen diagnostischen Kategorien in Klammern sehr hilfreich, z. B. HSIL (CIN 2), LSIL (Kondylom), etc., und ist aus Sicht der Autoren auch aufgrund z. T. differenter

Klinik (z. B. unterschiedliche Progressions- und Regressionsraten von CIN 2 und CIN 3) zu empfehlen.

2 Präinvasive Läsionen der Vulva

2.1 Historische Aspekte

1965 gruppierten Kaufman und Gardner prä-maligne Veränderungen der Vulva in 3 Gruppen: Erythroplasia Queyrat, Morbus Bowen und das Carcinoma simplex, dessen Erstbeschreibung durch Abell 1965 erfolgte. Seit 1976 wurden von der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISVVD) die Termini leichte Dysplasie (VIN 1), mittelschwere Dysplasie (VIN 2) und schwere Dysplasie (VIN 3) verwendet. 2004 führte die ISVVD eine 2-teilige Klassifikation ein. Unterschieden wurde eine HPV-positive VIN usual-type (ehemals VIN 2/3) von einer HPV-negativen differenzierten VIN (dVIN)/simplex carcinoma in situ [1].

2.2 Aktuelle Klassifikation, WHO 2014 (☉ Tab. 1 und 3)

Entsprechend der 2 Pathogenesen des Vulvakarzinoms (HPV-induziert oder HPV-negativ) werden von der WHO aktuell 2 grundsätzlich differente präinvasive Läsionen des Plattenepithels klassifiziert: SIL und differenzierte VIN (d-VIN). SIL repräsentieren HPV-assoziierte intraepitheliale Läsionen. Sie werden in Analogie zur Zervix und Vagina in LSIL und HSIL unterschieden. d-VIN bezeichnet hingegen Läsionen, die HPV-negativ sind und zumeist auf dem Boden von Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus) entstehen. Im Gegensatz zu den HPV-assoziierten Läsionen (SIL) wird die d-VIN nicht graduiert. Biologisch entspricht die d-VIN einem In-situ-Karzinom. Immunhistochemisch zeigt eine d-VIN typischerweise keine Überexpression von p16. Etwa die Hälfte der d-VIN zeigt eine positive immunohistochemische Reaktion für Antikörper gegen p53 [1].

Kolposkopisch entsprechen die Veränderungen bei HPV-induzierten Präkanzerosen der Vulva weitgehend denen von Zervix und Vagina. Die kolposkopischen Zeichen einer d-VIN sind bisher unzureichend beschrieben und entsprechen zumeist Leukoplakien, seltener Erythroplakien [1].

Während LSIL der Vulva eine hohe Rate spontaner Remissionen zeigen, haben HSIL der Vulva und d-VIN ein signifikantes Risiko der Progression zum invasiven Karzinom (siehe auch 1.3). Im Vergleich zur HPV-induzierten Präkanzerose kann eine d-VIN schneller zum invasiven Karzinom fortschreiten, gelegentlich in weniger als 1 Jahr [1,5].

Eine weitere präinvasive epitheliale Läsion der Vulva ist der genitale Morbus Paget. Zu den nicht epithelialen präinvasiven Läsionen zählt das Melanoma in situ [1,5].

3 Aktuelle Klassifikation präinvasiver Läsionen der Vagina, WHO 2014 (☉ Tab. 1)

Präinvasive Läsionen des vaginalen Plattenepithels sind in der Regel HPV-assoziiert und werden als solche entsprechend von der WHO aktuell in LSIL und HSIL unterschieden (siehe auch 1.3). Kolposkopisch entsprechen LSIL der Vagina in der Regel Typ-1-Veränderungen (minor changes) während HSIL zumeist Typ-2-

Veränderungen (major changes) zeigen. Selten entwickeln sich Vaginalkarzinome unabhängig von HPV z. B. auf dem Boden eines Lichen planus. Der Mechanismus der HPV-unabhängigen Karzinogenese ist am vaginalen Plattenepithel bisher unzureichend untersucht, entspricht aber annähernd dem der Vulva. Eine analoge diagnostische Kategorie zur d-VIN ist jedoch von der WHO für die Vagina bisher nicht klassifiziert [1,6].

Danksagung

Die Autoren danken Doz. Dr. V. Küppers und Dr. J. Quaas der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für die kritische Diskussion des Manuskripts.

Interessenkonflikt

Nein.

Institute

- ¹ Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie in der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*
- ² Institut für Pathologie und Verein Interessensgemeinschaft für Vulvaerkrankungen, ZVR 174112632, Medizinische Universität Graz, Österreich*
- ³ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**
- ⁴ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kommission Zervix**
- ⁵ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kommission Zervix und Vulva**
- ⁶ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kommission Vulva und Vagina**
- ⁷ Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**
- ⁸ Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kommission Uterus**

Literatur

- ¹ Girardi F, Reich O, Tamussino K, eds. Burghardt's Colposcopy and cervical Pathology, 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2015
- ² Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ et al. Tumours of the Cervix: squamous Cell Tumours and Precursors. In: Kurman JR, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the female reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014: 172–182
- ³ Girardi F, Frey-Tirri B, Küppers V et al. Neue kolposkopische IFCCP-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011), Approbierte Darstellung und Erläuterung für Deutschland, Österreich und die deutschsprachige Schweiz. Frauenarzt 2012; 53: 1064–1066
- ⁴ Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS et al. Tumours of the Cervix: glandular Tumours and Precursors. In: Kurman JR, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the female reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014: 183–194
- ⁵ Crum CP, Herrington CS, McCluggage WG et al. Tumours of the Vulva: epithelial Tumours. In: Kurman JR, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the female reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014: 232–241
- ⁶ Ferenczy AS, Colgan TJ, Herrington CS et al. Tumours of the Vagina: epithelial Tumours. In: Kurman JR, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the female reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014: 210–217