

Neue Nomenklatur: HSIL und d-VIN

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie

Die Präkanzerosen der vulvären Haut sind auf Grund der humanen Papillomavirus-Epidemie der 80er und 90er Jahre weltweit am Zunehmen. Seit diesem Jahr gilt eine neue Nomenklatur und Einteilung der Präkanzerosen der vulvären Haut (1). Der vorliegende Artikel behandelt den aktuellen Wissensstand, das Risiko für Rezidive, das maligne Potenzial und die Therapie.

✚ **Les précancéroses de la vulve sont en constante augmentation – partout dans le monde. Depuis 2014 est en vigueur une nouvelle classification de l'OMS des précancéroses de la peau vulvaire (1). Le présent article décrit l'état actuel des connaissances, le risque de récurrence et de dégénérescence maligne ainsi que les modalités de traitement.**

Zusammenfassend werden alle durch einen HPV-Infekt bedingten Veränderungen, welche noch nicht zu einer Transformation des Epithels geführt haben, als low-grade squamous intraepithelial lesion bezeichnet. Dies würde der früheren vulvären intraepithelialen Neoplasie Grad 1 (VIN 1) entsprechen, wobei jedoch die Bezeichnung VIN 1 bereits seit 2005 abgeschafft ist.

Die echte epitheliale Krebsvorstufe der Vulva wird neu als high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) bezeichnet, falls es sich um eine HPV-assoziierte Neoplasie handelt. Die nicht HPV-



PD Dr. med. Mathias Fehr
Frauenfeld

assoziierte Krebsvorstufe der vulvären Haut wird weiterhin als vulväre intraepitheliale Neoplasie bezeichnet, jedoch mit dem Vermerk differentiated-type (d-VIN).

Seit 2005 ist bekannt, dass die HPV-assoziierte VIN streng von der nicht HPV-assoziierten VIN getrennt werden sollte, da die Progressionsrate zu einem invasiven Karzinom deutlich unterschiedlich ist. Die d-VIN entspricht der früheren Bezeichnung „differenzierte VIN“ oder „carcinoma in situ simplex“, welche meist unifokal auf dem Boden einer chronischen Dermatose wie Lichen sclerosus oder Lichen ruber entsteht.

Ein hoher Anteil dieser d-VIN geht über in ein klassisches verhornendes Plattenepithelkarzinom der älteren Frau mit einem Durchschnittsalter von 72,5 Jahren. Das Karzinom ist typischerweise p53 positiv und per Definition HPV-negativ. Sehr oft besteht auch ein zusätzliches Chromosom 17. Die vulväre HSIL setzt sich morphologisch aus der ehemaligen verrukösen und basaloiden VIN zusammen, ist oft multifokal und per Definition HPV-assoziiert. Die vulväre HSIL geht in ein veruköses oder basaloides invasives Karzinom über mit einem Durchschnittsalter der betroffenen Frauen von 57 Jahren.

Der Vorteil der neuen Nomenklatur ist die klare Trennung dieser beiden Identitäten, der Nachteil, dass man beim Begriff „vulväre HSIL“ den zytologischen Begriff mit einem Abstrich verwechseln kann. Deshalb sprechen wir an unserer Klinik von einer vulvären HSIL, falls wir eine Histologie der Vulva meinen, und von einer zervikalen HSIL, wenn wir von einer Histologie der Zervix sprechen. Bei den Abstrichen sprechen wir von einer zytologischen HSIL.

Ein weiterer Vorteil der neuen Nomenklatur ist, dass der Begriff VIN 2, bei welchem es sich entweder um eine echte Neoplasie oder aber nur um eine selbst limitierte Infektion handeln kann, eliminiert wird. Es wird vermutet, dass durch die Bestimmung der p16 Expression klarer zwischen echter Neoplasie (HSIL) und lediglich einer Infektion (LSIL) unterschieden werden kann.

Die Morphologie der vulvären Krebsvorstufen ist vielfältig und reicht von erosiven Veränderungen über mikropapilläre Keratosen oder dicke Hyperkeratosen bis zu pigmentierten Läsionen. Deshalb gilt, dass eine vulväre Hautveränderung, welche sich trotz intensi-



Abb. 1: Ausgedehnte vulväre HSIL mit Progression zentral zu invasivem Karzinom

ver Steroidtherapie in vier Wochen nicht rückbildet, biopsiert werden muss.

Stets muss bei der kolposkopischen Betrachtung der Vulva (Vulvoskopie) auch die anale Haut betrachtet werden. Die Begrenzung einer Parakeratose bzw. Hyperkeratose lässt sich mit Essigapplikation verdeutlichen, wobei wir 5-prozentige Essigsäure verwenden, da der Effekt schneller und stärker eintritt als mit 2-prozentiger. Auch die Anahaut muss mit Essig betupft werden, da ein Drittel aller Patientinnen mit vulvären intraepithelialen Neoplasien gleichzeitig auch anale intraepitheliale Neoplasien aufweist.

Malignes Potenzial

In neun meist retrospektiven Fallserien von unbehandelten Patientinnen (n=115) lag die Progressionsrate zu einem invasiven Karzinom bei 12%. Allerdings gibt es keine Berichte über das maligne Potential der verschiedenen Subtypen. Es muss angenommen werden, dass d-VIN ein deutlich höheres malignes Potential haben als vulväre HSIL.

Therapie und Rezidivrate

Auch bezüglich Therapie lohnt es sich, zwischen der Therapie der d-VIN und HSIL zu unterscheiden. Die Therapie der unifokalen d-VIN ist zweifelsohne die chirurgische Exzision im Sinne einer partiellen Vulvektomie. Der Exzisionsrand soll 5 mm im Gesunden sein. Die chirurgische Exzision sollte bevorzugt werden, da diese Läsionen unifokal sind und ein hohes Progressionspotential haben. Allerdings gibt es keine Therapiestudien, in welcher die Behandlung der d-VIN jener der HSIL gegenübergestellt wurde.

Die Therapie der oft multifokalen HSIL richtet sich nach dem Grundsatz der Erhaltung der Morphologie und Funktion der Vulva. HSIL in der behaarten vulvären Haut sollen exzidiert werden, da die Neoplasie entlang den Haarfollikeln in die Tiefe wachsen. HSIL im Bereich der dünnen vestibulären Haut und an der Haut der kleinen Labien können mit gleicher Erfolgchance mittels Laserevaporation behandelt werden. Bei der Laserevaporation soll stets eine zentrale Stanzbiopsie erfolgen, um ein invasives Karzinom ausschliessen zu können. Ähnlich wie bei der zervikalen HSIL ist auch bei der vulvären HSIL der Ort der Invasion meist zentral innerhalb der Läsion.

In einer schweizerischen Studie konnten wir anhand von 411 Patientinnen zeigen, dass in der multivariaten Analyse die

Lasertherapie der chirurgischen Exzision sogar überlegen war (2). Multivariate Risikofaktoren für die Bildung eines Rezidivs waren Multifokalität, Immunsuppression der Patientin, Nikotinabusus und chirurgische Exzision versus Lasertherapie. Insgesamt erlitt jede dritte Patientin ein Rezidiv, wobei ca. 50% der Rezidive nicht am ehemaligen Behandlungsort waren. Progression zu einem invasiven Karzinom zeigten 5,8% aller behandelten Patientinnen. Multivariate Risikofaktoren hierfür waren wiederum Fokalität, Immunsuppression, Nikotinabusus, nicht jedoch initiale Therapie oder Alter der Patientin.

Medikamentöse Therapie

Imiquimod 5% stellt die erste wirksame medikamentöse Therapie von HPV-induzierten HSIL der Vulva dar (3). Mehrere retrospektive Fallserien sowie eine prospektive Studie zeigen ein Abheilen der HSIL in etwa 42% der Patientinnen nach drei bis sechs Monaten Nachkontrollzeit. Allerdings zeigten sich auch in dieser kurzen Beobachtungs- und Nachkontrollzeit mehrere Karzinome. Deshalb ist eine primäre medikamentöse Therapie mit Imiquimod nur unter strenger kolposkopischer Überwachung vertretbar und nicht als Routinetherapie zu empfehlen. Ein Drittel der therapierten Frauen wird rezidivieren, und jede sechste wird auch nach fünf Jahren immer noch Rezidive zeigen. Deshalb ist die adjuvante Imiquimod-Therapie nach chirurgischer Therapie der vulvären HSIL eine Option bei wiederholten Rezidiven.

Bei der d-VIN ist die medikamentöse Therapie nicht evaluiert und deshalb nicht zu empfehlen.

PD Dr. med. Mathias Fehr

Chefarzt Frauenklinik
Kantonsspital
8501 Frauenfeld
mathias.fehr@stgag.ch

Literatur:

1. Crum CP et al. Epithelial tumours. Chapter 9, Tumours of the vulva. In: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Eds: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH WHO Press, Geneva/Switzerland, 2014
2. Fehr MK et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. J Gynecol Oncol 2013;24:236-241
3. van Seters M et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. N Engl J Med. 2008;358:1465-1473

Take-Home Message

- ◆ Die vulväre HSIL umfasst nach neuer Nomenklatur die HPV-induzierte intraepitheliale Neoplasie der Vulva, die differenzierte VIN (d-VIN) die nicht HPV-bedingte Krebsvorstufe der Vulva
- ◆ Es gibt keine überlegene chirurgische Therapiemodalität, ein Drittel der Patientinnen wird rezidivieren
- ◆ Jede sechste Patientin wird auch noch nach mehreren Jahren rezidivieren, sodass eine langjährige Nachkontrolle notwendig ist

Message à retenir

- ◆ Le HSIL de la vulve (défini par un prélèvement histologique) comporte selon la nouvelle classification de l'OMS les deux précancérose néoplasie intra-épithéliale de la vulve (induite par le HPV) et la néoplasie intra-épithéliale différenciée de la vulve (d-VIN) (qui n'est pas associée à la présence du virus HPV)
- ◆ Les traitements disponibles sont équivalents. Il n'existe pas de traitement de choix. Un tiers des patientes récidivera
- ◆ Un suivi postop au long cours s'impose, car une patiente sur 6 récidivera encore après des années