

Differenzialdiagnostik Vulva – WHO-Nomenklatur und klinische Beispiele

Friederike Giesecking¹, W. Kühn²

Während die Prävalenz des Zervixkarzinoms mit knapp 5.000 Neuerkrankungen pro Jahr einen leicht abnehmenden Trend zeigt, verdoppelt sich die Neuerkrankungen beim Vulvakarzinom zwischen 2000 und 2010 (1). Ähnlich sieht es bei den Todesfällen in diesem Zusammenhang aus. Aus heutiger Sicht kann man erwarten, dass sich Prävalenzen und klinische Bedeutung in absehbarer Zeit angleichen.

Es gibt Screeningprogramme für das Zervixkarzinom, aber nicht für das Vulvakarzinom – noch nicht. Um ein Screening zu rechtfertigen, müssen klinische Relevanz, hier gegeben durch die Todesfälle, und eine hinreichende Inzidenz vorliegen, auch hier spricht der Trend für solche Programme. Bedenklich stimmt ferner, dass das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose

sinkt (2). Alle diese Trends wurden auch außerhalb Deutschlands beobachtet (3). Umso wichtiger erscheint es, Frauen mit vulvären Hautveränderungen gut zu kontrollieren, denn diese Gruppe hat ein erhöhtes Risiko, ein Vulvakarzinom zu entwickeln (11).

Erstdiagnosen seit 2000 verdoppelt

Der Begriff Vulvakarzinom umfasst alle bösartigen Tumoren der Vulva. Rund 90% davon sind epithelialen Ursprungs. Das Vulvakarzinom entwickelt sich über Vorstufen, die vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN). Bei den restlichen rund 10% handelt es sich vor allem um Melanome sowie die weniger malignen Basalzellkarzinome; selten kommen auch Adenokarzinome (M. Paget der Vulva) und Sarkome vor (4).

Das Beschwerdebild des Vulvakarzinoms umfasst nicht spezifischen bis nicht endenden Juckreiz, Schmerz und Empfindlichkeit, Blutungen, Hautver-

änderungen (Farbe, Verdickungen), Knötchen und eventuell Geschwüre.

Die moderne Terminologie VIN 1 bis 3 (milde, mäßige oder schwere Dysplasie) wurde seit 1989 entwickelt, maßgeblich von der »International Society for the Study of Vulvar Disease« (ISSVD). Die Differenzierung erfolgt mittels histologischen Befunds. Das VIN-Schema sollte Begriffe wie Morbus Bowen, (Queyrat-) Erythroplasie, bowenoide Papulosis, bowenoide Dysplasie, hyperplastische Dystrophie mit Atypie, kondylomatöse Dysplasie, Dysplasie und Carcinoma in situ ersetzen.

Seit 2005 schlug die ISSVD (5) jedoch eine zweistufige Klassifikation gemäß Ursache vor: Auf der einen Seite die humane Papillomviren (HPV)-assoziierte klassische oder »usual« uVIN, welche höhergradige Läsionen vom Typ VIN 2 und 3 umschließt. Dem gegenüber stellte die ISSVD 2005 die HPV-unabhängige, differenzierte oder »simplex« VIN beziehungsweise dVIN. Die vormalige VIN 1 wurde unter den Begriff Condylomata acuminata gestellt.

¹ Frauenarztpraxis Hamburg
² Gyn-Zentrum-Berlin

Tabelle

Nomenklatur der HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vulva (adaptiert von Horn LC [2015]: State of the Art. Vortrag der AGO, Berlin)

	Kondylomatöse Läsion	Leichte Dysplasie	Mäßiggradige Dysplasie	Schwere Dysplasie, Carcinoma in situ	HPV-negative Läsion mit atypischen Keratinozyten in der Basalschicht
WHO 2003 (8)	VIN 1		VIN 2	VIN 3	
ISSVD (5)	HPV-assoziierte Veränderungen		Klassische VIN, uVIN		dVIN
WHO 2014 (9)	»low-grade squamous intraepithelial lesion« (LSIL)		»high-grade squamous intraepithelial lesion« (HSIL)		»differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia« (dVIN)



Abb. 1: 45-jährige Patientin – uVIN beziehungsweise HSIL. Nach Applikation von 3–5% Essigsäure. Außerdem lagen CIN, VAIN und AIN vor



Abb. 2: 45-jährige Patientin – uVIN (HSIL). Portio: Status nach zweimaliger Konisation, HPV-HR- und -LR-positiv. Pap-Gruppe III D2, »Endocervical Curettage« (ECC): ohne Befund

Unterscheidung: HPV-positiv oder -negativ

Mithin nimmt man zwei unterschiedliche Pfade zur Entwicklung eines vulvären Plattenepithelkarzinoms an (6).

Zum einem der häufigere Pfad via HPV-Infektion, bei dem eher jüngere Frauen

unter 50 betroffen sind (typisch: uVIN). Morphologisch imponieren nukleare Atypie, verminderte zelluläre Reifung und erhöhte mitotische Aktivität oberhalb der Basalschicht. Immunhistochemisch findet man p16- positive, aber p53-negative Befunde. Das Risiko einer Progression zu invasivem Krebs wird mit rund 6% geschätzt (7). Außerdem

können, wegen der HPV-Infektion, gleichzeitig CIN, VAIN und AIN (»cervical, vaginal oder anal intraepithelial neoplasia«) vorliegen. Risikofaktor ist eine Immunsuppression.

Demgegenüber findet sich der weniger häufige Lichen-sclerosus-Pfad (typisch: dVIN). Die Ursache dürfte in einer chronischen Entzündung liegen, vor allem bei Lichen sclerosus, bei Lichen simplex chronicus und seltener beim Lichen planus. Er kommt eher bei älteren Frauen über 60 Jahre vor. Morphologisch imponieren nukleare Atypie der Basalzellen, hohe Reifung der oberflächlichen Plattenepithelzellen, atypische Mitose in der Basalschicht, Dyskeratose und prominente interzelluläre Brücken. Immunhistochemisch findet man eher p16-negative (gelegentlich lokal-positive) und p53-positive Befunde (85%). Das Risiko einer Progression zu invasivem Krebs wird mit rund 33% geschätzt (7).

Inzwischen wurden auch diese Überlegungen erweitert, und zwar durch die 2014 überarbeitete WHO-Nomenklatur (Tab.). Diese nimmt das Bethesda-System für zervikale Zytologie auf, dessen wesentliche Eckpfeiler die Begriffe »low grade squamous intraepithelial lesion« (LSIL) und »high grade squamous intraepithelial lesion« (HSIL) sind.

Die aktuelle WHO-Nomenklatur

Demnach werden drei Klassen unterschieden: die LSIL, HSIL und die dVIN; zum Teil werden diese Abkürzungen auch mit Bindestrichen geschrieben. Diese Nomenklatur wird auch in kommenden Überarbeitung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur »Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen« ihren Niederschlag finden (10).

Die WHO-Nomenklatur 2014 definiert LSIL als eine intraepitheliale Läsion



Abb. 3a und b: 45-jährige Patientin, vaginale HSIL (VAIN 3). a) Nach Applikation von 3–5% Essigsäure. b) Nach Applikation von Lugol'scher Lösung (Schillerscher Jodtest)



Abb. 4: 45-jährige Patientin nach Essigapplikation 3–5%. Pigmentierte Plaques sowie weiße Plaques perineal und anal. Perianale HSIL (PAIN 3) und anale HSIL (AIN 3)



Abb. 5: 24-jährige Patientin – uVIN beziehungsweise HSIL: Hochgradige intraepitheliale Läsion



Abb. 6a und b: 34-jährige Patientin. a) uVIN (HSIL) p-16-positiv. b) Portio nach Essigapplikation 5%. Pap-Gruppe IVa-p, T2, G2



Abb. 7: 72-jährige Patientin. dVIN (erosive Plaques) und invasives Plattenepithelkarzinom (periklitoral rechts) auf dem Boden eines Lichen sclerosus

des Plattenepithels, welche klinische und morphologische Manifestationen einer produktiven HPV-Infektion zeigt. Das »low grade« bezieht sich auf das geringe Risiko eines laufenden oder zukünftigen Krebsgeschehens. Die Läsionen entsprechen allgemein-pathologisch einer fakultativen Prä-

kanzerose mit hoher Regressions- und geringer Progressionsrate.

Vor allem im frühen Stadium des Vulvakarzinoms ist die Symptomatik unspezifisch oder fehlt sogar ganz. Falls Beschwerden über mehrere Wochen anhalten, sollen sie durch eine detail-

lierte klinische Diagnostik abgeklärt werden.

Da insbesondere die HPV-assoziierten Läsionen multifokal auftreten, ist eine vollständige Untersuchung des äußeren Genitale einschließlich Analregion, der Vagina, Zervix und Anus erforderlich. Auffällige Veränderungen sollten hinsichtlich Lokalisation, Anzahl, Verteilung, Größe, Begrenzung und Farbe beschrieben werden. Hinweise für einen malignen Befund sind rasche Größenprogredienz, Farbveränderung, eine unscharfe Begrenzung, asymmetrisches Erscheinungsbild, Bildung eines Ulkus, keine Abheilung unter konservativer Therapie und Blutung. Es gibt kein pathognomonisches klinisches Erscheinungsbild. Bei einer Patientin können verschiedene Erscheinungsbilder nebeneinander auftreten.

Diagnostisches Vorgehen

Ein essenzielles Standbein der Diagnostik ist die Vulvoskopie. Damit können Läsionen näher charakterisiert werden und auch makroskopisch unauffällige Veränderungen identifiziert werden. Es wird wie bei der Kolposkopie 3- bis 5%-ige Essigsäure verwendet. HPV-assoziierte Läsionen lassen sich sehr gut mit dem Essigtest darstellen. Auffällige Areale müssen histologisch abgeklärt werden. Toluidinblauproben und zytologische Abstriche sind selten zielführend. Dagegen ist eine histologische Diagnostik unabdingbar.



Abb. 8: 78-jährige Patientin. dVIN auf dem Boden eines Lichen planus

4. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, Calver LE (2012): Williams Gynecology. 2nd ed. The McGraw-Hill Company, Inc.
5. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S (2005): Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med 50, 807–810
6. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T (2011): Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. J Skin Cancer 2011, 951250
7. Reyes MC, Cooper K (2014): An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. J Clin Pathol 67 (4), 290–294
8. Tavassoeli Fa, Devilee P (2003): Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (Who/IARC Classification of Tumours). WHO
9. Crum C et al. (2014): Tumours of the vulva. Epithelial tumours. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (eds): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Volume 6. IARC, Lyon, 232–234
10. Leitlinie der DKG, DGGG und AGO (2008): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. www.awmf.org. Aktualisierte Sk2 Leitlinie 2015 in Bearbeitung
11. Eva LJ (2012): Screening and follow up of vulval skin disorders. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 26, 175–188

Aus jeder unklaren Läsion soll eine Biopsie gewonnen werden, das heißt unter Umständen mehrere pro Patientin. Die tiefer dringende Stanzbiopsie kommt in Frage, wenn neben dem Epithel auch dermale und subkutane Anteile erfasst sein sollten. Die Exzisionsbiopsie ist dagegen bei allen pigmentierten, melanomsuspekten Läsionen angezeigt; bei zirkumskripten Herden ist sie ebenfalls möglich, vor allem wenn eine VIN klinisch vermutet wird.

Auch wenn die zunehmende Verbreitung von HPV-Impfungen Anlass zur Hoffnung gibt, dass die Anzahl der Neuerkrankungen am Vulvakarzinom zurückgehen, so bleibt die erhöhte Aufmerksamkeit von Patientinnen und Frauenärzten von zentraler Bedeu-

tung für die Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung. Essenziell ist das Verständnis für die Bedeutung der körperlichen Untersuchung.

Die Abbildungen zeigen typische Läsionen aus der eigenen Praxis.

Literatur

1. Robert Koch-Institut (2013): »Krebs in Deutschland 2009/2010«. Stand: 16. Dezember. www.rki.de
2. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG (2008): New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. Gynecol Oncol 109, 340–345
3. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA (2006): Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. Obstet Gynecol 107 (5), 1018–1022

Anschriften der Verfasser:

Dr. med. Friederike Giesecking
Frauenarztpraxis Heussweg
Heussweg 37
20255 Hamburg
E-Mail drgieseking@aol.com

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Kühn
(Emeritus Charité)
Universitätsmedizin Berlin
Gyn-Zentrum-Berlin
Albrechtstraße 48
12167 Berlin
E-Mail wolfgang.kuehn@charite.de