

Kamila Trepka, Piotr Bodzek, Anita Olejek

Received: 12.09.2018

Accepted: 20.09.2018

Published: 28.09.2018

## Podstawy nowego mianownictwa w stanach przednowotworowych szyjki macicy, pochwy i sromu

### Cervical, vaginal and vulvar precancerous lesions – basics of new terminology

Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Bytom, Polska

Adres do korespondencji: Kamila Trepka, Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny nr 2, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Medical University of Silesia in Katowice, Bytom, Poland

Correspondence: Kamila Trepka, Clinic of Gynecology, Obstetrics and Gynecologic Oncology, Specialist Hospital No. 2, Batorego 15, 41-902 Bytom, Poland, e-mail: kamilatrepka@gmail.com

#### Streszczenie

Jednolite mianownictwo medyczne umożliwia prawidłową komunikację w sferze zarówno naukowej, jak i klinicznej. Celem niniejszej analizy jest przedstawienie najnowszego nazewnictwa stanów przednowotworowych sromu, pochwy i szyjki macicy w porównaniu z pojęciami dotąd używanymi. Stosowany przez wiele lat trójstopniowy podział zmian przednowotworowych sromu, pochwy i szyjki macicy – IN (*intraepithelial neoplasia*) został w 2012 roku zmieniony przez College of American Pathologists i American Society for Colposcopy and Cervical Pathology na dwustopniową skalę – SIL (*squamous intraepithelial lesion*): LSIL i HSIL. Dotyczy to HPV-zależnych zmian nienowotworowych wszystkich wymienionych okolic. Do obowiązkowej diagnostyki włączono immunobarwienie w kierunku p16. Obecnie zmiany przednowotworowe sromu dzielimy na: 1) LSIL, w tym brodawczaki płaskie i efekt produktywnej infekcji wirusem HPV, 2) HSIL – wcześniejszy uVIN, występujący u młodszych kobiet i związany z infekcją HPV oraz 3) dVIN, rozwijający się u starszych pacjentek z liszajem twardziny. Przednowotworowe zmiany pochwy dzieli się na: 1) LSIL – wcześniej klasyfikowane jako VaIN 1 oraz 2) HSIL – VaIN 2/3. Analogiczny podział odnosi się do schorzeń szyjki macicy: 1) LSIL – wszystkie zmiany CIN 1 i p16-ujemne zmiany CIN 2 oraz 2) HSIL – CIN 3 i p16-dodatnie zmiany CIN 2. Nowa terminologia pozwala lepiej zrozumieć etiologię i naturalny przebieg schorzeń, a także dobrać właściwe postępowanie. Wprowadzenie zmian do powszechnie stosowanego mianownictwa wymaga edukacji personelu.

**Słowa kluczowe:** LSIL, HSIL, terminologia ginekologiczna

#### Abstract

Uniform medical nomenclature enables proper communication both in scientific and clinical settings. The aim of this analysis is to present the latest nomenclature of vulvar, vaginal and cervical precancerous conditions compared with the previous terminology. In 2012, the College of American Pathologists and American Society for Colposcopy and Cervical Pathology replaced the three-grade classification of precancerous lesions of the vulva, vagina and cervix, i.e. IN (*intraepithelial neoplasia*), with a two-grade system, i.e. SIL (*squamous intraepithelial lesion*): LSIL and HSIL. This terminology concerns HPV-induced non-neoplastic lesions of all the mentioned areas. The mandatory diagnostic workup now also includes p16 immunostaining. At present, precancerous vulvar lesions are divided into: 1) LSIL, including condyloma and HPV effect, 2) HSIL, previously called uVIN, occurring in younger women and associated with HPV infection, and 3) dVIN, developing in older patients with lichen sclerosis. Precancerous vaginal lesions are divided into: 1) LSIL, previously classed as VaIN 1, and 2) HSIL, prior VaIN 2/3. The analogous division refers to cervical pathologies: 1) LSIL, i.e. all CIN 1 and p16-negative CIN 2 lesions, and 2) HSIL, i.e. CIN 3 and p16-positive CIN 2 lesions. The new nomenclature enables better understanding of the etiology and natural history of the diseases, and helps select appropriate management. The introduction of changes to the common terminology requires education of the medical staff.

**Keywords:** LSIL, HSIL, gynecologic terminology

Jednolite mianownictwo medyczne ma podstawowe znaczenie dla diagnozowania i leczenia pacjentów przez zespoły interdyscyplinarne. Stanowi płaszczyznę komunikacji między patomorfologami, radiologami, lekarzami dyscyplin zabiegowych, onkologami i radioterapeutami. W dobie zaawansowanej diagnostyki histopatologicznej, molekularnej i genetycznej precyzyjne ustalenie rozpoznania stanowi o wyborze metod leczenia, a tym samym – o rokowaniu pacjenta. Dynamicznie rozwijające się dziedziny medyczne wymagają ciągłej aktualizacji mianownictwa, tak aby korelowało ono z bieżącym stanem wiedzy i umożliwiało właściwą komunikację.

Celem artykułu jest przedstawienie najnowszego mianownictwa zmian przednowotworowych sromu, pochwy i szyjki macicy w odniesieniu do wcześniej stosowanej terminologii.

W 2012 roku College of American Pathologists oraz American Society for Colposcopy and Cervical Pathology powołały projekt LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) w celu ujednoczenia terminologii HPV-zależnych nienowotworowych schorzeń szyjki macicy, sromu, pochwy i okolicy anogenitalnej. Terminologia dla wymienionych obszarów ciała jest spójna, co podkreśla wspólną etiologię i analogiczny naturalny przebieg schorzeń. Dotychczasowy trójstopniowy system CIN/VIN/VaIN (*intraepithelial neoplasia*) przekształcono w dwustopniową skalę LSIL/HSIL (*squamous intraepithelial lesion*), na wzór skali Bethesda stosowanej w ocenie cytologicznej<sup>(1)</sup>. Dodatkowo w przypadkach, które uprzednio kwalifikowano jako CIN 2, zarekomendowano oprócz standardowego barwienia hematoksyliną i eozyną immunobarwienie w kierunku p16. Dzięki temu w grupie pośredniej (CIN 2) zmiany p16-dodatnie kwalifikowane są jako HSIL, natomiast p16-ujemne – jako LSIL. W okresie przejściowym pozostawiono możliwość uwzględnienia poprzednich nazw. W wynikach badań podaje się je w nawiasie, przykładowo „HSIL (CIN 3)”<sup>(2,3)</sup>.

Rozpoznawalność nienowotworowych schorzeń sromu i pochwy, przez wiele lat uważanych za choroby rzadkie, systematycznie rośnie (m.in. dzięki szerokiemu wykorzystaniu biopsji). Terminologię i podział zmian modyfikowano kilkakrotnie od czasu pierwszego opisu zmian przedrakowych sromu przez Bowena w 1912 roku. W 1965 roku Kaufman podzielił zmiany przednowotworowe na trzy kategorie: erytroplazję Queyrata, *bowenoid carcinoma in situ* i *carcinoma simplex*. W 1976 roku Międzynarodowe Towarzystwo Badań Chorób Sromu (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) przedstawiło uproszczone nazewnictwo, zastępując wszystkie wcześniejsze terminy „rakiem *in situ*” i „atypią sromu”. Od 1986 roku podział VIN był trójstopniowy, w zależności od głębokości nabłonka objętego dysplazją: VIN 1 (łagodna dysplazja), VIN 2 (umiarkowanego stopnia dysplazja) i VIN 3 (znacznego stopnia dysplazja), analogicznie do skali stosowanej w śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN). W 2004 roku wprowadzono

Uniform medical terminology is paramount for diagnosis and treatment by interdisciplinary teams. It is the common ground for pathomorphologists, radiologists, surgeons, oncologists and radiotherapists. In the era of advanced histopathological, molecular and genetic diagnosis, precise identification of a disease is crucial for treatment selection and thus prognosis. Dynamically developing fields of medicine require nomenclature to be updated to make it correlate with the current state of knowledge and facilitate proper communication.

The aim of this article is to present the latest nomenclature of precancerous lesions of the vulva, vagina and cervix uteri with reference to the previously used terminology.

In 2012, the College of American Pathologists and American Society for Colposcopy and Cervical Pathology started a project called LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) in order to agree on uniform nomenclature of HPV-induced precancerous cervical, vulvar, vaginal and anogenital pathologies. The terminology for lesions in these areas of the body is consistent, which underlines their common etiology and analogous natural history. The previous three-grade system, i.e. CIN/VIN/VaIN (intraepithelial neoplasia), was replaced with a two-grade one, called LSIL/HSIL (squamous intraepithelial lesion), to the fashion of the Bethesda system used in cytological evaluations<sup>(1)</sup>. Additionally, p16 immunostaining was proposed to be used alongside standard hematoxylin and eosin staining in cases previously classed as CIN 2. As a result, in the moderate dysplasia group (CIN 2), p16-positive lesions are classified as HSIL, while p16-negative lesions are classed as LSIL. In the transitory period, it was allowed to include the previous terms as well. In examination reports, they are provided in brackets, e.g. “HSIL (CIN 3)”<sup>(2,3)</sup>.

The detection rate of non-cancerous vulvar and vaginal pathologies, which were thought to be rare for many years, is continuously growing (also thanks to broad use of biopsy). The terminology and division of lesions has been modified several times since vulvar precancerous lesions were described for the first time in 1912 by Bowen. In 1965, Kaufman classified precancerous lesions into three groups: Queyrat erythroplasia, *bowenoid carcinoma in situ* and *carcinoma simplex*. In 1976, the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) presented simplified terminology, and replaced all previous terms with “*carcinoma in situ*” and “*vulvar atypia*.” In 1986, VIN was divided into three grades depending on the depth of epithelial dysplasia: VIN 1 (mild dysplasia), VIN 2 (moderate dysplasia) and VIN 3 (severe dysplasia), which was analogous to the scale used in cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In 2004, new nomenclature was introduced, including two grades: uVIN (usual VIN), developing mostly in younger women and typically associated with HPV infection, and dVIN (differentiated VIN), more often occurring in older patients with vulvar lichen sclerosus. The uVIN category was further subdivided into types: basaloid, warty and mixed<sup>(4,5)</sup>.

nową nomenklaturę, obejmującą dwa stany: uVIN (*usual VIN*) – występujący w większości u młodszych kobiet, wiążący się zazwyczaj z występowaniem wirusa HPV i dVIN (*differentiated VIN*) – częściej rozwijający się u starszych pacjentek z liszajem twardziniowym sromu. Kategorię uVIN podzielono na typy: bazaloidalny, brodawkowy i mieszany<sup>(4,5)</sup>.

Od 2015 roku obowiązuje nowa klasyfikacja zmian przednowotworowych sromu, przyjęta podczas XXIII Zjazdu ISSVD. Co istotne, jest ona zgodna z wytycznymi zarówno projektu LAST, jak i Światowej Organizacji Zdrowia. Najnowsza klasyfikacja zakłada podział na: 1) LSIL, obejmujący brodawczaki płaskie i efekt produktywnej infekcji wirusem HPV, 2) HSIL, obejmujący stany wcześniej klasyfikowane jako zwykły VIN – uVIN (ryc. 1) oraz zróżnicowany VIN – dVIN. Ostatnią podgrupę wydzielono, by zmiany tego typu nie były pomijane w diagnostyce, mają bowiem potencjał do nowotworzenia. HSIL, podobnie jak uVIN, dzieli się na typy brodawkowy, bazaloidalny i mieszany<sup>(6)</sup>.

Przednowotworowe zmiany pochwy z obecnością komórek dysplastycznych (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN) występują rzadko i najczęściej przebiegają bezobjawowo. Większość przypadków jest związana z infekcją HPV, a do rozpoznania zwykle przyczynia się nieprawidłowy obraz cytologiczny komórek szyjki macicy. W tym przypadku trójstopniową skalę VAIN (*vaginal intraepithelial neoplasia*) również zmieniono na dwustopniową: 1) LSIL, obejmujący zmiany typu VaIN 1 oraz 2) HSIL, do którego zalicza się zmiany wcześniej klasyfikowane jako VaIN 2/3<sup>(6)</sup>.

Przednowotworowe schorzenia szyjki macicy, najszerzej spotykane w praktyce klinicznej, dzieli się zgodnie z rekomendacjami LAST na: 1) LSIL, obejmujący wszystkie zmiany wcześniej opisywane jako CIN 1 i p16-ujemne zmiany CIN 2 oraz 2) HSIL, obejmujący wszystkie zmiany typu CIN 3 i p16-dodatnie zmiany CIN 2. Zmiany CIN 2 cechowały się najmniejszą powtarzalnością wyników w badaniach przeprowadzanych przez różnych patomorfologów, natomiast aktualna klasyfikacja pozwala na precyzyjne ich przyporządkowanie do grupy niskiego (LSIL) lub wysokiego ryzyka (HSIL) i wdrożenie odpowiedniego postępowania. Dotychczas nie osiągnięto konsensusu w kwestii klasyfikacji zmian typu CIN 1 p16-dodatnich i CIN 3 p16-ujemnych, jeśli immunobarwienie zostało niestandardowo w tych przypadkach wykonane (czego się nie zaleca)<sup>(3)</sup>.

Nowe mianownictwo zmian przednowotworowych szyjki macicy, pochwy i sromu nie tylko podkreśla jednakową etiologię wymienionych schorzeń, lecz także pomaga lepiej zrozumieć ich naturalny przebieg. Wiele z wymienionych zmian przednowotworowych ulega samoistnej regresji i nie wymaga leczenia, a jedynie wzmożonej obserwacji. Zostało to uwzględnione w najnowszych rekomendacjach dotyczących postępowania w stanach LSIL i HSIL. Dzięki aktualnym wytycznym będzie możliwe wyselekcjonowanie zmian o dużym potencjale do nowotworzenia.

The new classification of vulvar precancerous lesions, agreed on during the XXIII Congress of the ISSVD, has been in force since 2015. What is important is that it is in line with the guidelines of both the LAST project and of the World Health Organization. The latest classification divides vulvar conditions into the following grades: 1) LSIL, including condyloma and HPV effect, 2) HSIL, including lesions previously classed as usual VIN – uVIN (Fig. 1) and 3) differentiated VIN – dVIN. The last subgroup was distinguished so as not to overlook this type of lesions in the diagnosis as they have a malignancy potential. As uVIN, HSIL lesions are subdivided into warty, basaloid and mixed types<sup>(6)</sup>.

Precancerous vaginal lesions (*vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN) are rare and usually asymptomatic. Most cases are HPV-induced, and it is usually an abnormal cervical smear result that contributes to the diagnosis of vaginal conditions. In this case, the three-grade VAIN (*vaginal intraepithelial neoplasia*) scale, has also been replaced with a two-grade one: 1) LSIL, including VaIN 1 lesions, and 2) HSIL, involving lesions previously classed as VaIN 2/3<sup>(6)</sup>. Precancerous lesions of the cervix uteri, which are most commonly encountered in clinical practice, are divided in accordance with the recommendations of LAST into: 1) LSIL, all previous CIN 1 and p16-negative CIN 2 lesions, and 2) HSIL, i.e. all CIN 3 and p16-positive CIN 2 lesions. CIN 2 lesions were characterized by the lowest repeatability in examinations conducted by different pathomorphologists, while the current classification allows their precise allocation to either a low-risk (LSIL) or high-risk group (HSIL), and implementation of appropriate management. To date, no consensus has been reached concerning the classification of p16-positive CIN 1 and p16-negative CIN 3 lesions if immunostaining has been performed in these cases, which is not recommended<sup>(3)</sup>.



Ryc. 1. Zmiany sromu typu HSIL (dawniej uVIN)  
Fig. 1. HSIL of the vulva (previously uVIN)

Jednocześnie umożliwiono zachowawcze podejście do zmian małego i średniego ryzyka – w celu zmniejszenia liczby nieuzasadnionych interwencji zabiegowych, które wiążą się z istotnymi konsekwencjami, szczególnie dla kobiet w wieku rozrodczym<sup>(2,3)</sup>.

#### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

---

#### Piśmiennictwo / References

1. Wilkinson EJ, Cox JT, Selim MA et al.: Evolution of terminology for human-papillomavirus-infection-related vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 81–87.
2. Maniar KP, Sanchez B, Paintal A et al.: Role of the biomarker p16 in downgrading -IN 2 diagnoses and predicting higher-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1708–1718.
3. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM et al.: Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1465–1471.
4. Gabriel I, Kozak-Darmas I, Olejek A: [Precancer vulvar dysplasia – a literature review and self-experience]. *Postępy Nauk Med* 2013; 26: 461–465.
5. Scurry J, Wilkinson EJ: Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 161–169.
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK et al.; ISSVD Terminology Committee: The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 264–268.

The new nomenclature concerning precancerous lesions of the cervix uteri, vagina and vulva not only underlines the single etiology of these conditions, but also contributes to better understanding of their natural history. A number of the above mentioned precancerous conditions regress spontaneously and require no treatment, but only observation. This has been included in the latest recommendations for the management in LSIL and HSIL. Thanks to the current guidelines, it will be possible to distinguish lesions with a significant malignancy potential. At the same time, conservative management of low- and moderate-risk lesions has been made possible in order to reduce the number of unnecessary interventions, which may have serious consequences, especially for women of child-bearing age<sup>(2,3)</sup>.

#### Conflict of interest

*Authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*