

**ANNI VIRTANEN**

LT, erikoistuva lääkäri,  
vastaava lääkäri  
HUS, HUSLAB Patologia ja  
Helsingin yliopisto sekä Suomen  
Syöpärekisteri

**RALF BÜTZOW**

dosentti, naistentautien ja  
synnytysten erikoislääkäri,  
patologian erikoislääkäri,  
osastonylilääkäri  
HUS, HUSLAB Patologia  
ja Naistensairaala,  
tutkimuslaboratorio

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, toim. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4. painos. Lyon: IARC 2014.
- 2 Nayar R, Wilbur D, toim. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 3. painos. Springer 2015.

- 3 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 09.11.2018). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- 4 Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K ym. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMI* 2018;360:k499.

## HPV-infektio vai syövän esiaste?

### Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien esiasteiden tautiluokitus

- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) on produktiivisen HPV-infektion histologinen ilmentymä.
- HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) on varsinainen syövän esiaste, johon hoitamattomana liittyy merkittävä syövän riski.
- Kohdunkaulan adenokarsinooman esiaste on AIS (adenokarsinooma in situ). Sille ei tunneta histologisesti todettavaa esiastetta.
- Kohdunkaulan HSIL-muutosten yhteydessä annettu vanhan luokituksen mukainen CIN-diagnoosi voi auttaa hoidon valinnassa etenkin alle 30-vuotiaille.

Syöpätautien histopatologisessa diagnostiikassa käytetään WHO:n kasvainluokitusta ja kriteeristöä, jota kansainväliset asiantuntijapaneelit päivittävät parhaana pidetyn tiedon perusteella.

Pohjimmainen ajatus on, että histopatologisten diagnostisten kategorioiden tulisi sekä heijastaa sairausprosessin tunnettuja biologisia ominaisuuksia että olla sopusoinnussa nykyisten hoito-optioiden kanssa. Morfologisten kriteerien tulisi olla myös hyvin toistettavissa (eri patologit antavat samasta näytteestä saman diagnoosin).

### *Levyepiteelikarsinoomaa edeltävät tilat erotettiin selvemmin kahdeksi erilliseksi taudiksi.*

Gynekologista patologiaa käsittelevä WHO:n luokitus (WHO Classification of tumours of female reproductive organs) päivitettiin vuonna 2014. Päivitys aiheutti merkittäviä muutoksia kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien esiastediagnooseihin (1). Histologisten diagnoosien luokittelua on yksinkertaistettu: diagnoosien määrää on vähennetty, ja samalla nimikkeistöä on yhtenäistetty sytologisissa näytteissä käytettävän Bethesda-luokituksen kanssa (2).

Sisällöllisesti merkittävin muutos oli, että levyepiteelikarsinoomaa edeltävät tilat erotettiin selvemmin kahdeksi erilliseksi taudiksi: produktiiviseksi eli viruksia tuottavaksi HPV-infektioiksi ja varsinaiseksi syövän esiasteeksi.

### Kohdunkaulan levyepiteelikarsinoomaa edeltävät muutokset

Kohdunkaulan syöpä on Suomessa nykyään suhteellisen harvinainen, kun neljä viidestä invasiivisesta syöpätapauksesta estetään esiasteiden seulonnan, diagnostiikan ja hoidon avulla. Tämä toteutetaan vuonna 2016 päivitetyn Käypä hoito -suosituksen mukaisesti (3).

Päätös todetun kudosmuutoksen hoidosta (sähkösilmmukakonisatio tai seuranta) perustuu kliiniseen diagnoosiin. Se on kohdunkaulan muutoksissa käytännössä sama kuin kudosnäytteestä annettu patologisanatominen diagnoosi (PAD).

HPV-infektio on kohdunkaulan syövän keskeinen, muttei yksinään riittävä etiologinen tekijä. Ensimmäinen tautiprosessi kohdunkaulassa on näin ollen produktiivinen HPV-infektio, jossa virus on valjastanut epiteelisolut tuottamaan uusia viruksia. Se ei ole pahanlaatuinen tauti eikä edes varsinainen syövän esiaste, vaikka se voikin johtaa niihin, jos infektio on suuren riskin virustyyppin aiheuttama ja pitkäkestoinen (kuvio 1).

Viruksia tuottavaan HPV-infektioon liittyvää histopatologista muutosta kutsutaan WHO:n uudessa luokituksessa nimellä low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Sen tyyppilliseen kuvaan kuuluu basaalisten/parabasaalisten solujen proliferaatio ja mitoottinen aktiiviteetti epiteelin alakolmanneksessa sekä koilo-syyttinen atypia, jota esiintyy myös epiteelin ylemmissä osissa.

LSIL-diagnoosiin sisältyvät nykyisin siis myös sellaiset histologiset muutokset, jotka olisivat

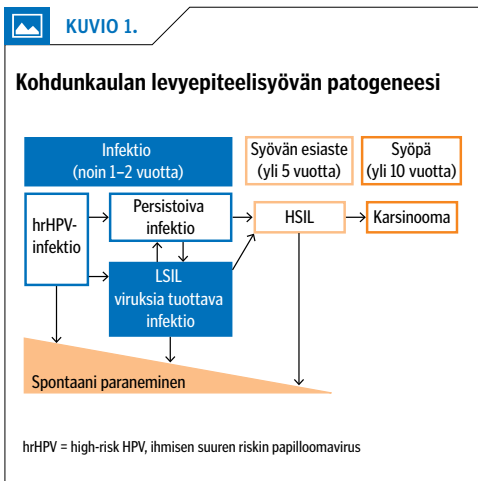
**TAULUKKO 1.**

**Histopatologisten diagnoosien kehittyminen ja vastaavuus**

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien esiasteet.

	Ennen v. 2003	WHO 2003	WHO 2014
Kohdunkaula, levyepiteeli	Kondylooma	Kondylooma	LSIL
	Lievä dysplasia	CIN 1	LSIL
	Kohtalainen dysplasia	CIN 2	HSIL
	Vaikea dysplasia	CIN 3	HSIL
	Carcinoma in situ	CIN 3	HSIL
Kohdunkaula, lieriöepiteeli	CIGN 1	-	-
	CIGN 2	Glandular dysplasia	AIS
	CIGN 3	AIS	AIS
Vagina, levyepiteeli	Kondylooma	Kondylooma	LSIL
	Lievä dysplasia	VAIN 1	LSIL
	Kohtalainen dysplasia	VAIN 2	HSIL
	Vaikea dysplasia	VAIN 3	HSIL
	Carcinoma in situ	VAIN 3	HSIL
Vulva, levyepiteeli	Kondylooma	Kondylooma	LSIL
	Lievä dysplasia	VIN 1	LSIL
	Kohtalainen dysplasia	VIN 2	HSIL
	Vaikea dysplasia	VIN 3	HSIL
	Carcinoma in situ	VIN 3	HSIL
		Differentiated VIN (d-VIN)	Differentiated VIN (d-VIN)

LSIL = low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL = high-grade squamous intraepithelial lesion, CIN = kohdunkaulan epiteelin atypia/kypsymishäiriö (cervical intraepithelial neoplasia), CIGN = cervical intraepithelial glandular neoplasia, AIS = kohdunkaulan pintasyöpä, adenokarsinoma in situ, VAIN = emättimen epiteelin atypia/kypsymishäiriö (vaginal intraepithelial neoplasia), VIN = ulkosynnyttimien epiteelin atypia/kypsymishäiriö (vulvar intraepithelial neoplasia)



aiemmin saaneet joko diagnoosin HPV-atypia ja mielletty infektiiviseksi muutokseksi tai diagnoosin lievä epiteelin sisäinen neoplasia (CIN 1) / lievä dysplasia ja luokiteltu syövän esiasteeksi (taulukko 1). LSIL-muutoksen histologinen kuva on sama HPV-tyypistä riippumatta.

Syövän varsinainen esiastemuutos on high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). Siihen liittyy hoitamattomana merkittävä invasiivisen karsinooman riski. Tähän esiasteeseen sisältyvät histologiset löydökset, jotka aiemmin olisivat saaneet diagnoosin keskivaikea dysplasia (CIN 2) ja vaikea dysplasia / carcinoma in situ (CIN 3).

Uudessa luokituksessa muutos on aiempaa selvemmin verrattavissa Bethesda-luokitukseen, jota käytetään sytologisissa näytteissä. Poikkeavia soluja luokitellaan Bethesda-luokituksessa sen mukaan, antavatko ne viitteitä LSIL- tai HSIL-muutoksesta (taulukko 2).

Uusi luokitus vastaa periaatteessa myös Käypä hoito -suositusten mukaista hoitokäytäntöä: LSIL-muutosta seurataan ja HSIL-muutoksia suositellaan hoidettavaksi. CIN 2-tasoinen muutos paraneekin spontaanisti valtaosalla alle 30-vuotiaista naisista. HSIL-asteista muutosta voidaankin heillä jäädä tietyin edellytyksin seuraamaan (3,4). Diagnostiikan kannalta tämä merkitsee sitä, että patologioiden olisi hyödyllistä käyttää HSIL-diagnoosin rinnalla CIN 2/3-diagnoosia, etenkin kun potilas on alle 30-vuotias nainen.

**Kohdunkaulan adenokarsinooman esiasteet**

Kohdunkaulan toiseksi yleisintä syöpätyyppiä, adenokarsinoomaa, on nykyään 30–40 % kaikista kohdunkaulan syövästä. Sen esiasteita koskeva 3-portainen luokitus muuttui jo WHO:n vuoden 2003 luokituksessa 2-portaiseksi, ja uusi luokitus sisälsi lieriöepiteelin dysplasian ja in situ -adenokarsinooman (AIS).

Vuoden 2014 luokituksessa nämä korvattiin yhdellä kokonaisuudella, in situ -adenokarsinoomalla. Muutos johtui diagnoosien (glandular dysplasia vs. AIS) huonosta toistettavuudesta ja siitä, että molempien hoito on sama, eli kirurginen poisto.

Kohdunkaulan kanavan näytteet ovat kuitenkin usein morfologisesti vaikeasti tulkittavia näytteenottotekniikan (pieni koepala, kaavinta-näyte) ja artefaktaisuuden takia. Tällöin muutoksen luokittelu normaaliksi, reaktiiviseksi tai

## SIDONNAISUUDET

Anni Virtanen, Ralf Bützow: Ei sidonnaisuuksia.



TAULUKKO 2.

### Histologisten ja sytologisten luokitusten ja HPV-kategorian vastaavuus

Kohdunkaulan levyepiteeli. Sytologisesti poikkeavia soluja luokitellaan sen mukaan, viittaavatko ne LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) - tai HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) muutokseen.

Histologia (WHO 2003)	Histologia (WHO 2014)	Sytologia (Bethesda 2014)	HPV-kategoria
CIN 1	LSIL	ASC-US/LSIL	Pieni ja suuri riski
CIN 2	HSIL	HSIL (ASC-H)	Suuri riski
CIN 3	HSIL	HSIL (ASC-H)	Suuri riski

ASC-US = atyyppiset levyepiteelisolut, merkitys epäselvä (atypical squamous cells of undetermined significance), ASC-H = atyyppiset levyepiteelisolut, HSIL ei suljettavissa pois (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL), HSIL = vahva-asteinen levyepiteelimuutos (high-grade squamous intraepithelial lesion), LSIL = lieväasteinen levyepiteelimuutos (low-grade squamous intraepithelial lesion)

esiasteeksi (AIS) voi olla mahdotonta ja joudutaan turvautumaan kuvailevaan diagnoosiin, kuten ”atypia lieriöepiteelissä”. Tämä on aihe ottaa lisänäytteitä, mutta sitä ei tule suoraan tutkia syövän esiasteeksi.

### Emättimen ja ulkosynnyttimien syöpää edeltävät muutokset

Myös vaginassa ja vulvassa HPV-infektiot altistavat levyepiteelikarsinoomalle. HPV-riippuvaisten levyepiteelikarsinoomien patogeenesi ja esiasteiden histopatologinen kuva vastaa kohdunkaulan syöpää, joten vaginassa ja vulvassa sijaitsevat esiasteet diagnosoitiin aiemmin ja diagnosoidaan yhä analogisesti kohdunkaulan kanssa (taulukko 1).

On kuitenkin syytä huomata, että vulvassa esiintyy myös HPV:stä riippumatonta levyepiteelikarsinoomaa, jonka riskitekijänä on krooninen ihosairaus, erityisesti Lichen sclerosus ja Lichen planus. Tähän levyepiteelikarsinoomaan liittyvä esiaste diagnosoidaan ”differentioituneeksi vulvan intraepiteeliaaliseksi karsinoomaksi (d-VIN)”, jolla on oma histologinen kuvansa.

### Lopuksi

HSIL on kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien levyepiteelisyövän varsinainen esiaste. Esiastemuutokset ovat kuitenkin kliiniseltä kavaltaan vaihtelevia, ja emättimessä ja ulkosynnyttimissä sijaitsevien muutosten osalta taudinkulku tunnetaan huonosti. Osa kohdunkaulan HSIL-muutoksista paranee ilman hoitoa etenkin nuorilla naisilla.

Pelkkä HSIL-muutoksen kypsyshäiriön aste (dysplasian aste, CIN2–3) ei riittävän luotettavasti kuvaa muutoksen riskiä kehittyä syöväksi. Tämä johtuu osaksi myös diagnoosien huonosta toistettavuudesta etenkin pienten biopsinäytteiden osalta.

Muutoksen aiheuttaneella HPV-tyypillä on todennäköisesti merkitystä. Esimerkiksi HPV 16- ja HPV 18-alatyyppeihin liittyy suurempi riski vahvan esiasteen kehittymiseen ja pitkittymiseen kuin muilla suuren riskin HPV-alatyypeillä.

Merkitystä on silti myös potilaskohtaisilla tekijöillä. Niistä tunnetaan toistaiseksi vain osa, esimerkiksi tupakointi ja ikä. Iällä on kuitenkin niin suuri merkitys paranemistaipumukselle, että se otetaan jo huomioon hoitosuosituksissa.

Hoitopäätöksissä voitaneen pian hyödyntää potilaan iän lisäksi myös HPV-tyypitystä sekä muita potilas- ja kasvainkohtaisia molekylaarisia markkereita. ●

ENGLISH SUMMARY | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english

HPV infection or cancer precursor?

Classification of precursors of carcinoma of the cervix, vagina and vulva

**ANNI VIRTANEN**

M.D., Ph.D. in specialist training,  
Chief Medical Officer  
HUS, HUSLAB Pathology, and  
University of Helsinki and Finnish  
Cancer Registry

**RALF BÜTZOW**

# HPV infection or cancer precursor? Classification of precursors of carcinoma of the cervix, vagina and vulva

The histopathological classification of tumours is updated regularly. The aim is that histopathological diagnoses are in line with the current knowledge on the biology of the diseases, but they should also reflect the current treatment options.

The WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs was updated in 2014. The histopathological manifestations preceding HPV-related squamous cell carcinoma of the cervix, vagina and vulva were divided into two separate diseases: low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).

LSIL is the histological manifestation of a productive HPV infection. It can be caused by both low- and high-risk virus types and does not require any treatment besides active monitoring.

HSIL is the actual cancer precursor. It has a notable risk of invasive cancer if left untreated, but the progression rate varies with underlying virus type and host-related factors. In young women most lesions that would be classified as CIN2 in the previous classification regress spontaneously and active monitoring instead of immediate intervention might be an option. Thus, it is recommended that the old classification be used along with the HSIL diagnosis in these cases.

The only histologically detectable precursor of cervical adenocarcinoma is adenocarcinoma in situ (AIS).