

# WHO-Klassifikation 2020 für Tumoren des unteren weiblichen Genitales

## 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors



### Autoren

Anne Kathrin Höhn<sup>1</sup>, Christine E. Brambs<sup>2</sup>, Grit Gesine Ruth Hiller<sup>1</sup>, Doris May<sup>3</sup>, Elisa Schmoekkel<sup>3</sup>, Lars-Christian Horn<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Arbeitsgruppe Mamma, Gynäko- & Perinatalpathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig
- 2 Frauenklinik, Kantonsspital, Luzern, Schweiz
- 3 Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München, München

### Key words

p16 immunohistochemistry, HPV, Silva pattern

### Schlüsselwörter

p16-Immunhistochemie, HPV, Silva Pattern

eingereicht 16.4.2021

angenommen nach Revision 5.7.2021

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2021; 81: 1145–1153

DOI 10.1055/a-1545-4279

ISSN 0016-5751

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

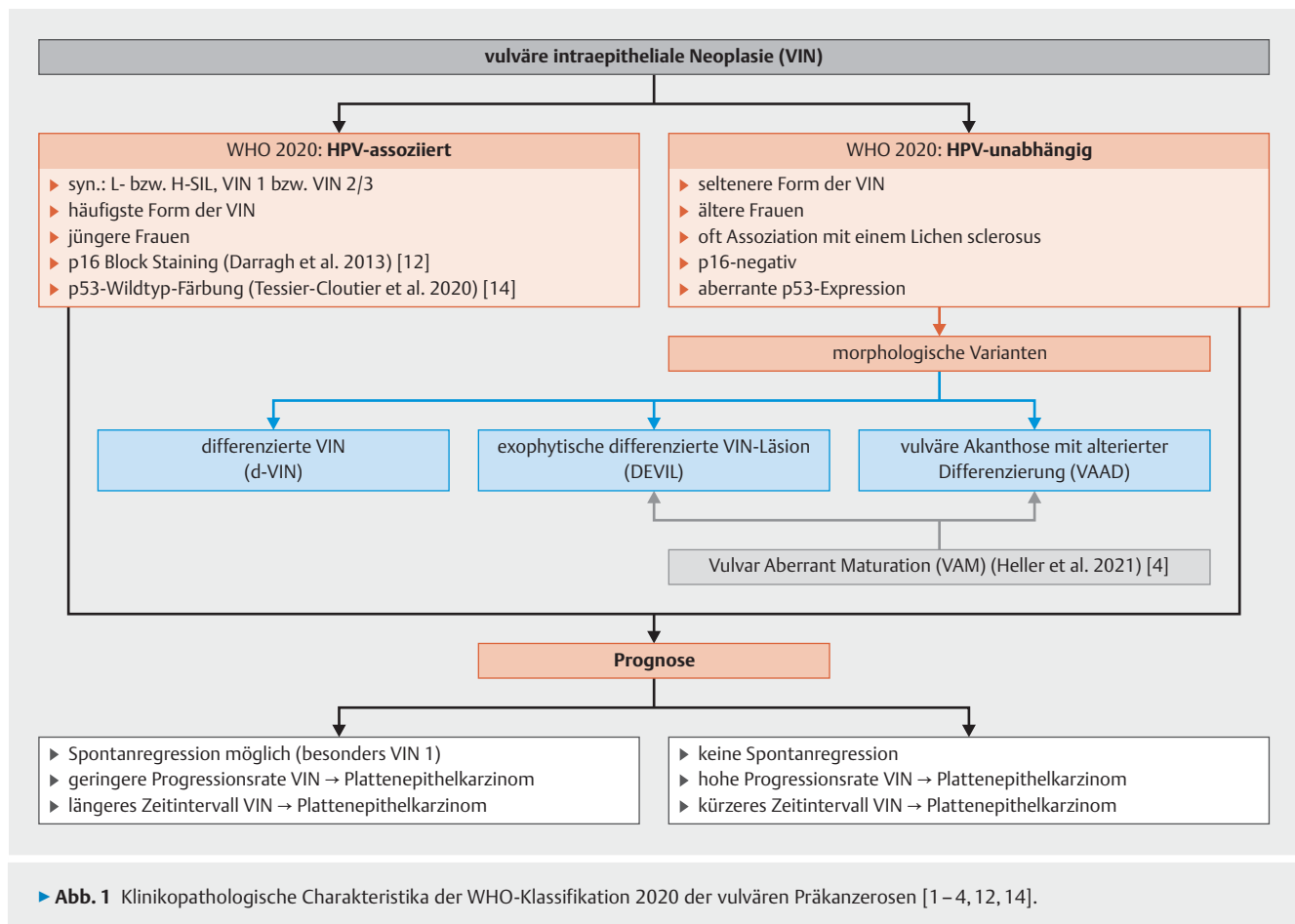
Dr. med. Anne Kathrin Höhn  
Arbeitsgruppe Mamma-, Gynäko- & Perinatalpathologie,  
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Liebigstraße 26, 04103 Leipzig, Deutschland  
annekathrin.hoehn@medizin.uni-leipzig.de

### ZUSAMMENFASSUNG

In der WHO-Klassifikation 2020 steht die Unterscheidung von HPV-assoziierten und HPV-unabhängigen Plattenepithelkarzinomen des unteren weiblichen Genitales im Vordergrund. Die Unterscheidung der HPV-Assoziation ersetzt das Grading nicht, für welches jedoch kein Gradingssystem empfohlen wird. Auch bei der VIN erfolgt die Trennung nach HPV-(p16-)Assoziation. HPV-unabhängige Adenokarzinome (AC) der Cervix uteri sind prognostisch ungünstiger. Als Surrogatmarker für eine HPV-Assoziation gilt der immunhistochemische Nachweis von p16. Beim HPV-assoziierten AC der Cervix uteri erfolgt die prognostisch relevante Angabe des sog. Silva-Patterns.

### ABSTRACT

The 2020 WHO classification is focused on the distinction between HPV-associated and HPV-independent squamous cell carcinoma of the lower female genital organs. Differentiating according to HPV association does not replace the process of grading; however, the WHO classification does not recommend any specific grading system. VIN are also differentiated according to whether they are HPV(p16)-associated. HPV-independent adenocarcinoma (AC) of the cervix uteri has an unfavorable prognosis. Immunohistochemical p16 expression is considered to be a surrogate marker for HPV association. HPV-associated AC of the cervix uteri is determined using the prognostically relevant Silva pattern.



## Einleitung

Die WHO-Klassifikation der Tumoren des weiblichen Genitales ist im 4. Band der 5. Auflage aufgrund neuer histomorphologischer und insbesondere molekularpathologischer Daten 2020 grundlegend überarbeitet worden und hat sich in ihrem Umfang im Vergleich zu 2013 verdoppelt. Die WHO-Klassifikation wird vorrangig aufgrund neuer (molekular-)pathologischer Daten erstellt. Therapeutisch und diagnostisch relevante Daten, soweit vorhanden, fließen aber in jedem Fall mit ein. Die „blauen Bücher der WHO“ stellen eine wichtige Grundlage für einen weltweit einheitlichen diagnostischen Standard dar. In Deutschland wird in den Leitlinien/Empfehlungen der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) darauf hingewiesen, dass die derzeit aktuelle WHO-Klassifikation für die pathologische Befunderstellung heranzuziehen ist. Die Verbindlichkeit der diagnostischen histopathologischen Standards und Terminologie der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation ist in allen Leitlinien zu gynäkologischen Malignomen mit dem Verb „soll“ als höchstem Grad der Empfehlung belegt. Während Kriterien zur Diagnosestellung und Terminologie in der WHO-Klassifikation abgebildet werden, dienen zur Stadieneinteilung, also der Ausbreitung der gynäkologischen Tumoren neben der TNM-Klassifikation maligner Tumoren auch die FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique).

Die wesentlichen, klinisch relevanten, Veränderungen der aktuellen WHO-Klassifikation sind im Folgenden für das untere weibliche Genitale praxisrelevant zusammengefasst.

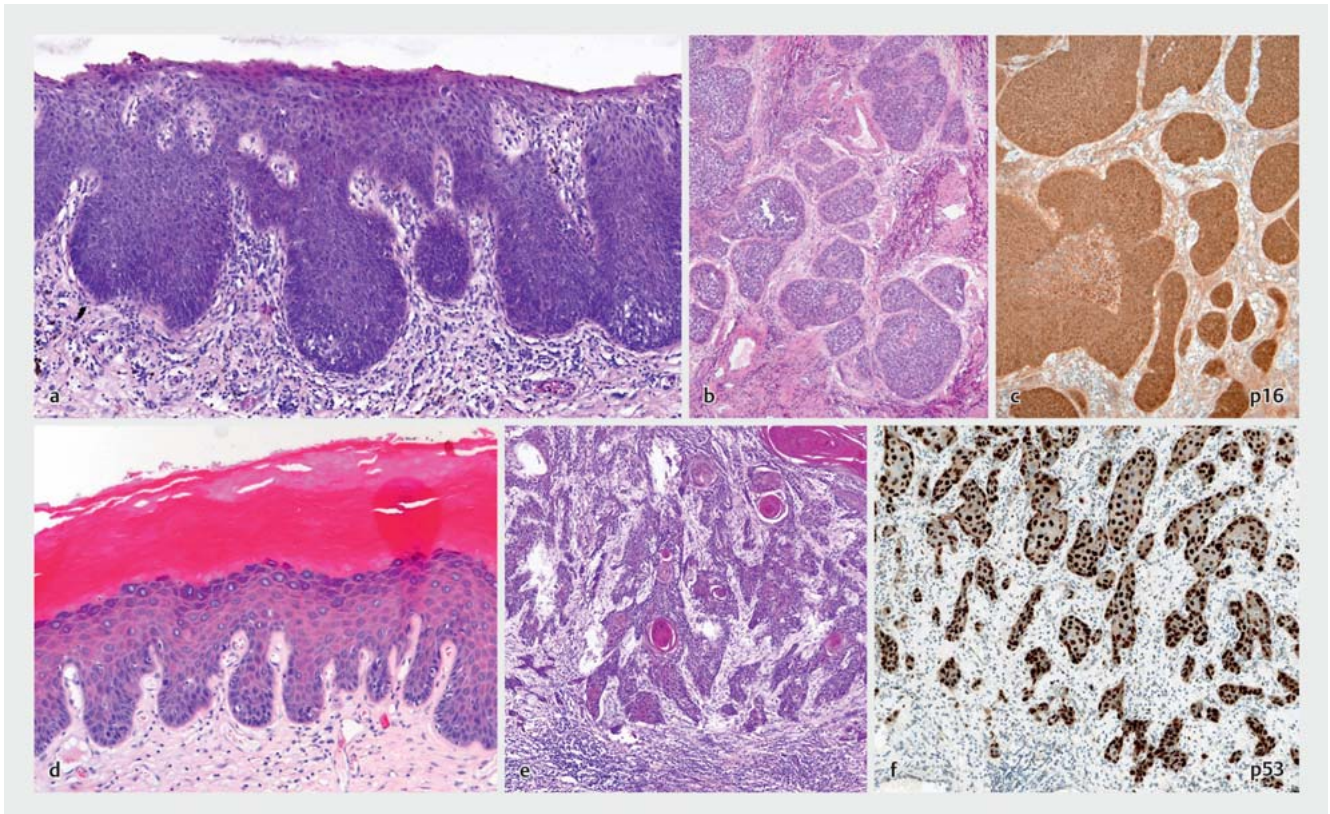
## Tumoren der Vulva

Bei den **vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN)** ist die Unterscheidung HPV-assoziiert und HPV-negativ beibehalten worden. Die HPV-assoziierte VIN entspricht nomenklatorisch der Low- (VIN 1) sowie High-Grade-SIL (VIN 2 und 3; ▶ **Abb. 1** und 2).

Für die VIN ohne HPV-Nachweis wird der Terminus **HPV-unabhängige VIN** eingeführt [1, 2]; ▶ **Abb. 1**, die eine variable Morphologie zeigt:

- Die differenzierte VIN mit horizontalem Wachstum (d-VIN) wird als Vorläuferläsion einem aggressiveren,
- die differenzierte exophytische VIN-Läsion (**DEVIL**) einem weniger aggressiven (keratinisierenden) Plattenepithelkarzinom und die
- vulväre Akanthose mit abnormer Differenzierung (**VAAD**) dem verrukösen Karzinom als Vorläufer- bzw. Risikoläsion zugeordnet [2, 3].

Dabei ist zu beachten, dass sich überschneidende Läsionen vorkommen können [1, 2, 4]. Aufgrund morphologischer Ähnlichkeiten bzw. Überschneidungen [3] werden DEVIL und VAAD auch un-



► **Abb. 2** Präkanzerosen (VIN) und Karzinom der Vulva. **a** HPV-assoziierte VIN (usual VIN; u-VIN), **b** und **c** nicht keratinisierendes, HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinom der Vulva mit plumpem Invasionsmuster und p16-Positivität (sog. block-staining; s. Text), **d** HPV-unabhängige VIN (d-VIN), **e** und **f** keratinisierendes Plattenepithelkarzinom der Vulva mit netzigem Invasionsmuster und aberranter p53-Expression (s. Text).

ter dem Oberbegriff einer atypischen Ausreifung des vulvären Plattenepithels (vulvar aberrant maturation; VAM; [4]) zusammengefasst (► **Abb. 1**), ein Terminus, der in der WHO-Klassifikation nicht enthalten ist.

Ungeachtet einer derzeit (noch) fehlenden diagnostischen und therapeutischen Relevanz [5, 6], erfolgt aufgrund einer differentiellen Pathogenese (► **Abb. 1** und **2**) in der neuen WHO-Klassifikation eine Unterscheidung in HPV-assoziierte und HPV-unabhängige Plattenepithelkarzinome, wobei diese Angabe im Befundbericht von der WHO empfohlen wird. Das Verhältnis HPV-unabhängiger zu HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinom wird mit 0,60 bis 0,83 angegeben [7].

Ungeachtet klinikopathologischer Unterschiede (► **Tab. 1**) ist mit einer Fehlerrate von 20–30% [8, 9] rein HE-morphologisch eine Unterscheidung HPV-assoziiertes und HPV-unabhängiger (p53-assoziiertes) Plattenepithelkarzinome nicht verlässlich möglich [2, 4]. Der von Nooij et al. [10] postulierte dritte pathogenetische Ansatz (s. u.; ► **Tab. 1**; [5, 11]) ist aufgrund einer derzeit noch unzureichenden Datenlage in der WHO-Klassifikation nicht berücksichtigt.

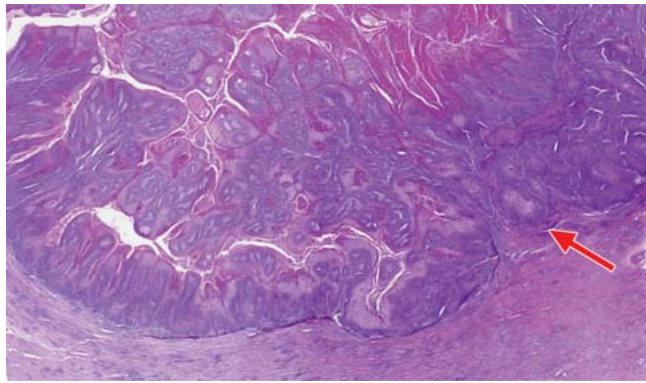
Eine starke nukleäre und zytoplasmatische p16-Reaktivität in der Immunhistochemie (sog. block-staining; [12]; ► **Abb. 2c**) spricht für eine HPV-Assoziation und wird von der WHO als „reliable (although not perfect)“ Surrogatmarker definiert (WHO 2020, [4, 13]). Eine p53-Immunhistochemie kann die Diagnostik bei den VIN und vulvären Plattenepithelkarzinomen präzisieren

[4] (► **Abb. 2f**), da Färbemuster definiert wurden, die gut mit zugrunde liegenden Mutationen korrelieren [7, 14].

Ist eine Unterscheidung mittels p16-Immunhistochemie (und/oder molekularem HPV-Nachweis) bzw. p53 im Tumor nicht möglich, ist gemäß WHO die Angabe **Plattenepithelkarzinom NOS** „acceptable“ (► **Abb. 5**). Explizit wird von der WHO darauf hingewiesen, dass molekulare Untersuchungen (z. B. HPV-Nachweis in situ) für die Diagnostik nicht indiziert sind.

Radio(chemo)therapeutisch behandelte Patientinnen mit p16-positiven Plattenepithelkarzinomen zeigen eine statistisch signifikant bessere Ansprechrates als p53-assoziierte Karzinome [15–18].

Bei Patientinnen mit sehr unterschiedlichem therapeutischen Ansatz ist mittlerweile akzeptiert, dass p16-positive im Vergleich zu p53-positiven Karzinomen eine bessere Prognose zeigen [5, 6, 11, 19]. Die Studie von McAlpine et al. [20] weist darauf hin, dass Patientinnen mit p53-positiven Tumoren von einem radikaleren chirurgischen Vorgehen profitieren. Erste molekulare Studien zeigen, dass Vulvakarzinome mit einer p53-Mutation und zusätzlicher PIK3CA-Komutation eine besonders ungünstige Prognose haben [7]. Die offenbar existente dritte pathogenetische Gruppe der p16<sup>-</sup>/p53<sup>-</sup>-Tumoren steht prognostisch zwischen den p16-positiven und p53-aberranten Vulvakarzinomen [5, 11] (► **Tab. 1**). Ob das prognostisch günstige Low-Grade-Plattenepithelkarzinom mit verruköser Morphologie ein morphologisches Endspektrum der p16<sup>-</sup>/p53<sup>-</sup>-Tumoren darstellt [7], ist unklar.



► **Abb. 3** Verruköses Karzinom der Vulva: exophytisch-verrucöses Wachstum gut differenzierter Plattenepithelien mit oberflächlicher Parakeratose und scharfer, nur fokal infiltrativer Begrenzung (Pfeil) zum darunterliegenden Stroma.

Angaben zum **Grading** sind in der WHO-Klassifikation nicht enthalten. Nach Ansicht der Autoren ersetzt die HPV-Assoziation (i. e. p16 „block-positivity“; [12]) das Grading derzeit (noch) nicht. Sollte ein Grading zur Dokumentation bzw. für das DRG-System relevant sein, kann dieses in Analogie zum bisherigen Vorgehen anhand des Ausmaßes der Keratinisierung erfolgen.

Unklar ist, warum das **verrucöse Karzinom** (► **Abb. 3**) nicht mehr in der WHO-Klassifikation aufgeführt ist, wohl aber in rezenten Übersichtsarbeiten [2, 4]. Auch molekulare Untersuchungen nehmen zu diesem Tumortyp separat Stellung [7]. Die VAAD wird aufgrund nachgewiesener HRAS- und PIK3CA-Mutationen als Vorläuferläsion des verrukösen Karzinoms diskutiert [3].

Die WHO-Klassifikation weist explizit auf die Möglichkeit des immunhistochemischen HER2-Nachweises beim **Morbus Paget** hin. Eine Metaanalyse von 713 Patientinnen ergab, dass in 30% eine HER2-Expression und für die Steroidhormonrezeptoren ER, PR und AR in 13%, 8% bzw. 40% eine Positivität vorliegt [21], die als mögliches therapeutisches Target dienen könnte.

## Tumoren der Vagina

Bei den **vaginalen intraepithelialen Neoplasien** (VaIN; ► **Abb. 4 a**) und **Adenokarzinomen** gibt es keine Änderungen.

Auch beim Plattenepithelkarzinom der Vagina gibt es derzeit keine therapeutische Relevanz in Bezug auf den HPV-Nachweis [22], dennoch empfiehlt auch hier die WHO deren Unterscheidung (► **Abb. 5**).

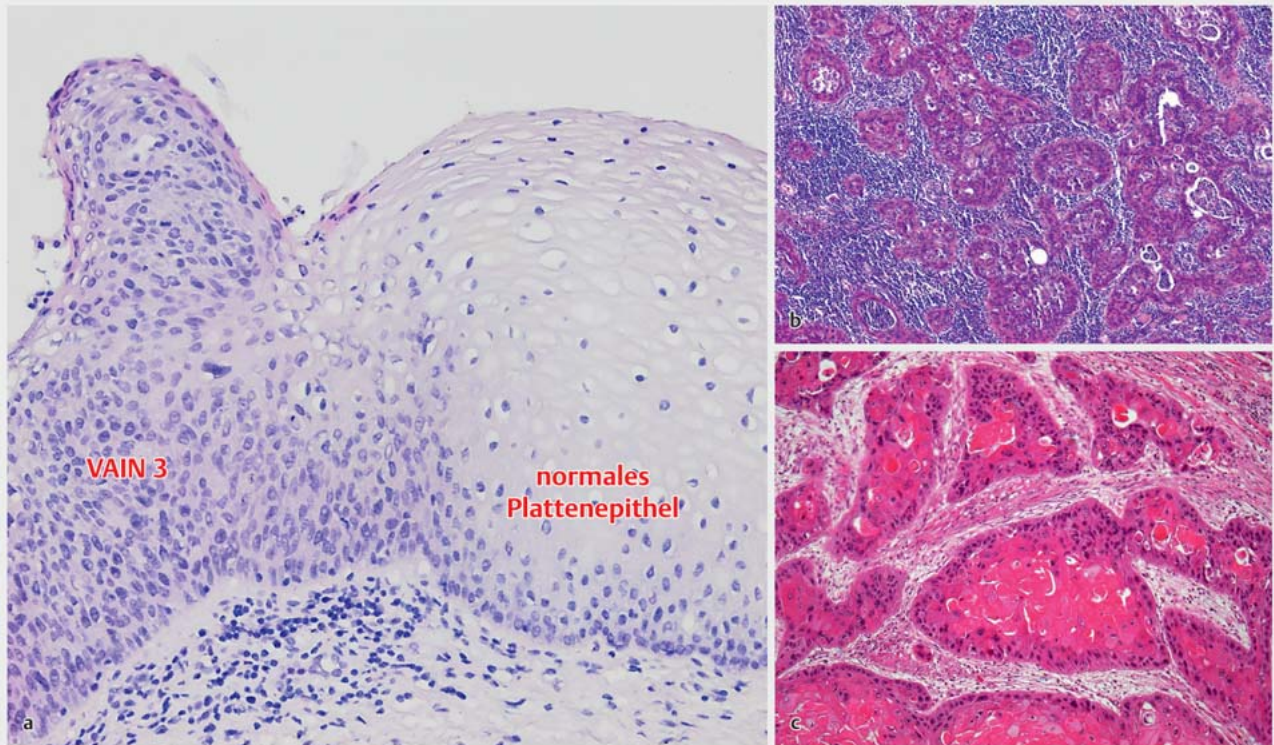
Allgemein ist die Mehrzahl der vaginalen Plattenepithelkarzinome HPV-assoziiert, insbesondere bei nicht keratinisierender Morphologie (► **Abb. 4 b**) und Tumorlokalisation im oberen und mittleren Drittel (sog. Müller-Scheide). Bei distal lokalisierten Plattenepithelkarzinomen handelt es sich um sog. Introituskarzinome, ausgehend vom Urogenitalsinus (sog. Sinus-Scheide; [23, 24]), die bei fehlender HPV-Assoziation oft keratinisierende Plattenepithelkarzinome sind (► **Abb. 4 c**).

Auch beim Vaginalkarzinom wird von der WHO darauf hingewiesen, dass molekulare Untersuchungen (z. B. HPV-Nachweis in situ) für die Diagnostik nicht indiziert sind.

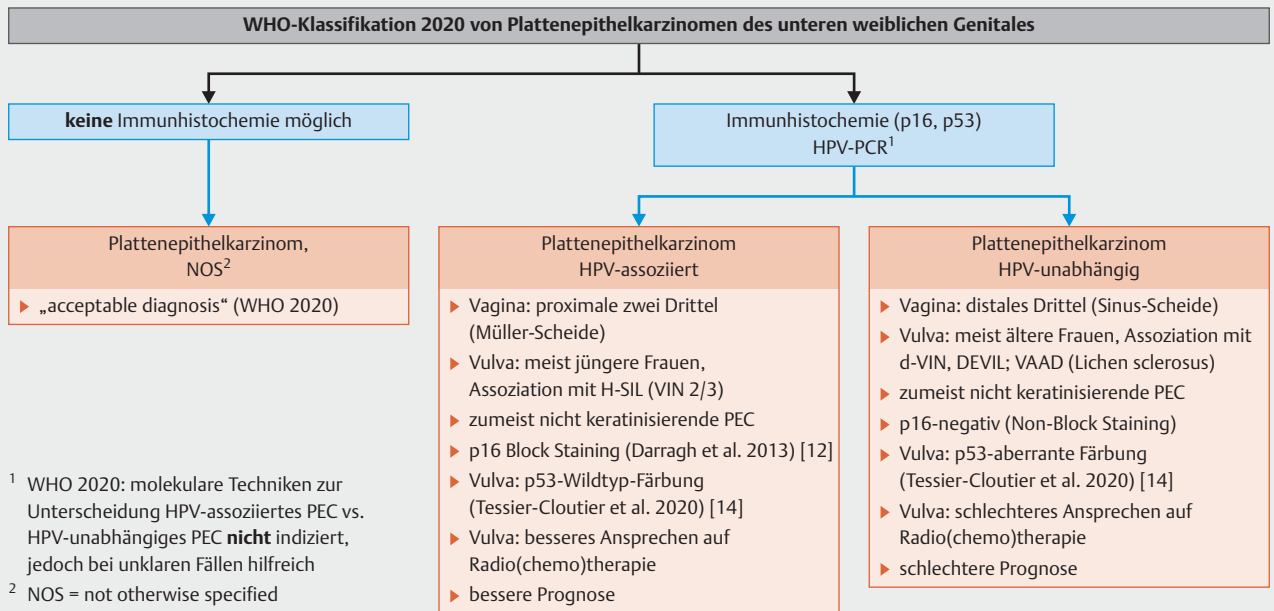
Angaben zum **Grading** sind in der WHO-Klassifikation nicht enthalten. Nach Ansicht der Autoren ersetzt die HPV-Assoziation (i. e. p16 „block-positivity“; [12]) das Grading derzeit (noch) nicht. Sollte ein Grading zur Dokumentation bzw. für das DRG-System relevant sein, kann dieses in Analogie zum bisherigen Vorgehen anhand des Ausmaßes der Keratinisierung erfolgen.

► **Tab. 1** Pathogenetisch basierte klinikopathologische Charakteristika von Plattenepithelkarzinomen der Vulva [2, 4–6, 10, 11, 20, 42].

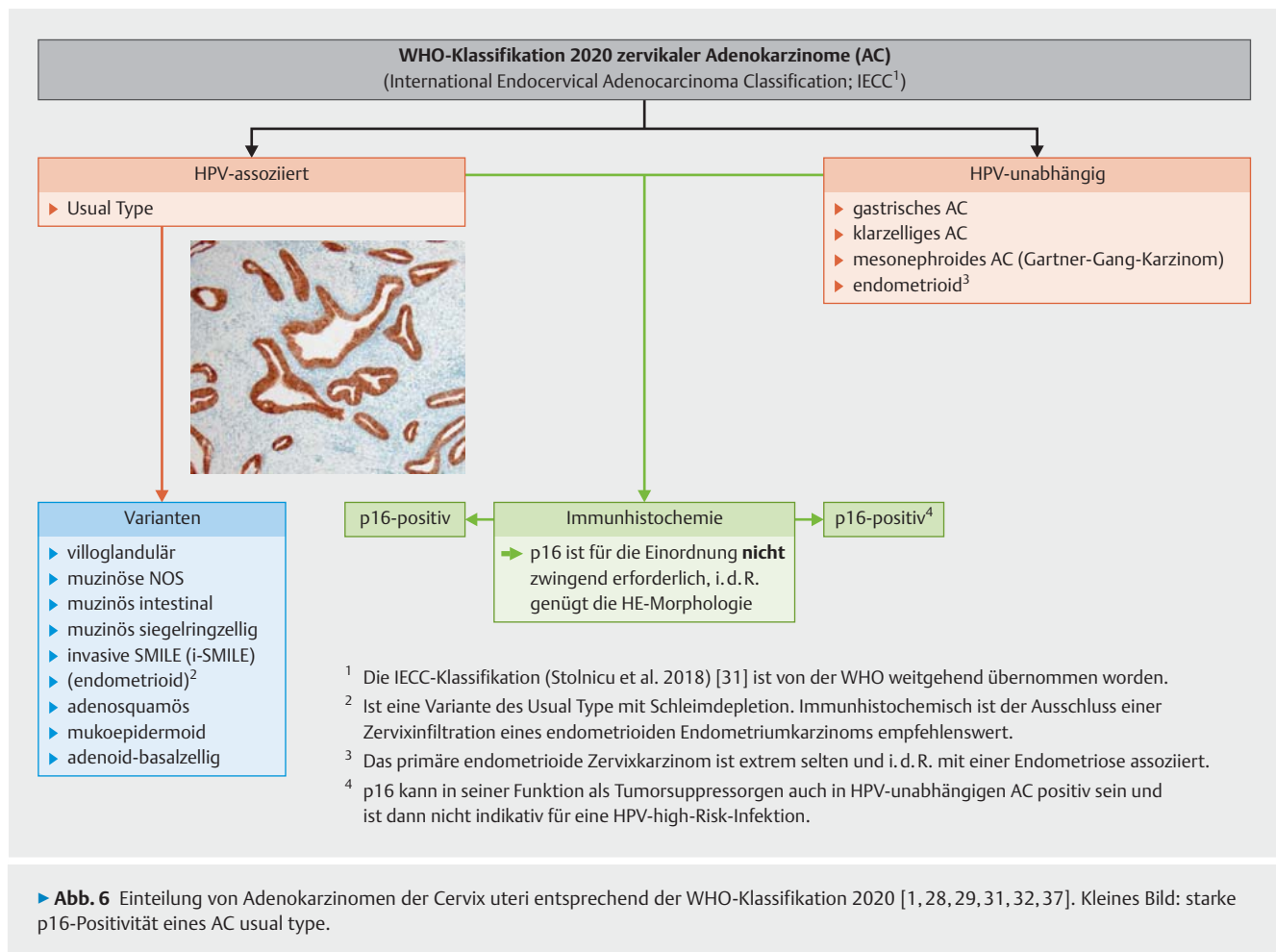
|  | HPV-Assoziation<br>p16 <sup>+</sup> /p53 <sup>-</sup> | HPV-unabhängig<br>p16 <sup>-</sup> /p53 <sup>+</sup> | unklar<br>p16 <sup>-</sup> /p53 <sup>-</sup> |
|--|---|--|--|
| Häufigkeit                                   | 40%   | 50–60%   | 20%  |
| Alter  | 40.–60. Lebensjahr                                    | 50.–70. Lebensjahr                                   | 60.–70. Lebensjahr                           |
| Präkanzerose                                 | VIN 2/3 (H-SIL)                                       | HPV-unabhängige VIN (d-VIN, ? VAAD, ? DEVIL)         | ? (d-VIN-/VAAD-like?)                        |
| Ätiopathogenese                              | HPV High-Risk-Infektion                               | p53-Alteration                                       | ? (NOTCH-1-/HRAS-/PIK3CA-Mutation?)          |
| Biomarker-Expression                         | p16-positiv (block staining)                          | p53-aberrantes Färbemuster                           | p16-negativ/p53 wt                           |
| Histologie (Heller et al. 2020)              | nicht keratinisierend (ca. 66%)                       | keratinisierend (80–90%)                             | keratinisierend/nicht keratinisierend        |
| inguinale Lymphknotenmetastasen              | 30%   | 40%  | 30%  |
| Radio(chemo)sensitivität                     | i. d. R. sensitiv                                     | weniger sensitiv                                     | mglw. weniger sensitiv                       |
| Prognose                                     | besser  | schlechter   | intermediär                                  |
| ▪ Lokalrezidiv (Nooij et al. 2017) [10]      | 5,3%  | 22,6%  | 16,3%  |
| ▪ 2-Jahres-DFS (Woelber et al. 2021) [11]    | 64%   | 47%  | 60%  |
| ▪ 5-Jahres-DSS (Barlow et al. 2020) [5]      | 89%   | 75%  | 83%  |
| ▪ Gesamtüberleben (Woelber et al. 2021) [11] | 82%   | 70%  | 75%  |



► **Abb. 4** Präkanerosen und Karzinom der Vagina. **a** HPV-assoziiertes Präkanerose der Vagina (VAIN 3), **b** keratinisierendes Plattenepithelkarzinom der Vagina mit geringer peritumorale Desmoplasie und fehlender peritumorale Entzündung, **c** nicht keratinisierendes Plattenepithelkarzinom der Vagina mit hochgradiger peritumorale Entzündung.



► **Abb. 5** Klinikopathologische Charakteristika der WHO-Klassifikation 2020 von Plattenepithelkarzinomen des unteren weiblichen Genitales [1, 5, 6, 8, 9, 11 – 14, 17, 18, 20, 24, 27, 44].



## Tumoren der Cervix uteri

Bei den **platteneithelialen zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN)** gibt es keine Änderungen.

Beim **Adenocarcinoma in situ (AIS)** werden verschiedene Varianten HPV-assoziiertes und das nicht HPV-assoziierte **gastrische AIS (g-AIS)** unterschieden. Die **SMILE (Stratified mucin-producing intraepithelial lesion)** als Subtyp der AIS wird nicht mehr als eigenständige Entität aufgeführt.

Epitheliale Präkanzerosen und Karzinome der Cervix uteri sind mehrheitlich HPV-assoziiert [25].

Um eine einheitliche Nomenklatur zu gewährleisten, wird auch hier von der WHO eine Unterteilung der Plattenepithelkarzinome wie beim Vulva- und Vaginalkarzinom vorgenommen (▶ **Abb. 5**).

Für die sehr seltenen HPV-negativen Plattenepithelkarzinome [26, 27] ist keine Präkanzerose bekannt.

Auch bei den **Plattenepithelkarzinomen der Cervix uteri** gelingt eine rein HE-morphologische Unterscheidung beider Formen nicht, daher wird von der WHO die p16-Immunhistochemie empfohlen, aber auch hier die Diagnose Plattenepithelkarzinom-NOS akzeptiert (▶ **Abb. 5**), da keine therapeutischen bzw. prognostischen Unterschiede bestehen. Die WHO-Klassifikation konstatiert zum **Grading**, dass kein etabliertes Gradingssystem existiert. Nach Ansicht der Autoren ersetzt die HPV-Assoziation (i. e. p16 „block-

positivity“; [12]) das Grading derzeit (noch) nicht. Sollte ein Grading zur Dokumentation bzw. für das DRG-System relevant sein, kann dieses in Analogie zum bisherigen Vorgehen anhand des Ausmaßes der Keratinisierung erfolgen.

Auch beim **Adenokarzinom (AC) der Cervix uteri** erfolgt eine Unterteilung anhand der HPV High-Risk-Assoziation. HPV-negative AC zeigen eine signifikant ungünstigere Prognose [28–30].

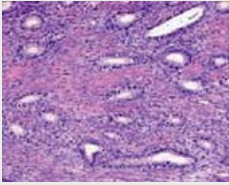
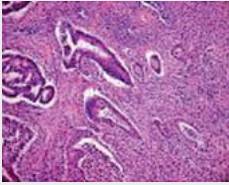
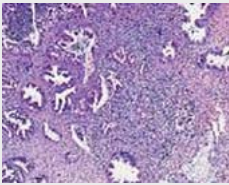
Daher gibt es die bisherige diagnostische Kategorie **AC-NOS** in der neuen WHO-Klassifikation nicht mehr.

Gleiches gilt für das (primäre) **seröse AC der Cervix uteri**, bei denen es sich fast ausschließlich um endometriale oder isthmische Endometriumkarzinome mit zervikaler Beteiligung handelt [29, 31].

Die WHO-Klassifikation hat die auch in der 2021 überarbeiteten Version der S3-Leitlinie Zervixkarzinom [32] aufgeführte „International Endocervical Adenocarcinoma Classification“ (IECC; [28, 29]) übernommen (▶ **Abb. 6**).

Eine HPV-Analyse ist für die Diagnosestellung nicht notwendig [1]. Beim Nachweis einer „block-type“-Reaktivität [1] (▶ **Abb. 6**) ist p16 ein verlässlicher Surrogatmarker für die HPV-Assoziation. In sehr seltenen Fällen kann eine p16-Hypermethylierung zu einer (falsch) negativen Immunhistochemie führen [33], die für die CIN 3 mit rund 5% angegeben wird [4, 34]. Bedeutsam ist auch die Auswahl eines geeigneten p16-Klons für die verlässliche p16-

► **Tab. 2** Häufigkeit und prognostische Relevanz des sog. Silva-Patterns beim HPV-assoziierten Adenokarzinom der Cervix uteri [43].

|   | Häufigkeit | pelvine Lymphknoten-<br>metastasierung | FIGO-Stadium I | FIGO-Stadium II–IV | Rezidivrate |
|---|------------|--|----------------|--------------------|-------------|
| Pattern A<br>  | 20,7%      | 0%                                     | 100%           | 0%                 | 0%          |
| Pattern B<br>  | 25,6%      | 4,4%                                   | 100%           | 0%                 | 1,1%        |
| Pattern C<br> | 53,7%      | 23,8%                                  | 83%            | 17%                | 23,7%       |

Bestimmung [35]. Die p16-Reaktivität ist an alten Paraffinblöcken bzw. unzureichend fixiertem Gewebe unzuverlässig [31,36]. Wichtig ist, dass auch HPV-unabhängige AC (z. B. gastrische) eine p16-Positivität zeigen können [37]. Die Interpretation der p16-Immunhistochemie muss hier im Kontext mit der HE-Morphologie erfolgen.

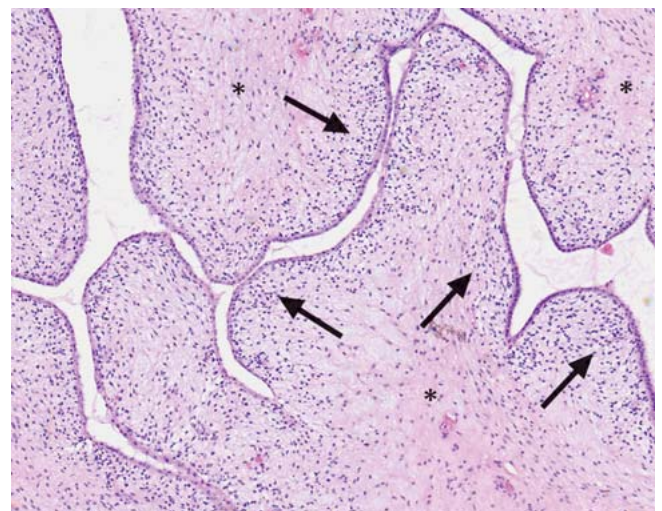
Neu in die WHO-Klassifikation aufgenommen wurde die auf architektonischen Kriterien basierende, prognostisch-relevante Klassifikation (HPV-assoziiertes) AC, das sog. **Silva-Pattern** (► **Tab. 2**).

Diese unterscheidet zwischen prognostisch günstigen, non-destruktiv wachsenden Pattern-A- und den destruktiv wachsenden Pattern-B- und -C-Karzinomen. Die Abgrenzung zwischen Pattern-A-AC und dem AIS kann HE-morphologisch schwierig sein ( $k = 0,23$ ; [38]).

Das **endometrioides AC** der Endozervix stellt fast in allen Fällen eine muzindepletierte Variante des HPV-assoziierten ACs dar. Endometrioides Endometriumkarzinome mit Zervixinfiltration und benigne Läsionen sind immunhistochemisch abzugrenzen.

### Epithelial-mesenchymale Tumoren

Bei den bisher in der WHO-Klassifikation aufgeführten **Adenofibromen** der Cervix uteri handelt es sich de facto um benigne Endometrium- bzw. Zervixpolypen mit ungewöhnlicher Morphologie [39,40] oder aber um Adenosarkome mit „low-grade Morpho-



► **Abb. 7** Adenosarkom des Uterus: blattartiges Wachstum des Tumors mit sehr zellarmem Stroma (\*), das eine diskrete Akzentuierung der Zelldichte unter dem oberflächlichen Epithel zeigt (Pfeile) mit blander Zytologie.

logie des Stromas“ (► **Abb. 7**), bei denen immunhistochemische Untersuchungen differenzialdiagnostisch hilfreich sind [41].

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Lokuhetty D, White VA, Watanabe R. Female genital Tumours. 5th ed. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer (IARC); 2020
- [2] Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology* 2020; 76: 128–138
- [3] Watkins JC. Human Papillomavirus-Independent Squamous Lesions of the Vulva. *Surg Pathol Clin* 2019; 12: 249–261
- [4] Heller DS, Day T, Allbritton JI et al. Diagnostic Criteria for Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *J Low Genit Tract Dis* 2021; 25: 57–70
- [5] Barlow EL, Lambie N, Donoghoe MW et al. The Clinical Relevance of p16 and p53 Status in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Oncol* 2020; 2020: 3739075
- [6] Sand FL, Nielsen DMB, Frederiksen MH et al. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019; 152: 208–217
- [7] Tessier-Cloutier B, Pors J, Thompson E et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome. *Mod Pathol* 2021; 34: 508–518
- [8] Cheng AS, Karnezis AN, Jordan S et al. p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35: 385–393
- [9] Santos M, Landolfi S, Olivella A et al. p16 overexpression identifies HPV-positive vulvar squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1347–1356
- [10] Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 6781–6789
- [11] Woelber L, Prieske K, Eulenburg C et al. p53 and p16 expression profiles in vulvar cancer: a translational analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer study group. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 595.e1–595.e11
- [12] Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32: 76–115
- [13] Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma – histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 147: 102866
- [14] Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol* 2020; 33: 1595–1605
- [15] Yap ML, Allo G, Cuartero J et al. Prognostic Significance of Human Papilloma Virus and p16 Expression in Patients with Vulvar Squamous Cell Carcinoma who Received Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018; 30: 254–261
- [16] Lee LJ, Howitt B, Catalano P et al. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva treated with radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 293–298
- [17] Proctor L, Hoang L, Moore J et al. Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 100–106
- [18] Allo G, Yap ML, Cuartero J et al. HPV-independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma is Associated With Significantly Worse Prognosis Compared With HPV-associated Tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39: 391–399
- [19] Rasmussen CL, Sand FL, Hoffmann Frederiksen M et al. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer* 2018; 142: 1158–1165
- [20] McAlpine JN, Leung SCY, Cheng A et al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: a retrospective cohort study. *Histopathology* 2017; 71: 238–246
- [21] Angelico G, Santoro A, Inzani F et al. Hormonal Environment and HER2 Status in Extra-Mammary Paget's Disease (eMPD): A Systematic Literature Review and Meta-Analysis with Clinical Considerations. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 1040
- [22] Hellman K, Lindquist D, Ranhem C et al. Human papillomavirus, p16 (INK4A), and Ki-67 in relation to clinicopathological variables and survival in primary carcinoma of the vagina. *Br J Cancer* 2014; 110: 1561–1570
- [23] Höckel M, Horn L-C, Illig R et al. Ontogenetic anatomy of the distal vagina: relevance for local tumor spread and implications for cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 313–318
- [24] Horn L-C, Höhn AK, Hampl M et al. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen – Anforderungen an die Pathologie. *Der Pathologe* 2021; 42: 116–124
- [25] de Sanjosé S, Serrano B, Tous S et al., RIS HPV TT, VVAP and Head and Neck study groups. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 2: pky045
- [26] Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128: 927–935
- [27] Casey S, Harley I, Jamison J et al. A rare case of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34: 208–212
- [28] Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome. *J Clin Pathol* 2019; 72: 347–353
- [29] Stolnicu S, Hoang L, Chiu D et al. Clinical Outcomes of HPV-associated and Unassociated Endocervical Adenocarcinomas Categorized by the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). *Am J Surg Pathol* 2019; 43: 466–474
- [30] Nicolás I, Saco A, Barnadas E et al. Prognostic implications of genotyping and p16 immunostaining in HPV-positive tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2020; 33: 128–137
- [31] Stolnicu S, Barsan I, Hoang L et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 214–226
- [32] AWMF. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, 2021. Im Internet (Stand: 26.01.2021): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-033OL.html>
- [33] Nuovo GJ, Plaia TW, Belinsky SA et al. In situ detection of the hypermethylation-induced inactivation of the p16 gene as an early event in oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 12754–12759
- [34] Shain AF, Kwok S, Folkins AK et al. Utility of p16 Immunohistochemistry in Evaluating Negative Cervical Biopsies Following High-risk Pap Test Results. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 69–75
- [35] Shain AF, Wilbur DC, Stoler MH et al. Test Characteristics of Specific p16 Clones in the Detection of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL). *Int J Gynecol Pathol* 2018; 37: 82–87



- [36] Nuovo AJ, Garofalo M, Mikhail A et al. The effect of aging of formalin-fixed paraffin-embedded tissues on the in situ hybridization and immunohistochemistry signals in cervical lesions. *Diagn Mol Pathol* 2013; 22: 164–173
- [37] Carleton C, Hoang L, Sah S et al. A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 636–644
- [38] Parra-Herran C, Taljaard M, Djordjevic B et al. Pattern-based classification of invasive endocervical adenocarcinoma, depth of invasion measurement and distinction from adenocarcinoma in situ: interobserver variation among gynecologic pathologists. *Mod Pathol* 2016; 29: 879–892
- [39] Ip PP. Benign endometrial proliferations mimicking malignancies: a review of problematic entities in small biopsy specimens. *Virchows Arch* 2018; 472: 907–917
- [40] Howitt BE, Quade BJ, Nucci MR. Uterine polyps with features overlapping with those of Müllerian adenosarcoma: a clinicopathologic analysis of 29 cases emphasizing their likely benign nature. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 116–126
- [41] McCluggage WG. A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus. *Mod Pathol* 2016; 29 (Suppl. 1): S78–S91
- [42] Knopp S, Bjørge T, Nesland JM et al. p16INK4a and p21Waf1/Cip1 expression correlates with clinical outcome in vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 37–45
- [43] Roma AA, Mistretta T-A, Diaz De Vivar A et al. New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 36–42
- [44] Höckel M, Trott S, Dornhöfer N et al. Vulvar field resection based on ontogenetic cancer field theory for surgical treatment of vulvar carcinoma: a single-centre, single-group, prospective trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 537–548