

Vulvær intraepitelial neoplasi

Signe Østergård¹, Christina Steen Vorbeck² & Mette Meinert³



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling,
Regionshospitalet
Randers

2) Onkologisk Afdeling,
Rigshospitalet

3) Kvindesygdomme og
Fødsler, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V12170931

Vulvær intraepitelial neoplasi (VIN) er en voksende udfordring, især hos kvinder i 40'erne. Til trods for at spontan regression ofte ses, skal VIN anses for en præmalign tilstand [1]. VIN viser sig oftest i form af svie, brænden og kløe, men kan også være asymptomatisk. Risikofaktorer som tidligere tilfælde af vulvaneoplasi, kønsvorter og immunsuppression skal klarlægges. Rygning er stærkt associeret til vulvær *high-grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL), hvorfor rygestop skal anbefales [2, 3]. Lichen sclerosus er også associeret med vulvaneoplasi, men velbehandlet nedsættes risikoen for neoplasiudvikling formentlig [4]. Der findes en stærk sammenhæng mellem VIN og cervixneoplasi, hvorfor der ved fund af VIN bør tages cervixsmear [5]. Anamnesen er således vigtig.

Ved inspektion og palpation af vulva skal ujævne og hårde områder, farvændringer og ulcerationer noteres. De fleste områder med VIN er multifokale og findes i den ikkehårbærende del af vulva. Neoplastiske områder er ofte hævede, vortelignende og hvide, men kan også være røde, pink, grå eller brune. Multiple kondylomer kan være svære at differentiere fra VIN [6] (**Figur 1, Tabel 1**). Enhver vulvaforandring, som ikke er sikkert benign og/eller ikke responderer på behandling, kræver biopsi.

I september 2017 blev en ny national guideline om behandling, opfølgning og forebyggelse af VIN godkendt på det gynækologiske årsmøde afholdt af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Studierne i guidelinen har været få, da VIN er en sjælden tilstand.

HISTOLOGI OG NY TERMOLOGI

I 2015 besluttede det internationale vulvaselskab at ændre terminologien for VIN for at ensrette nomenklaturen i overensstemmelse med WHO's klassifikation (**Tabel 2**).

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Vulvær neoplasi skal anses for en præmalign tilstand.
- ▶ Ny histologisk inddeling af vulvær neoplasi fra januar 2018: vulvær *high-grade squamous intraepithelial lesion* og differentieret vulvær intraepitelial neoplasi.
- ▶ Vi anbefaler medicinsk behandling med imiquimod som førstevalg. Dog er der stor recidivrater ved både medicinsk og kirurgisk behandling.

FIGUR 1

Vulvaneoplasi.



Risikoen for udviklingen af vulvakarcinom er forskellig for vulvær HSIL og differentieret VIN (dVIN), hvorfor den histologiske inddeling er vigtig. Incidensen af vulvacancer har været relativt stabil over de seneste 30 år, dog er incidensen af VIN øget [7].

HSIL i vulva er relateret til humant papillomvirus (HPV), afficerer yngre kvinder og er en multifokal sygdom. I et hollandsk studie fandt man, at otte ud af 88 (9%) patienter med ubehandlet vulvær HSIL udviklede vulvakarcinom inden for 1-8 år, mens kun 108 ud af 3.322 (3,3%) patienter, der var behandlet for vulvær HSIL, udviklede vulvakarcinom [6]. dVIN derimod er oftest unifokal og findes hos ældre kvinder med kroniske dermatoser som lichen sclerosus og udvikles uafhængigt af HPV-infektion. dVIN forekommer sjældnere end vulvær HSIL

(5-10% af alle VIN), men giver større risiko for progression til vulvakarcinom [8]. At genkende dVIN er en udfordring for selv erfarne gynæko-dermato-patologer. Immunhistokemi kan hjælpe med diagnosen. Der er fra januar 2018 indført nye diagnosekoder med inddeling efter en ny nomenklatur. Vi anbefaler, at man fremover anvender de nye klinisk relevante koder (**Tabel 3**).

BEHANDLING AF VULVÆR HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION OG DIFFERENTIERET VULVÆR INTRAEPITHELIAL NEOPLASI

Recidivraten er stor, uafhængigt af om man vælger ki-

rurgi eller medicinsk behandling ved vulvaneoplasi (25-51%) [9]. I et stort Cochranestudie fra 2016 har man belyst både medicinsk og kirurgisk behandling af vulvæ HSIL [9]. Man fandt, at medicinsk behandling med imiquimod var mere effektiv end placebo ved både komplet og delvis recidiv efter 4-6 måneder. Efter 16 ugers behandling med imiquimod var 50% af patienterne sygdomsfri. Patienterne tålte generelt medicinsk behandling godt, og vi anbefaler medicinsk behandling med imiquimod som førstevalg for at undgå mutilerende indgreb. Dette er især gældende hos storrygere og immunsupprimerede kvinder (Tabel 4).

Ved kirurgisk behandling er excision, laserevaporation og diatermi med spraykoagulation ligeværdige. Recidivraten ved kirurgisk behandling var på 51% med en mediantid på 14 måneder. Recidiv forekom hyppigst ved multifokal sygdom og større læsioner [9]. Laserexcision kunne reserveres til patienter, som var unge, havde multifokal sygdom og havde læsioner, som involverede clitoris, urethra og anus [9-11].

Ved kirurgisk behandling kan lokal påføring af anæstesiologisk gel eller salve postoperativt med fordel anvendes. dVIN har et større malignitetspotentiale end vulvæ HSIL, hvorfor kirurgi formodentlig er at foretrække. *Low-grade squamous intraepithelial lesion* i vulva svarer til simpelt kondylom og kræver ingen behandling eller opfølgning [12].

VULVÆR HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION OG DIFFERENTIERET VULVÆR INTRAEPITHELIAL NEOPLASI HOS IMMUNSUPPRIMEREDE KVINDER

Forekomsten af kondylomer, VIN og vulvakarcinom er højere hos immunsupprimerede end hos immunkompetente kvinder. Immunsupprimerede kvinder har op til 20-100 gange forhøjet risiko for bl.a. vulvakarcinom [13-16]. Immunsupprimerede patienter er oftere end immunkompetente smittet med højrisiko-HPV-typer og får hyppigere recidiv [17-20]. De fleste studier med immunsupprimerede er foretaget med hiv-positive patienter. I et amerikansk studie fra 1997 fandt man, at prævalensen af vulvo-vaginale læsioner herunder kondylomer og VIN var syv gange højere hos hiv-positive end hos hiv-negative kvinder [14]. I et amerikansk studie fandt man, at vulvæ HSIL kunne forekomme sammen med kondylomer hos immunsupprimerede patienter og indeholde både *high-risk*- og *low-risk*-HPV-typer. Kondylomer kan på den måde dække for VIN-læsioner hos immunsupprimerede, hvorfor biopsitagning er vigtig [21].

OPFØLGNING

Der foreligger ingen evidens for, at rutinemæssig langtidsopfølgning af patienter efter behandling af HSIL og dVIN fører til tidlige diagnostik af recidiv eller vulva-

TABEL 1

Symptomer og fund ved vulvæ intraepitelial neoplasi.

Ingen
Svie og brændende smerter
Kløe
Farveændringer: hvide, røde, grå eller brune
Hårde områder
Sår og vortelignende områder
Smerter ved samleje

TABEL 2

Ny terminologi fra 2015 sammenlignet med gammel terminologi fra 2004 for vulvæ intraepitelial neoplasi. Vedtaget af International Society for the Study of Vulvovaginal Disease og World Health Organization.

2015	2004
Vulvæ <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>	Kondylom HPV-effekt VIN1
Fladt kondylom HPV-effekt	
Vulvæ <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i> VIN, <i>usual type</i>	<i>Usual-type VIN:</i> a. VIN, <i>warty type</i> b. VIN, <i>basaloid type</i> , VIN, <i>mixed (warty or basaloid)</i> , VIN2/3
Differentieret VIN	Differentieret VIN

HPV = humant papillomvirus; VIN = vulvæ intraepitelial neoplasi.

TABEL 3

Nye diagnosekoder for vulvæ intraepitelial neoplasi.

ICD 10-diagnosekode	Histologisk diagnose
DN900A	Vulvæ <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>
DN902	
DN902A	Vulvæ <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>
DN902B	Vulvæ intraepitelial neoplasi, differentieret VIN

ICD = International Classification of Diseases; VIN = vulvæ intraepitelial neoplasi.

karcinom. Det vides heller ikke, om regelmæssig gynækologisk opfølgning medfører lavere mortalitet og morbiditet hos denne patientgruppe. Vi anbefaler derfor en individualiseret, behovsvurderet opfølgning. Når læsionerne er forsvundet, og patienten er symptomfri, afsluttes behandlingen. Patienten skal oplæres i at holde øje med symptomer og tegn på recidiv og kontakte egen læge (Tabel 1). Dog bør patienter, der ikke selv kan inspicere vulva, eller af andre årsager ikke selv kan



TABEL 4

Behandling af vulvær intraepitelial neoplasia med imiquimod.

Påsmøres før sengetid 3 × ugentligt i 16 uger
Evt. med optrapning
Ved bivirkninger påsmøres 2 × ugentligt
Afvaskes efter 8 t.
Evt. afvaskning efter 2 t. ved bivirkninger
Brevene, som ikke er brugt helt op, kan genanvendes: skal opbevares på køl
Ved influenzasymptomer, rødme og irritation informeres om, at det svinder ved ophør
<i>Opfølgning, forbedrer kompliance</i>
4-ugers telefonisk kontrol
8-ugers klinisk kontrol
16-ugers klinisk kontrol

reagere på recidivsymptomer, følges efter individuel vurdering.

HUMANT PAPILLOMVIRUS-VACCINE

Guidelinegruppen anbefaler, at man diskuterer HPV-vaccine med patienterne. Oplysning om en 35% risikoreduktion bør forelægges patienten [22]. HPV kan påvises i 90% af alle VIN-læsioner [23]. Den quadrivalente vaccine har i to studier vist sig at forebygge HPV-16- og HPV-18-relateret VIN hos næsten 100% af studiedeltagerne [24, 25]. *Jouru et al* har i et retrospektivt studie (n = 17.622) undersøgt betydningen af HPV-vaccination og udvikling af ny HPV-relateret sygdom. Blandt de vaccinerede patienter fandt man en generel risikoreduktion for nyopstået vulvær HSIL og kondylomer på henholdsvis 35% og 64% [22].

KONKLUSION

Vulvaneoplasi er en sjælden tilstand med stigende incidens. Tilstanden er præmalign. I januar 2018 blev der indført en ny histologisk inddeling af vulvaneoplasi i HSIL i vulva og dVIN. Vulvær HSIL er HPV-relateret og ses især hos unge kvinder. dVIN rammer ældre kvinder, ses ved kroniske dermatoser, særligt ikkevelebehandlet lichen sclerosus, og har et højere malignitetspotentiale. Ved symptomer skal der tages biopsi.

Der er en stor recidivrisiko på 25-50%, uanset om der er givet medicinsk eller kirurgisk behandling. Vi anbefaler som førstevalg medicinsk behandling med imiquimod for at undgå mutilerende indgreb. Immunsupprimerede patienter med VIN skal have særlig opmærksomhed. HPV-vaccine kan tilbydes patienter med vulvær HSIL. Vi anbefaler individualiseret opfølgning og gerne oplæring i egenomsorg og -kontrol, når sygdommen er velbehandlet.

SUMMARY

Signe Østergård, Christina Steen Vorbeck & Mette Meinert:

Vulvar intraepithelial neoplasia

Ugeskr Læger 2018;180:V12170931

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is a rare but premalignant condition. VIN has two aetiological pathways: a human papillomavirus (HPV)-dependent pathway, which is a vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), and an HPV-independent pathway, called differentiated VIN (d-VIN), associated with lichen sclerosus. d-VIN is more aggressive than vulvar HSIL. In case of symptoms, a biopsy should be performed. The recurrence risk is high: 25-50% regardless of treatment type. We recommend treatment with imiquimod as first choice to avoid mutilating surgery. Particular attention must be paid to immunosuppressed patients with VIN. HPV-vaccine can be discussed with patients with vulvar HSIL.

KORRESPONDANCE: Signe Østergård.

E-mail: signeostergaard@hotmail.com

ANTAGET: 7. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- van der Avoort IAM, Shirango H, Hoevenaars BM et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:22-9.
- Thuis YN, Campion M, Fox H et al. Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:223-7.
- Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2012;127:312-5.
- Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosus: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015;151:1061-7.
- Petry KU, Köchel H, Bode U et al. Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol* 1996;60:30-4.
- van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51.
- Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1319-26.
- Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:16-30.
- Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011837.
- Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2018;148:126-31.
- Frega A, Sesti F, Sopracordevole F et al. Imiquimod 5% cream versus cold knife excision for treatment of VIN 2/3: a five-year follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:936-40.
- ACOG Committee Opinion No. 509: Management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2011;118:1192-4.
- Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host. Part II. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:883.
- Chiasson M, Ellerbrock T, Bush T et al. Increased prevalence of vulvo-vaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1997;89:690-4.
- Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. *Cancer* 1986;58:611-6.
- Adami J, Gäbel H, Lindelöf B et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
- Bryan JT, Stoler MH, Tyring SK et al. High-grade dysplasia in genital

- warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1998;54:69-73.
18. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT et al. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3316-22.
 19. Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:131-7.
 20. Korn AP, Abercrombie PD, Foster A. Vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus-1. *Gynecol Oncol* 1996;61:384-6.
 21. Maniar KP, Ronnett BM, Vang R et al. Coexisting high-grade vulvar intraepithelial neoplasia independent lesions due to different HPV types occurring in immunocompromised patients. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:53-60.
 22. Joura EA, Garland SM, Paavonen J et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.
 23. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68:131-56.
 24. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-39.
 25. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2:868-78.