

9 Vulvar intraepitelial neoplasi (VIN)

9.1 Bakgrunn

Klassifisering av vulvar intraepitelial neoplasi (VIN) er endret i tråd med ny kunnskap. WHO-klassifiseringen er oppdatert i 2020 erstatter International Society of the Study of Vulvar Diseases (ISSVD)-klassifiseringen.

I henhold til WHO 2020 klassifiseringen skal VIN inndeles i HPV-assosiert VIN (lavgradig og høygradig VIN) og ikke HPV-assosiert VIN (dVIN), sistnevnte også høygradig og med stort malignitetspotensiale (109).

9.2 Definisjon

Vulva intraepiteliale forandringer i plateepitel med ukjent malignitetspotensiale.

ICD-10

D07. Carcinoma in situ i ytre kvinnelige kjønnsorgan

1

ISSVD (2003)	ISSVD (2004)	WHO 2020
VIN 1	Flatt kondylom	Lavgradig VIN – HPV-assosiert
VIN 2	Usual VIN	Høygradig VIN – HPV-assosiert
VIN 3	Usual VIN	Høygradig VIN – HPV-assosiert
Differensiert VIN (simplex VIN)	Differensiert VIN	dVIN – ikke HPV-assosiert VIN

Ifølge WHO (109) svarer lavgradig VIN til aktiv infeksjon med både lavrisiko og høyrisiko HPV-virus, og vil ikke bli omtalt videre her.

HPV-assosiert VIN og ikke HPV-assosiert VIN er grunnleggende forskjellige m.h.t.:

- Epidemiologi
- Etiologi
- Klinikk
- Patologi
- Molekylære analyser

- Onkologisk potensiale

9.3 Forekomst

HPV-assosiert VIN: Økende, spesielt hos yngre kvinner.

75 % er kvinner under 50 år (Up to date)

dVIN: ukjent, sannsynlig 5–10 % av VIN, sjeldent forekommende (664).

Høyest forekomst hos kvinner > 70 år

Forekomst av VIN (både HPV-assosiert VIN, men spesielt dVIN) i Norge er antatt underdiagnostisert og underrapportert til Kreftregisteret.

9.4 Prognose

Studier har ikke differensiert mellom HPV assosiert høygradig VIN og differensiert VIN.

Majoriteten av VIN er HPV assosiert høygradig VIN (ca. 2/3) (665).

HPV assosiert høygradig VIN har en klart bedre prognose enn differensiert VIN (665).

Naturlig forløp kan variere (HPV assosiert høygradig VIN): persistens, progresjon eller regresjon (666). Progresjon av HPV assosiert høygradig VIN til cancer 9–18 % (666)

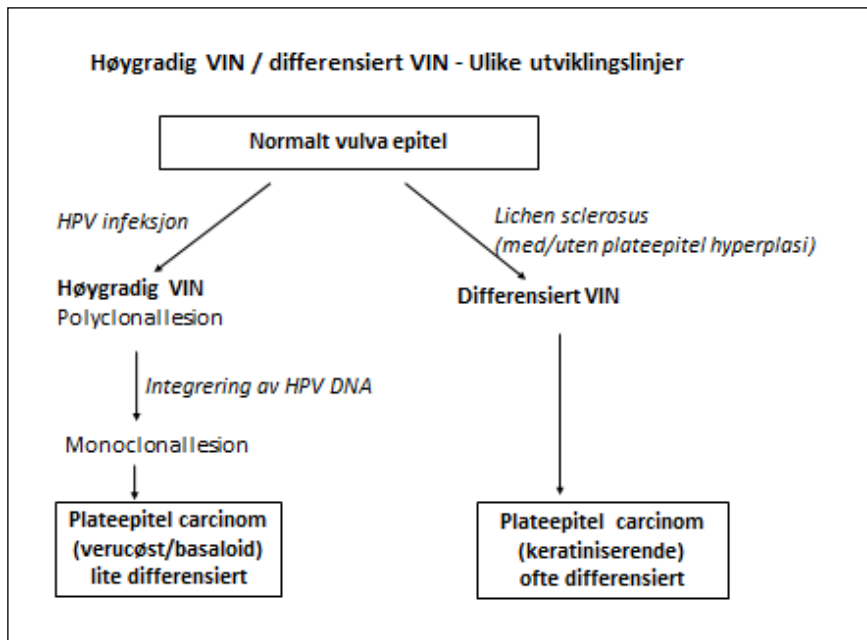
80 % av cancertilfelle utgjøres av dVIN.

Cancer etter VIN behandling: 4–8 % (667)

9.5 Etiologi

HPV assosiert høygradig VIN er hyppigst relatert til HPV 16 (i mer enn 70 % WHO), 18 og 31

dVIN er ikke HPV-relatert, usikker etiologi, ofte på basis av lichen sclerosus (668).



9.6 Risikofaktorer

Høygradig VIN: HPV (627)
Røyk (669)
Immunsuppresjon (667)

Differensiert VIN: Lichen sclerosus (risk for cancer 2–5 %) ref GFD og lichen planus

9.7 Histologi

Viktig å skille HPV assosiert høygradig VIN og dVIN grunnet ulikt malignt potensiale (668;670).

HPV assosiert høygradig VIN og dVIN har ulik morfologi.

HPV assosiert høygradig VIN:

3 subtyper (basaloid, verucøs, mixed) > 90 %.

Karakterisert ved:

- Modningsforstyrrelse i plateepitel
- Cellulær atypi: hyperkromasi, pleomorfe nuclei, atypiske mitoser

P53 er negativ. Immunhistokjemisk farging med p 16 er diffust uttrykt, og Ki-67 er uttrykt oppover i epitelet.

dVIN:

Karakterisert ved:

- Basal celleatypi
- Differensiering
- Ofte hyperkeratose

Immunhistokjemisk farging med p 53 kan være nyttig, er positiv i basale lag. P16 er negativ. Proliferasjonsmarkør Ki-67 er sterkt uttrykt basalt og parabasalt, men ikke oppover i epitelet.

Diagnosen dVIN kan være vanskelig å stille, ettersom forandringene er mer subtile. Oppstår ofte på basis av lichen sclerosus, og kan sees i kanten av vulva cancer 5 %.

9.8 Diagnostikk

9.8.1 Symptomer

- Kløe
- brenning, sårhet, dyspareuni, dysuri
- Mange asymptomatiske

Pasienter med HPV assosiert høygradig VIN har ofte CIN/kondylomer i sykehistorien. 60 % med VIN/VAIN har eller har hatt CIN forandringer (671)

Pasienter med dVIN har ofte en lang historie med kløe og/eller brennende følelse i vulva.

dVIN forekommer som oftest hos eldre med lichen sclerosus (670).

9.8.2 Kliniske funn

Ved inspeksjon og palpasjon av vulva og lysker:

- fargeforandringer, leukoplakier, pigmenterte lesjoner
- hudfortykkelse, tumor
- sårdannelse, sår som ikke gror

HPV assosiert høygradig VIN finnes ofte flere steder (multifokale lesjoner og multisentrisk) i vulva, vagina, cervix, perineum og anus (VIN, VAIN, CIN, AIN).

dVIN er ofte unifokale og unisentrisk lesjoner.

9.8.3 Undersøkelser

- Vulvaundersøkelse med kolposkopi (vulva, perineum, perianalt, vagina, cervix)

- eksplorasjon
- Bildedokumentasjon og/eller tegning
- Eddiksyre 2–5 % må appliseres minimum 5 minutter før undersøkelse (672).
- Biopsi (Stansebiopsi er egnet i vulva, biopsitang vaginalt, ta flere for å kartlegge omfanget).

Lav terskel for undersøkelse i narkose for optimale forhold.

Tas for å bekrefte mistanke om VIN, for å skille mellom HPV assosiert høygradig VIN og dVIN og for å utelukke cancer.

Tas både av lesjoner som blir avfarget og ikke, likeledes røde eller pigmenterte lesjoner (Obs! mikropapillae som avfarges er normalt). Mistenk invasiv vekst når du ser:

- Ulcerasjon
- Tumor
- Infiltrasjon
- Leukoplaki
- Vevsfortykkelse

9.8.4 VaIN

Det er en svært sjelden tilstand. VaIN ses ofte sammen med annen dysplasi i nedre genitalia, fordi HPV-assosierte lesjoner ofte er multifokale og multisentriske.

50–90 % av pasientene med VaIN har hatt eller har dysplasi i cervix eller vagina (673).

9.8.4.1 Definisjon/histologi

VaIN er definert som vaginal intraepitelial neoplasi. Tilstedeværelse av atypiske plateepitelceller i vaginalt sylinderepitel uten invasjon.

VaIN 1 og 2 involverer nedre 1/3 og 2/3 av epitelet.

VaIN involverer mer enn 2/3 av epitelet.

9.8.4.2 Insidens

Insidensen av VaIN er estimert til 0,2-0,3 tilfeller pr. 100 000 kvinner (USA).

Hos kvinner som er hysterektomert for CIN er insidensen for senere utvikling av VaIN 2+ på 7,4 %.

9.8.4.3 Risikofaktorer

HPV er den vanligste årsaken til VaIN.

HPV 16 og HPV 18 er dominerende.

HPV-vaksine er derfor forebyggende for utvikling av VaIN.

Andre predisponerende faktorer:

- Immunsuppresjon
- Røyking

Risikoen for at VaIN skal utvikle seg til kreft er ikke helt klarlagt, men enkelte studier viser en risiko mellom 2–8 %.

9.8.4.4 Symptomer/Undersøkelse

VaIN er vanligvis asymptomatisk. VaIN oppdages oftest ved en kolposkopisk undersøkelse pga en unormal cytologi.

Majoriteten av VaIN-lesjoner er lokalisert i øvre 1/3 av vagina, og multiple lesjoner ses hos over 50 % av pasientene. Undersøkelsen innebærer derfor en grundig kolposkopisk undersøkelse etter applisering av hele vagina med 5 % ediksyre. Multiple biopsier kan bli nødvendig og undersøkelse i narkose kan være indisert.

Hos postmenopausale kvinner anbefales lokale østrogenpreparater i et par uker før undersøkelsen.

9.8.4.5 Behandling

Målet med behandlingen er å forebygge progresjon med minimalt behandlingssekvele. Behandling av VaIN er en spesialistoppgave og pasienter bør henvises til regionalt senter med kompetanse på aktuell behandling.

Lavgradige lesjoner/VaIN 1 (LSIL) trenger ingen behandling. Disse lesjonene er ofte et resultat av infeksjon med ikke-onkogene subtyper av HPV eller atrofi som vil kunne gå i spontan regress. Det anbefales kontroller.

Biosiverifiserte høygradige lesjoner/VaIN 2 og 3 (HSIL) skal behandles enten med eksisjon eller ablasjon.

Eksisjon innebærer vid lokal eksisjon, partiell vaginektomi eller total vaginektomi.

Ablasjon kan gjøres med CO₂-laser

Medisinsk behandling: Imiquimod, Fluorouracil.

Det kan ofte være nødvendig med flere runder med behandling.

9.8.4.6 Kontroll

Pasienter skal følges med kontroller etter behandling. Recidivfrekvensen av VaIN 3 er på 31 % og recidiv frekvensen VaIN 2 er 57 %.

9.9 Differensialdiagnoser

- Kondylomer
- Lichen sclerosus. Viktig å behandle for å redusere risiko for utvikling av dVIN.
- Lichen planus
- Eksematøse hudsykdommer
- Benigne sår/fissurer/rhagader
- Candida vulvovaginit
- Psoriasis
- Herpes genitalis
- Paget' sykdom – en premalign tilstand som utgår fra sylinderepitel (ikke plateepitel)
- Malignt melanom
- Adenokarsinom
- Basalcellekarsinom
- Sarkom
- Metastaser

9.10 Forebygging

Profylaktisk HPV-vaksinering er vist å redusere forekomsten av HPV relaterte ongenitale lesjoner (674-676). Det gis ikke refusjon på vaksinen.

9.11 Behandling

Mål:

- lindre symptomer
- hindre progresjon til cancer
- bevare anatomi og funksjon

Betyr: individuell behandling (611).

OBS! Unngå overbehandling, spesielt av HPV assosiert høygradig VIN hos yngre kvinner.

- Medikamentell (gjelder HPV assosiert høygradig VIN):
Immunstimulerende lokalbehandling: Imiquimod (666;677;678). Erfaringsmessig kan det være lurt å starte med forsiktig behandling/dosering:

Påsmøres lesjonene om kvelden én gang i uken i 2 uker, deretter 2 ganger i uken, så 3 ganger i uken. Totalt 16 uker behandling. Anbefal gjerne lokalbedøvende krem/gel i forkant.

- Kirurgisk (HPV assosiert høygradig VIN og dVIN):
Ofte vanskelig å definere utbredelsen og oppnå frie render.
 - Lokal eksisjon/skinning (677)
 - Vulvareseksjon/vulvektomi ev m lappeplastikk, bør sentraliseres til gyn onkologisk senter
 - Laservaporisering ved HPV assosiert høygradig VIN
 - I behåret område og ved fortykkede lesjoner anbefales kirurgisk eksisjon
 - Hos unge kvinner med HPV assosiert høygradig VIN anbefales medikamentell behandling el laservaporisering der dette er mulig
- Ved dVIN anbefales kirurgi. Etterfølgende behandling for lichen sklerosus.

9.12 Komplikasjoner

Smerter og psykoseksuell dysfunksjon. Vurdere henvisning til seksologisk rådgiver.

9.13 Palliativ behandling – Nasjonalt handlingsprogram

Helsedirektoratet har utgitt [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#) (103) med anbefalinger om palliativ behandling for kreftpasienter.

9.14 Oppfølging og kontroller

Individuell.

Bør være ulik for HPV assosiert høygradig VIN versus dVIN.

Fortrinnsvis hos gynekolog 6+ 12 mndr etter behandling, deretter årlig neste 4 år.

Selvhenvendelse ved symptomer.

- Vulvaundersøkelse med kolposkopi (vulva, perineum, perianalt, vagina, cervix)
- eksplorasjon
- Bildedokumentasjon og/eller tegning
- Cytologi er ikke indisert
- Biopsi: Ved residivmistanke tas målrettede biopsier. «Blinde» biopsier anbefales ikke.