

Titel

Vulva intraepithelial dysplasi. Vulva HSIL og dVIN

Forfattere:

Aggerholm, Skjærbæk Birgitte, reservelæge , Viborg Sygehus
 Kronschnabl, Manuela, Afdelingslæge, Hvidovre Hospital
 Mathiesen, Ole, overlæge, Aarhus Universitetshospital
 Meinert, Mette, overlæge; Aarhus Universitetshospital (tovholder)
 Nielsen, Karsten, overlæge, Patologisk institut, Aarhus Universitetshospital
 Steiner, Pernille Husted, overlæge, Sygehus Lillebælt, Kolding
 Vorbeck, Christina Ph.d.-stud. Læge, Rigshospitalet
 Østergård, Signe, reservelæge, Randers Regionshospital

Korrespondance:

Mette Meinert: mette.meinert@rm.dk

Status

Første udkast: august 2017
 Diskuteret af Hindsgavl/ dato: sept. 2017
 Korrigeret udkast dato: 07.11.2017
 Endelig guideline dato:
 Guideline skal revideres seneste dato:2022

Externt review:

Guideline gennemgået af professor Jan Blaakær (OUH) og overlæge Ligita P. Frøding (RH) forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet sept. 2017

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 2
Terminologi for vulva dysplasi - dVIN og HSIL	side 3
PICO1 - Behandling	side 7
PICO2 -Vulvadysplasi og opfølgning	side 9
PICO3 – VIN (vulva HSIL og dVIN) hos immunsupprimerede kvinder	side 12
PICO4 - HPV-vaccine til patienter med vulvadysplasi	side 14
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side
Appendiks 2: Fx patientinformation om Aldara og celleforandringer i vulva	side 17

Resume af kliniske rekommandationer

LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) svarer til tidligere terminologi: fladt kondylom, HPV-effekt, let dysplasi eller VIN1 (vulvar intraepithelial neoplasia)	
HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) svarer til tidligere terminologi: VIN2, VIN3 eller VIN, usual type, HPV-related VIN eller Mb. Bowen	
Differentieret VIN (dVIN) svarer til VIN, diffentieret type, HPV-unrelated	

Resume af kliniske rekommandationer:

Ved biopsitagning og ved fund af vulvadysplasi skal der foretages en histologisk opdeling i vulva HSIL og dVIN	B
Det er god klinisk praksis at vulva HSIL behandles med imiquimod x 3 ugentligt i 16 uger (evt med tilvænningsperiode)	B
Vulva HSIL kan behandles med kirurgisk excision el. laserexcision	B
dVIN kan behandles med kirurgisk excision	B
Patienter behandlet for vulva HSIL og dVIN bør oplæres i symptomer på recidiv (kløe, smerter, dyspareuni) og i at inspicere vulva for synlige forandringer.	C
Patienter med god sygdomsindsigt og sygdomskontrol kan, efter individuel vurdering og oplæring i ovenstående (evt patientskole), afsluttes til patientstyret opfølgning.	C
Patienter der ikke selv kan inspicere vulva eller reagere på symptomer bør, efter individuelt skøn, følges hos gynækolog	C
Patienter med HSIL el dVIN bør opfordres til rygestop	C
Hos immunsupprimerede herunder HIV-positive og organtransplanterede kvinder skal der være særlig opmærksomhed på inspektion af vulva og det perianale område.	C
Immunsupprimerede herunder HIV-positive og organtransplanterede kvinder efter behandling af vulva HSIL og dVIN følges tæt for at undgå tidlig tilbagefald eller progression til vulva carcinom.	C
Det er god klinisk praksis at diskutere HPV vaccine til patienter med HSIL i vulva	B

Forkortelser:

VIN: Vulval intraepithelial neoplasi

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion. Let dysplasi

HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion. Svær dysplasia

dVIN: differentieret VIN

uVIN: usual type VIN

VSCC: Vulvar squamous cell carcinoma

HPV: Human Papilloma Virus

CIN: Cervical intraepithelial neoplasi

Indledning:

Baggrund:

Vulval intraepithelial neoplasi (VIN) er en voksende udfordring, især hos kvinder i 40'erne (1). Selvom der forekommer spontan regression, skal VIN anses for en præmalign tilstand. Dette viser en case serie på 405 kvinder i New Zealand med VIN. 16% (N=65) modtog ingen behandling og 10 af disse patienter progredierede til invasiv cancer (1). Der er ingen muligheder for screening for at forebygge vulvacarcinom.

I 2015 besluttede det internationale vulvaselskab (ISSVD) at ændre terminologien for vulvadysplasi. Primært for at ensarte nomenklaturen indenfor HPV-associeret intraepitheliale

læsioner i anogenital området i overensstemmelse med WHO's klassifikation. Dvs. at tidligere usual type VIN nu klassificeres som vulva HSIL og differentieret VIN beholder denne betegnelse. Desuden tyder det på, at vulva HSIL og differentiated VIN skal behandles forskelligt og at prognosen også er forskellig for de 2 undertyper af VIN (1).

Definitioner (2):

2015 Terminologi ISSVD	2004 Terminologi ISSVD
Low-grade squamous intraepithelial lesion in vulva (vulva LSIL, fladt kondylom, eller HPV effekt)	Kondylom, HPV effekt, VIN1 (3)
High-grade squamous intraepithelial lesion in vulva (vulva HSIL, VIN usual type)	Usual-type VIN (subdivided): a. VIN, warty type b. VIN, basaloid type, VIN, mixed (warty or basaloid) type, VIN2, VIN3
Differentieret VIN	Differentieret VIN

1. Van der Avoort IAM, Shirango H, Hoevenaars BM, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multi-factorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 22–9.

2. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807–10.

3. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):264–8.

Afgrænsning af emnet:

Guidelinen omhandler klassifikation, behandling og opfølgning af vulvadysplasi. Guidelinien omfatter ikke extramammary Paget's disease eller vulva melanom *in situ*. En større gennemgang af udredningen af vulvadysplasi er ikke omfattet i guidelinen.

Vi har valgt ikke at se på laserbehandling og diatermi men fokuseret på medicinsk behandling og kirurgi.

Litteratur søgningsmetode for hele guidelinen:

Litteratursøgning afsluttet dato: 1.maj 2017

Databaser der er søgt i: EM-base, Pub Med.

Sprogområde: engelsk, svensk.

Evidensgradering:

Oxford

Indledning

Vulva dysplasi viser sig oftest i form af svie, brænden og kløe men kan også være uden symptomer. Den gynækologiske undersøgelse skal inkludere inspektion og palpation af vulva for læsioner, farveændringer, udfyldninger og ulcerationer. Lysken skal desuden palperes for udfyldninger. De fleste VIN læsioner er multifokale og findes i den ikke hårbærende del af vulva. De dysplastiske 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.(1) Enhver læsion i vulva som ikke sikkert er benign og /eller ikke responderer på behandling kræver en biopsi. Er vulva med multiple områder med abnormiteter kræver dette flere biopsier (fx 3mm stansebiopsi). Patienter med vulvadysplasi skal henvises til gynækologiske afdelinger eller gynækologiske speciallæger, som er bekendte med at udrede og behandle vulvadysplasi.

Sygdomshistorikken er væsentlig. Tidligere tilfælde af vulvadysplasi, kønsvorter, cervixdysplasi, lichen sclerosus og immunsuppression skal klarlægges. Rygning er stærkt associeret til vulva HSIL og rygestop skal anbefales . (2) I et nyt studie ang compliance ved behandling af lichen sclerosus er det vist at i en gruppe på 357 af compliant pt (70,4%) udviklende ingen pt vulvacarcinom eller VIN mens der i gruppen på 150 (29,6%) af ikke/ delvis compliant var 7 (4,7%) som fik vulvacarcinom eller VIN. (3)

1. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97:645.
2. Holschneider, C. H. Vulvar intraepithelial neoplasia, Uptodate; 2017
3. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol.* 2015 Oct;151(10):1061-7.

Terminologi for vulva dysplasi - HSIL og dVIN

Karsten Nielsen og Mette Meinert

Der er kommet en ny international anerkendt nomenklatur på området i 2015 og nomenklaturen er ensartet i henhold til WHO's klassifikation og the lower Anogenital Tract Squamous Terminology (LAST Project) .

Problemstilling:

Hos patienter med (high grade intraepithelial neoplasia) vulva HSIL og dVIN har den histologiske underinddeling betydning for prognosen udvikling af planocellulært vulvacarcinom?

Evidens:

Mens incidensen af vulvacancer har været relativ stabil over de sidste 30 år er incidensen af VIN

øget. En øgning i incidensen af VIN kan skyldes at der tages flere biopsier eller at HPV infektioner er i stigning. Som ovenfor nævnt kan ubehandlet VIN udvikle sig til carcinom. (1)

HSIL i vulva er HPV-relateret, afficerer yngre kvinder og er en multifokal sygdom. Differentieret VIN derimod er oftest unifokal og findes hos ældre kvinder med kroniske dermatoser som lichen sclerosus og udvikler sig uafhængigt af HPV-infektion. Differentieret VIN er sjældnere end HSIL i vulva, men har større risiko for malign transformation til vulvacarcinom og progredierer over en kortere periode (2-4). dVIN estimeres til at udgøre ca. 5 % af alle VIN(5). En australsk histologisk gennemgang af 164 tilfælde af VIN viste dog, at 18,2 % af disse tilfælde var dVIN (1 pt havde begge typer).(6)

Et stort hollandsk studie fandt, at 8 ud af 88 (9 %) af ubehandlede vulva HSIL patienter udviklede vulvacarcinom indenfor 1–8 år, mens 108 ud af 3322 (3,3 %) af behandlet vulva HSIL udviklede vulvacarcinom. (7)

De fleste vulva HSIL læsioner er positive ved immunohistokemiske farvninger for p16(ink4a) , men negative for p53. (8,9)

At genkende dVIN er en udfordring selv for erfarne gynækodermatopatologer. Differentieret VIN er sjældnere (2–10% af alle VIN) og er generelt ikke relateret til HPV. D-VIN immunhistokemi kan hjælpe med diagnosen, idet der bl.a. i dette studie findes p53 positiv reaktion hos 10 of 12 (83%) ptt. med dVIN. (10)

Ki-67 er en anden nyttig proliferationsmarkør for at adskille dVIN fra epithel hyperplasi og normalt epithel. (11)

I et studie med 1826 pt. med vulvar HSIL(uVIN) og 67 pt. med dVIN fandt man, at dVIN havde en højere risiko for udvikling af vulvacarcinom (32.8% versus 5.7%) og over et kortere tidsinterval (22,8 versus 41,4 mdr.) end vulva HSIL. (12)

ISSVD har anbefalet at termen let vulvadysplasi (VIN1) ikke skal anvendes længere, men at sådanne hudforandringer skal klassificeres som flade kondylomer (condyloma accuminatum eller LSIL). (13)

Referencer:

1. 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
2. Hoang, LN, Park KJ, Soslow RA; Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016; 48(4), pp. 291–302
3. McAlpine JN1, Kim SY, , Eshragh S, von Knebel, Doeberitz M, Miller DM, Gilks CB. HPV-independent Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN) is Associated With an Aggressive Clinical Course. *M. Int J Gynecol Pathol.* 2017 Mar 17.
4. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *Int J Gynecol Pathol* 2016; 35 (6), 574-584.
5. Hart, W. R. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Historical Aspects and Current Status. *Int J of Gynecol Pathol*: 2001;20:16-30.
6. Scurry J, Champion M, Scurry B, Kim S N, Hacker N. Pathologic Audit of 164 Consecutive Cases of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 172-7
7. Van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 645 – 51. Preti, M, Igidbashian S, Costa S, Cristoforoni P, Mariani L, Origoni M, Sandri MT,

8. Boveri S, Spolti N, Spinaci L, Sanvito F, Preti EP, Falasca A, Radici G, Micheletti L. VIN usual type—from the past to the future. *Ecancermedicalscience*. 2015; 9: 531 PMID: 25987900 PMID: PMC4431399 DOI: 10.3332/ecancer.2015.531
9. Cheng AS1, Karnezis AN, Jordan S, Singh N, McAlpine JN, Gilks CB. p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 Jul;35(4):385-93.
10. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 429 – 41.)
11. Van der Avoort IAM, Shirango H, Hoevenaars BM, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multi-factorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 22–9.
12. Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer* 2009; 45: 851 – 6.
13. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol* 2016;127(2):264–8.

Resume af evidens

Evidensgrad

Få studier viser at vulva HSIL og dVIN er præmaligne tilstande og dVIN hyppigere udvikler sig til planocellulært carcinom end vulva HSIL	2b
--	----

Kliniske rekommandationer

Ved biopsitagning og ved fund af vulvadysplasi skal der foretages en histologisk opdeling i vulva HSIL og dVIN	B
--	---

Resume.

Terminologi og den morfologiske diagnose af prækankrøse vulva læsioner (vulva intraepithelial neoplasia, VIN) baseres på nomenklaturen i den opdaterede WHO klassifikation (LAST 2012, WHO 2014)

LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) svarer til tidligere terminologi: fladt kondylom, HPV-effekt, let dysplasi eller VIN 1 (vulvar intraepithelial neoplasia)

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) svarer til tidligere terminologi: VIN 2, VIN 3 eller VIN, usual type, HPV-related VIN eller Mb. Bowen

Differentieret VIN (dVIN) svarer til VIN, diffentieret type, HPV-unrelated

Implementering:

Behov for systematisk undervisning:

- Behov for at alle patologer som beskæftiger sig med vulvasygdomme får kendskab til og benytter denne klassifikation. Dette gerne understøttet af konsensus, mikroskopi og uddannelse.

Monitorering:

Kodepraksis på landets patologi-afdelinger kan monitoreres årligt.

Kodepraksis på landets gynækologiske afdelingen kan ligeledes monitoreres årligt.

Kodning:

1.I Patobank (SNOMED) oprettes kode for LSIL i vulva og HSIL i vulva. Ny kode for differentieret VIN er oprettet (M67018).

2. Diagnose koder

DN900 Let dysplasi i vulva (svarer til kondylom eller LSIL) skal ændres til

DN900A vulva LSIL

DN902 Svær dysplasi i vulva erstattes af

DN902A vulva HSIL og

DN902B vulvær intraepitelial neoplasi, differentieret VIN

Sundhedsstyrelsen har konfirmeret at ændringerne træder i kraft fra nytår 1.1.2018. (Søren Bang, Læge, Datakvalitet og indhold, SST).

Behandling af vulva HSIL og dVIN

Ole Mathiesen og Pernille Husted Steiner

Problemstilling

Hvilken behandling er den mest skånsomme og effektive hos patienter med vulva HSIL og dVIN?

PICO1

Population: kvinder med vulva HSIL

Intervention: imiquimod (Aldara®)

Comparison: kirurgisk behandling

Outcome: recidivfri periode

PICO2

Population: kvinder med dVIN

Intervention: imiquimod

Comparison: kirurgisk behandling

Outcome: recidivfri periode

Søgeord: vulvar intraepithelial neoplasia treatment, vulvar intraepithelial neoplasia + imiquimod, vulvar intraepithelial neoplasia + surgery, vulvar intraepithelial neoplasia + lasertreatment

Evidens.

Frega et. Al. sammenligner i et studie fra 2013 kirurgisk kontra medicinsk behandling. (1) Et Cochrane review fra 2016 sammenligner medicinsk og kirurgisk behandling af vulva HSIL. (2) Der findes ikke særskilte studier for dVIN. Der foreligger flere case-reports for vulva HSIL/dVIN. Der findes ikke god evidens på området. Der er foreligger flere case reports omhandlende behandling af VIN. I de fleste artikler skelnes ikke ml. Vulva HSIL og dVIN. Der foreligger et

italiensk studie, som sammenligner behandling hhv. medicinsk og kirurgisk behandling af VIN.(1)
Den medicinske behandling var med imiquimod og den kirurgiske behandling var kold kniv excision. Studiet omfattede 80 kvinder og udelukker pt. som er immunsupprimerede, kvinder med tilbagevendende VIN, kvinder med VIN1. Der ses effekt af begge behandlinger, men hvis der ses på tilbagefald og overall respons, findes en lille fordel ved kirurgisk behandling.

Cochrane studiet fra 2013 sammenligner ligeledes medicinsk og kirurgisk behandling, her kun vulva HSIL. (2)

Der er inkluderet 3 RCT'er med i alt 327 kvinder og 6 NRS'er med i alt 648 kvinder.

Medicinsk behandling er mere effektiv end placebo, både når man ser på komplet el. delvis respons efter 4-6 mdr. Efter inklusion sås komplet remission på 58% i imiquimod-gruppen vs. 0% i placebo-gruppen. Der ses en tendens til recidivfrihed i 12 mdr. el. længere i gruppen med imiquimod, især ved mindre læsioner.

Bivirkninger sås primært i gruppen med imiquimod, hvorfor der i denne gruppe oftere var dosisreduktion.

Ift. kirurgiske behandling, fandtes kun lille forskel mht. kirurgisk excision vs. laserexcision.

Der er recidiv rate på 51%, med mediantid på 14 mdr. Recidiv er hyppigere ved multifokal sygdom og større læsioner end ved unifokal sygdom eller mindre læsioner.(2)

Cochranestudiet konkluderer at imiquimod helbreder ca. 50% efter 16-ugers behandling. Der er ikke overbevisende evidens for længden af den recidiv-frie periode. Der er formentlig bedre respons ved unifokale og små læsioner end ved multifokale og større læsioner.

Kirurgisk behandling lader til at være bedre til multifokale og større læsioner. (2)

Kvinder tolerer behandling med imiquimod godt og derfor bør det forsøges før kirurgisk behandling, da kirurgi ofte medfører end mere alvorlig bivirkningsprofil.

I Up-to-date anbefales at pt. med recidiverende læsioner behandles med imiquimod for at undgå multiple excisions procedurer som ændrer anatomi og giver funktionsforstyrrelser og smerter (især gældende for storrygere og immunsupprimerede pt). Laser ablation kan reserveres til de pt, som er unge, har multifokal sygdom og har læsioner som involverer clitoris, urethra og anus. (3)

Der er et igangværende studie som sammenligner kirurgisk med medicinsk behandling.

Regime for behandling med imiquimod:

Patienten påfører selv behandling på det afficerede område 3 x ugentligt før sengetid i 16 uger.

Såfremt der opstår bivirkninger, kan behandlingen reduceres til 2 x ugentligt i 16 uger.

Behandlingen fjernes ved afvaskning efter 8 timer. Behandlingsvarigheden kan ligeledes afkortes til 1-2 timer ved mange bivirkninger. Compliance kan øges ved at følge pt tæt fx telefonisk undervejs med klinisk opfølgning efter fx 8 og 16 uger.

De hyppigste bivirkninger er reaktioner og ubehag på applikationsstedet. Nogle (1-10%) oplever influenzasymptomer, hvilket kan være årsag til behandlingsophør. Se appendix med patientvejledning.

Der er ikke fundet særskilte studier for dVIN, som derfor afventes. Dog er det vist at dVIN har et større malignitetspotentiale, hvorfor kirurgi formodentligt er at foretrække.

Evidens

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er evidens for at mindre og multifokale HSIL forandringer i vulva kan behandles med imiquimod	2b
Kirurgi kan overvejes hvis læsionen er større eller multifokal. Dog kan imiquimod	2c

også her anvendes som primær behandling grundet den mindre mutilerende procedure Kirurgi har formentlig lavere recidivrate end imiquimod	
dVIN kan behandles med kirurgi grundet det større malignitetspotentiale	2c

Kliniske rekommandationer

Vulva HSIL kan behandles med imiquimod x 3 ugentligt i 16 uger (evt med tilvæningsperiode)	B
Vulva HSIL kan behandles med kirurgisk excision el. laserexcision	B
Recidiv af HSIL (fx hos rygere eller immunsupprimerede) kan behandles med imiquimod for at undgår mutilerende kirurgiske indgreb	B
dVIN kan behandles med kirurgisk excision	B

Implementering:

Undervisning af gynækologer i vulvasygdomme og implementering af især medicinsk behandling af vulva HSIL.

Referencer:

1. Frega A, Sesti F, Sopracordevole F, Biamonti A, Scirpa P, Milazzo GN, Catalano A, Assorgi C, Lombardi D, Gentile M, Maniglio P, Ricciardi E, Cozza G, Marziani R, Moscarini M. Imiquimod 5% cream versus cold knife excision for treatment of VIN 2/3: a five-year follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Apr;17(7):936-40.
2. Lawrie TA1, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 5;(1):CD011837. doi: 10.1002/14651858.CD011837.pub2.
3. Holschneider, C. H. Vulvar intraepithelial neoplasia, Uptodate; 2017

Opfølgning af vulva HSIL og dVIN

Birgitte Skjærbæk Aggerholm og Mette Meinert

Søgetermer: vulva dysplasia, vulvarintraepithelial neoplasia, recurrence, progression, vulvar carcinoma

Problemstilling:

Hvilket opfølgningsprogram kan anbefales til patienter med VIN efter afsluttet behandling, med henblik på tidlig opsporing af recidiv og at forebygge udviklingen af vulvacarcinom?

Evidens:

Der forelægger ikke klar evidens for, hvordan patienter med vulvadysplasi bør kontrolleres.

Recidiv efter behandling for vulvadysplasi er almindeligt. I et Cochrane review fra 2016 angives der recidivrater på 25-51%, mens 2-15% af patienter med vulvadysplasi udvikler vulvacarcinom.(1)

I et retrospektivt studie med 303 patienter behandlet for VIN 2 eller 3 i perioden 1993-2011, fik 87 patienter, svarende til 28,7%, recidiv af sygdommen, gennemsnitligt efter 25 måneder (1,6-326 mdr.). Den gennemsnitlige follow-up periode var 21 mdr., så det er sandsynligt, at flere tilfælde af recidiv ville være fundet med en længere opfølgning (2). I et systematisk review med data på 3322 patienter med VIN 3 og en gennemsnitlig follow-up periode på 39 mdr. udviklede 6,5 % vulvacancer. Ca. halvdelen af disse var okkult cancer, som man fandt efter operativ behandling af VIN, og den anden halvdel fandt man efterfølgende ved kontrol (3).

Rygning er i nogle studier fundet at være en risikofaktor for recidiv af vulvadysplasi(4,2).

Risikoen for progression til cancer hos patienter med dVIN, er ikke veldokumenteret, da dette er en sjælden histologisk type og data er begrænset til få, små studier (5). Resultater fra enkelte studier tyder dog på, at risikoen er højere, måske op til 33 % sammenlignet med cancerrisikoen for HSIL i vulva på 5,7 % (6), samt at der kan ses hurtigere progression.

Ovenstående data viser således, at en stor del af patienterne vil få recidiv og at nogle patienter vil udvikle vulvacarcinom, samt at dette ofte sker mange år efter den primær diagnose. Der foreligger dog ingen studier der belyser, om rutinemæssig, langtidsopfølgning af patienter efter behandling for HSIL og dVIN fører til tidligere diagnostik af recidiv eller vulvacarcinom. Eller om regelmæssig opfølgning hos gynækolog medfører lavere mortalitet og morbiditet hos denne patientgruppe.

Vi anbefaler derfor, at der opfølgningen planlægges individualt og behovsvurderet. De fleste patienter kan, når sygdommen er velbehandlet, oplæres i symptomer (gerne som patientskoler) og tegn på recidiv. Patienterne skal informeres om at kontakte egen læge, som kan viderehenvise til biopsitagning. Patienter der ikke selv kan inspicere vulva, eller af andre årsager ikke selv kan reagere på symptomer eller tegn til recidiv, bør efter individuel vurdering følges hos gynækologisk speciallæge.

Ca. 60% af patienter med vulvadysplasi har symptomer på diagnosetidspunktet (3,6). I et retrospektivt studie med 73 patienter med uVIN, havde 60,1 % af patienterne symptomer i form af kløe (19,2%), smerter/ubehag (8,2%), kløe og smerter/ubehag (31,5) eller dyspareuni (1,4%) (7). Patienter behandlet for vulvadysplasi bør oplæres i disse symptomer samt i selv at inspicere vulva for synlige forandringer.

Resume af evidens

25-51% af patienter med VIN (Vulva HSIL og dVIN), vil udvikle recidiv, uanset behandlingsregime	2a
2-15 % af patienter behandlet for vulva HSIL vil senere diagnosticeres med vulvacarcinom	2a
Der er formentlig større risiko for udvikling af vulvacarcinom hos patienter med differentieret VIN (dVIN)	3b
60 % af patienter med VIN har symptomer på diagnose tidspunktet. De hyppigste symptomer er kløe, smerter/ubehag og dyspareuni.	3b

Kliniske rekommandationer

Patienter behandlet for vulva HSIL og dVIN bør oplæres i symptomer på recidiv (kløe, smerter, dyspareuni) og i at inspicere vulva for synlige	C
---	---

forandringer.	
Patienter med god sygdomsindsigt og sygdomskontrol kan, efter individuel vurdering og oplæring i ovenstående, afsluttes til patientstyret opfølgning.	C
Patienter der ikke selv kan inspicere vulva eller reagere på symptomer bør efter individuelt skøn følges hos gynækolog	C
Patienter med HSIL el dVIN bør opfordres til rygestop	C

Referenceliste:

1. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, et al., Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2016, Issue 1
2. 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.
3. Van Seters M, van Beurden M, De Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. Gynecol Oncol 2005; 97: 645
4. Fehr M K, Baumann M, Mueller M et al. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. J Gynecol onkol 2013; 24(3):236
5. Holschneider, Christine H., vulvar intraepithelial neoplasia, Uptodate; 2017
6. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. J Clin Pathol 2014; 67:290.
7. Van Esch E.M.G., Dam M.C.I, Osse M.E.M et al.. Clinical Characteristics Associated With Development og Recurrence and Progression in Usual-Type Vulvar Intraepithelial Neoplasia. International Journal of Gynecological Cancer. 2013; 23(8):1476–83

VIN (Vulva HSIL og dVIN) hos immunsupprimerede kvinder

Christina Vorbeck

P: Immunsupprimerede kvinder med kondylomer eller suspekterede områder i vulva.

I: Biopsitagning

C: Ekspekterende behandling

O: Udvikling til vulvacancer

Søgestrategi: "vulvar condyloma AND treatment AND immunosuppressed".

Søgestreng: (("vulva"[MeSH Terms] OR "vulva"[All Fields] OR "vulvar"[All Fields]) AND ("condylomata acuminata"[MeSH Terms] OR ("condylomata"[All Fields] AND "acuminata"[All

Fields]) OR "condylomata acuminata"[All Fields] OR "condyloma"[All Fields])) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("immunocompromised host"[MeSH Terms] OR ("immunocompromised"[All Fields] AND "host"[All Fields]) OR "immunocompromised host"[All Fields] OR "immunosuppressed"[All Fields])

Afgrænsning.

Eksempler på immunsupprimerede patienter er HIV-positive og f.eks. nyre-, hjerte-, eller knoglemarvstransplanterede patienter. Nedenstående gælder denne population. Patienter med andre sygdomme i immundæmpende behandling med f.eks. Methotrexat, Imurel, Humira osv. er ikke omfattet af denne rekommandation, men formentlig er disse pt også i risiko.

Antal artikler fundet: 11 abstracts.

Antal artikler fundet relevante ved gennemlæsning af abstracts: 4 artikler.

Blandt disse 4 artiklers referencer fandtes 9 artikler herudover relevante.

Forfatter	Tidsskrift	Årstal	Design	Antal	Oxford
Bradbury et al.	AIDS	2016	Retrospektivt kohorte studie	107	2b
Brown et al.	Journal of Clinical Microbiology	1999	Prospektivt studie	65	2b
Chiasson et al.	Obstet Gynecol	1997	Cross-sectional	771	2c
Conley et al.	Lancet	2002	Prospektivt kohorte studie	918	2b
Maniar et al.	Am J Surg Pathol	2013	Retrospektivt	14	4
Penn	Cancer	1986	Retrospektivt	2150	2b
Jamieson et al.	Obstetrics & Gynecology	2006	Prospektivt kohorte studie	280	2b
Petry et al.	Gynecologic Oncology	1996	Prospektivt observations studie	158	2b
Adami et al.	British Journal of Cancer	2003	Retrospektivt kohorte studie	5931	2b

En del studier har fundet en sammenhæng mellem HIV-infektion og cervikal intraepithelial neoplasi (CIN) samt en øget risiko for tilbagefald og progression hos HIV-positive patienter [1,2]. Vulvar intraepithelial neoplasi (VIN) er sjælden, hvorfor der ikke findes meget evidens på området. Der findes kun få og små studier vedrørende HIV-infektion og VIN (både vulva HSIL og dVIN) Pga. det lille patientantal i studierne, er der oftest ikke skelnet mellem graden af immunsuppression hos patienterne. Der findes begrænset litteratur vedr. forekomsten og behandling af kondylomer hos immunsupprimerede, hvoraf HIV-positive udgør den største gruppe i litteraturen.

Forekomsten af kondylomer, VIN og vulva carcinom er højere hos immunsupprimerede sammenlignet med immunkompetente [3–6], og immunsupprimerede patienter er oftere smittet med højrisiko HPV-typer [7–9]. Derudover ses oftere tilbagefald hos HIV-positive patienter efter behandling for VIN [10]. Prævalensen af kondylomer hos HIV-positive ligger på mellem 5.6 – 37% [4]. I et ældre amerikansk studie fra 1997 har Chiasson et al. [4] set på prævalensen af HPV-associerede vulvo-vaginale læsioner hos HIV-positive i forhold til HIV-negative. De fandt, at prævalensen af vulvo-vaginale læsioner herunder kondylomer og VIN var syv gange højere hos

HIV-positive end hos HIV-negative. Dette var fortsat gældende efter justering for HPV-infektion og CD4+ T-lymfocyt-antal i en multivariat analyse.

I et prospektivt kohorte studie fra USA i 2002 [11], undersøgte de incidensen af vulvo-vaginale og perianale kondylomer samt VIN og intraepithelial neoplasi i perianal regionen hos kvinder inficeret med HIV-1 virus i forhold til HIV-negative kvinder (n=726). Man fandt HPV-DNA hos 55% af de HIV-positive patienter og hos 32% af de HIV-negative patienter (p=0.0001). Follow-up var 48 måneder, hvor 15% af de HIV-positive, som initialt var HPV-DNA-positive, havde udviklet vulvo-vaginale eller perianale læsioner sammenlignet med 2% af dem, som ikke havde fået påvist HPV-DNA (p=0.0009). Derudover udviklede 2% af de HIV-positive patienter VIN, og en af disse udviklede invasiv perianal cancer. Initialt fandt man vulvovaginale og perianale læsioner hos 6 % HIV-positive og 1% HIV-negative (p=0.0001). I løbet af studiet udviklede 9% HIV-positive og 1% HIV-negative patienter perianale eller vulvo-vaginale læsioner. De samme resultater så man i et andet amerikansk prospektivt studie, hvor 8,5% af de HIV-inficerede udviklede vulva, vaginale eller perianale læsioner sammenlignet med 1,1% af de ikke HIV-inficerede [12].

I et mindre amerikansk studie fra Maniar et. al [13] fandt man ud af, at vulva HSIL kan forekomme sammen med kondylomer hos immunsupprimerede patienter. Desuden indeholdt flere af læsionerne både high-risk og low-risk HPV-typer. Maniar et al. understreger vigtigheden af denne viden for både patologen og klinikerne, da kondylomer dermed kan dække for VIN-læsioner, som derfor ikke bliver opdaget og behandlet.

En spansk gruppe [1] har foretaget et observationelt kohorte studie mhp. at undersøge den kliniske præsentation af VIN hos HIV-positive patienter samt at se på behandling og overlevelse. Studiet viser en kortere recurrence-free-survival (RFS) og progression-free-survival (PFS) hos HIV-positive sammenlignet med HIV-negative (42.2 vs. 71.4%, p=0.043 og 69.7 vs. 95.2%, p=0.006). De konkluderer, at HIV-positive har en øget risiko for at udvikle VIN, samt at dette udvikles i tidligere alder og oftere er multifokalt og multicentrisk sammenlignet med HIV-negative. Man anbefaler, at HIV-positive følges tæt mhp. tidlig opsporing og behandling af suspekterede læsioner i den nedre genitale region. Desuden anbefales det, at HIV-positive følges tæt efter behandling af både dVIN og vulva HSIL for at undgå tidlig tilbagefald eller progression til vulva cancer.

En anden gruppe immunsupprimerede patienter er organtransplanterede, hvoraf især nyretransplanterede udgør en større gruppe. Disse patienter har en større risiko for visse cancer typer i forhold til baggrundsbefolkningen, herunder læbecancer, non-Hodgkin-lymfomer, Kaposi sarkomer, in-situ carcinomer på cervix og hudcancer (non-melanomer) [5,6]. Derudover har de en forøget risiko for cancer i anogenital området herunder vulva. Penn og Adami et al. [5,6] finder en henholdsvis 20 gange og 100 gange forøget risiko for bl.a. vulva cancer hos disse patienter. Penn understreger vigtigheden af forebyggelse og tidlig behandling hos disse patienter, herunder fjernelse af kondylomer samt biopsitagning såfremt de persisterer under behandlingen [5]. Studiet er fra 1986.

Resume af evidens

Evidensgrad

Forekomsten af kondylomer, VIN og vulva carcinom er højere hos immunsupprimerede i forhold til immunkompetente.	2b
HIV-positive er oftere smittet med høj-risiko HPV-typer og udvikler dysplasi hurtigere end HIV-negative.	3a
Organtransplanterede har større risiko for cancersygdomme herunder en mange gange forhøjet risiko for vulva carcinom.	2b

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

Hos immunsupprimerede herunder HIV-positive og organtransplanterede kvinder skal der være særlig opmærksomhed på inspektion af vulva og det perianale område.	C
Immunsupprimerede herunder HIV-positive og organtransplanterede kvinder følges tæt efter behandling af vulva HSIL og dVIN for at undgå tidligt tilbagefald eller progression til vulva carcinom.	C

Referencer:

- [1] Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Díaz-Feijoo B, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *Aids* 2016;30:859–67. doi:10.1097/QAD.0000000000000984.
- [2] Petry KU, Köchel H, Bode U, Schedel I, Niesert S, Glaubitz M, 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. doi:10.1006/gyno.1996.0007.
- [3] Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part II. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:883.e1-883.e17. doi:10.1016/j.jaad.2010.12.050.
- [4] Chiasson M, Ellerbrock T, Bush T, Sun X-W, Wright T. Increased Prevalence of Vulvovaginal Condyloma and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Women Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Obstet Gynecol* 1997;89:690–4. doi:10.1016/S0029-7844(97)00069-0.
- [5] Penn I. Cancers of the Anogenital Region in Renal Transplant Recipients. *Cancer* 1986;58:611–6.
- [6] Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation : a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221–7. doi:10.1038/sj.bjc.6601219.
- [7] Bryan JT, Stoler MH, Tyring SK, McClowry T, Fife KH, Brown DR. High-Grade Dysplasia in Genital Warts From Two Patients Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *J Med Virol* 1998;54:69–73.
- [8] Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1999;37:3316–22. doi:10.1093/infdis/170.4.759.
- [9] Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:131–7.
- [10] Korn AP, Abercrombie PD, Foster A. Vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus-1. *Gynecol Oncol* 1996;61:384–6. doi:10.1006/gyno.1996.0161.
- [11] Conley L, Ellerbrock T, Bush T, Chiasson M, Sawo D, Wright T. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:108–13.
- [12] Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, HIV Epidemiology Research Study Group. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2006;107:1023–8. doi:10.1097/01.AOG.0000210237.80211.ff.

- [13] Maniar KP, Ronnett BM, Vang R, Yemelyanova A. 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.

HPV vaccine til patienter med vulva HSIL

Manuela Kronschnabl og Signe Østergård

Problemstilling: Har HPV vaccinen en plads hos patienter med vulva HSIL?

P: patienter med påvist vulva HSIL

I: HPV vaccine

C: patienter med vulvadysplasi som ikke vaccineres

O: progression/recidiv/mortalitet

Søgetermer: vulvar dysplasia + HPV vaccine

Evidens:

HPV kan påvises i 90 procent af alle VIN læsioner.¹ Den bivalente HPV vaccine er ikke undersøgt mht. profylaktisk effekt for vulvadysplasi. Den quadrivalente vaccine har vist sig at forebygge HPV-16 og HPV -18 relateret VIN hos næsten 100 procent af studiedeltagerne.^{2,3} Det er derfor nærliggende at overveje HPV vaccination som led i behandlingen for vulvadysplasi

Joura et al. har i et retrospektivt studie med 17622 deltagere undersøgt betydningen af tidligere vaccination for en fornyet HPV-relateret sygdom. Dette når, der efter vaccinationen enten er foretaget konisatio pga. CIN eller konstateret kondylomer, VIN eller VAIN. Man fandt en generel risikoreduktion for nyopstået sygdom hos patienter med HSIL i vulva eller kondylomer på henholdsvis 35 og 64 % for de vaccinerede typer. Denne undersøgelse viser, at vaccinen ikke kunne forhindre progression hos kvinder der var HPV inficerede ved vaccinationstidspunktet, men at kvinderne tydeligvis profiterer af vaccinationen ved efterfølgende HPV infektioner, som de har en forhøjet risiko for.⁴

Kang et al. har vist, at HPV vaccination en uge efter konisatio nedsætter risikoen for recidiv af CIN 2-3 signifikant med 65 %. Der er ikke foretaget lignende undersøgelser for VIN, men man må formode en tilsvarende effekt.⁵

Der er i to studier rapporteret en effekt af terapeutiske HPV vacciner på vulvadysplasi.^{6,7} Der blev dog ikke vaccineret med L1 kappeprotein, som er bestanddel af de markedsførte vacciner, men med E6 /E7 proteinet. I det ene studie blev der forud for vaccinationen appliceret Imiquimod.

Det er vist, at recidivraten for HSIL i vulva er lavere for kvinder, hvis naturlige niveau af HPV 16-L1 antistoffer er højt.⁸ Et humoralt respons på HPV vaccinen kunne også have en gavnlig effekt på recidivraten af HSIL i vulva.

I enkelte cases er der beskrevet en terapeutisk effekt af HPV vaccinen på HPV relateret sygdom:

Mudry et al. har kunnet vise regression af larynxpapillomer hos en 5 årig, der før vaccinationen var blevet opereret flere gang. Efter vaccinationen blev patienten fulgt 17 måneder uden recidiv.⁹

Gustafson et al. har fulgt en kvinde med c. vulvae, som efter initial radiokemoterapi havde fået recidiv tre gange. Efter HPV vaccination var patienten recidivfri i vulva i 39 måneder og progressionsfri i 24 måneder.¹⁰

Bivirkninger til HPV vaccinen inkluderer hyppigst reaktion ved indstikstedet, dertil træthed, myalgi og hovedpine. Hyppigheden af synkoper, lymfadenopati og allergiske reaktioner er ukendt. EMA har i en rapport konkluderet, at der ikke er øget forekomst af POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) eller CRPS (Chronic regional pain syndrome) i gruppen af HPV vaccinerede piger. Brinth et al. har undersøgt en gruppe af 35 kvinder i alderen 16 – 30 år, der var blevet henvist pga. ortostatisk intolerance efter HPV vaccinen.¹ De fleste patienter havde også andre neurovegetative symptomer som kvalme, hovedpine, træthed, neuropatiske smerter, kognitiv dysfunktion og segmental dystoni. Påfaldende var, at 25 kvinder var fysisk aktive på et højt niveau. Se HPV vaccinations guidelinen. Disse overvejelser må indgå i rådgivningen af kvinder med VIN forud for en vaccination. Gennemsnitsalderen hos patienter med VIN ligger ved diagnositidspunktet på 46 år og dermed noget højere end i den gruppe, man har set mulige bivirkninger hos.

Samlet set må konklusionen være, at vi anbefaler HPV vaccinen til kvinder med HSIL i vulva. Det er ukendt, om samme effekt findes hos pt med dVIN.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
En retrospektiv analyse af data fra et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret studie viser, at risikoen for fornyet HSIL i vulva og kondylomer er nedsat med 35 % efter den quadrivalente HPV vaccine	2b
<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det er god klinisk praksis at diskutere HPV vaccinen til patienter med HSIL i vulva	B

Referencer

1. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 68:131.
2. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM. 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.
3. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE. 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(10); 868-78
4. Jaura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM; FUTURE I and II Study Group. 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
5. Kang WD1, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? Gynecol Oncol. 2013 Aug;130(2):264-8
6. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. N. Engl. J. Med. 2009;361:1838–1847
7. Daayana S1, Elkord E, Winters U, Pawlita M, Roden R, Stern PL, Kitchener HC. Phase II trial of imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulval intraepithelial neoplasia. Br J Cancer. 2010 Mar 30;102(7):1129-36
8. Madeleine M, Johnson L, Doody D, Tipton E, Carter J, Galloway D. Natural Antibodies to Human Papillomavirus 16 and Recurrence of Vulvar High-Grade Intraepithelial Neoplasia (VIN3), J Low Genit Tract Dis. 2016 Jul; 20(3): 257–260

9. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child*. 2011 May; 96(5):476-7.
10. Gustafson LW, Gade M, Blaakær J. Vulval cancer and HPV vaccination in recurrent disease, *Clin Case Rep*. 2014 Dec; 2(6): 243–246.
11. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* 2015; 33:2602-5.

Appendix 2. Patientinformation

Celleforandringer i de ydre kvindelige kønsorganer

Hvad fejler jeg?

Celleforandringer kan være forstadier til kræft i de ydre kvindelige kønsorganer.

En sammenfattende betegnelse for de ydre kvindelige kønsorganer kaldes i fagsprog vulva. I langt de fleste tilfælde skyldes forandringerne et kønsvortevirus kaldet HPV. HPV kan også være årsag til celleforandringer på livmoderhalsen. Kun sjældent udvikler forstadierne sig til egentlig kræft. Gennemsnitsalderen for kvinder, der får konstateret celleforandringer i vulva, er 46 år.

Symptomer

Den hyppigste gene er kløe, men du kan også opleve smerter og ømhed. Måske har du slet ingen symptomer, og måske er sygdommen opdaget tilfældigt i forbindelse med en anden undersøgelse. Forandringerne kan være diskrete og skarpt afgrænsede, men de kan også være spredt til hele vulva og strække sig ned omkring endetarmen. Forandringerne kan være flade, blomkålslignende eller vortelignende. Farven kan være hvid, lyserød, grå eller mørkpigmenteret.

Behandling

Den fortrukne behandling er en creme, som får celleforandringerne til at mindskes eller forsvinde. Cremen hedder imiquimod er et middel til bl.a. behandling af kønsvorter. Du smører cremen på huden der, hvor der er forandringer. Cremen må kun sidde på i 6-8 timer. Så skal du vaske den af. Cremen kan give kraftig reaktion i form af smerter, sår, blærer og let feber og influenza symptomer. Generer cremen meget kan du vaske den af allerede efter 1-2 timer. Eller kan vi aftale, at du smører med længere interval.

Imiquimod er en meget effektiv behandling, så vi vil gerne have, du prøver at klare behandlingen, som oftes tåles bedre efter et par uger.

Imiquimod smøreinstruks.

Du skal smøre med imiquimod ifølge kur A eller B, som er aftalt med dig:

Kur A (sæt kryds)

- 1 x ugentligt i 2 uger
- 2 x ugentligt i 2 uger
- 3 x ugentligt i 12 uger

Kur B (sæt kryds)

- 1 x ugentligt i 2 uger
- 2 x ugentligt i 4 uger
- 3 x ugentligt i 6 uger

Forandringerne kan også fjernes kirurgisk. Det kan være svært helt at fjerne forandringer, som er meget udbredte, og det kan være nødvendigt at behandle flere gange. Risikoen for, at forandringerne kommer igen, er høj både ved cremebehandling og operation.

Behandlingen foregår i Dagkirurgisk Afsnit og i fuld bedøvelse.

Efter operationen kan du opleve svie, der aftager efter nogle timer. Du må gerne tage smertestillende håndkøbsmedicin. Du kan også smøre med lokalbedøvende gel eller vikle et håndklæde om en plastpose med isterninger, og holde det mod det behandlede område.

Opfølgning

Det er en individuel vurdering, hvor ofte du skal til kontrol. For de fleste er lidelsen livslang. Det er vigtigt, at du får taget celleskrab fra livmoderhalsen som minimum hvert 3. år.

Forebyggelse

Man kan vaccinere mod mange af de HPV typer, der giver kræft i vulva.

Vaccinen kan ikke fjerne de celleforandringer, der er til stede, men kan beskytte mod andre HPV-typer, du endnu ikke er smittet med og formentlig aktivere dit immunforsvar, så du lettere får bekæmpet celleforandringerne.

Rygning øger risikoen for celleforandringer. Derfor anbefaler vi kraftig rygestop.

Tabel 1.

Symptomer og fund ved celleforandringer i vulva
Ingen
Svie og brændende smerter
Kløe
Farveændringer; hvide, røde, grå eller brune
Udfyldninger
Sår og vortelignende områder
Smerter ved samleje