

Intra-epitheliale neoplasieën van de vulva (VIN)

Landelijke richtlijn, Versie: 1.3

Laatst gewijzigd : 08-12-2010

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Werkgroep
Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

| | |
|--|-----------|
| <u>Algemeen</u> | 1 |
| <u>Diagnostiek</u> | 2 |
| <u>Medisch-technisch</u> | 2 |
| <u>Voorlichting</u> | 3 |
| <u>Spreading en concentratie, infrastructuur</u> | 3 |
| <u>Behandeling</u> | 4 |
| <u>Follow-up</u> | 5 |
| <u>TNM classificatie</u> | 6 |
| <u>Referenties</u> | 7 |
| <u>Bijlagen</u> | 9 |
| | 12 |

Algemeen

Er worden drie soorten intraepitheliale neoplasieën (IN) van de vulva onderscheiden:

1. Vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN), uitgaande van het plaveiselepitheel. Deze worden weer onderverdeeld in usual VIN en differentiated VIN (zie [bijlage 1](#))
2. Morbus Paget (MP) van de vulva. Dit is een intraepitheliale neoplasie van cilinderepitheelcellen in de epidermis en de huidadnexen (zie [bijlage 2](#))
3. Melanoma in situ. Dit gaat uit van de pigmentcellen (zie [bijlage 3](#))

Woord van aanbeveling

De richtlijnen gynaecologische tumoren zijn gemaakt binnen de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO) (voor samenstelling van de commissie zie [bijlage 4](#)). Dit is een multidisciplinair samengestelde commissie, waarvan de leden uit alle IK-regio's afkomstig zijn. Er is gewerkt op basis van consensus. De meest recente literatuur is gehanteerd. De richtlijnen zijn in alle regio's besproken. Tevens zijn zij aan alle NVOG leden ter goedkeuring voorgelegd. De richtlijnen hebben een adviserend karakter. De CRGO zal de teksten van de richtlijnen zonodig jaarlijks aanpassen.

Diagnostiek

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Medisch-technisch

Anamnese

Meer dan 80% van de patiënten met VIN heeft pruritis en/of pijn aan de vulva. De klachten bestaan vaak jaren. In de overige gevallen wordt een afwijking geconstateerd door de patiënte of de dokter.

Bij MP kan ook bloed- of vochtverlies optreden. Anamnese en lichamelijk onderzoek bij MP moet specifiek gericht zijn op het vóórkomen van carcinomen in de mamma en de tractus urogenitalis.

Lichamelijk onderzoek

Usual VIN

Het klinisch beeld van usual VIN kan variëren. Vaak gaat het om verheven, goed afgrensbare al dan niet gepigmenteerde, asymmetrische laesies. In 40% van de gevallen komt usual VIN multifocaal op de vulva voor. Door de vergelijkbare etiologie komen multicentrische laesies (cervix, vagina en anus) bij 40% van de patiënten voor. De diagnose usual VIN wordt gesteld door middel van een biopt. Bij multifocale laesies moet er een vulvaire mapping plaatsvinden: van alle aangedane gebieden dient een biopt genomen te worden. Een cervix uitstrijk en inspectie van de vagina en anus behoren plaats te vinden, gezien het hoge percentage van multicentrische laesies, ook als patiënte jonger is dan 30 en nog niet in aanmerking komt voor het bevolkingsonderzoek.

Differentiated VIN

Klinisch is differentiated VIN een lastige diagnose, vaak zijn het ulceratieve, rode laesies in een achtergrond van Lichen Sclerosus van de Vulva (LSV). Soms kunnen deze ook witgrijs van kleur zijn. Vaak gaat het om kleine laesies die wisselend klachten kunnen geven, voornamelijk jeuk.

M Paget

M. Paget breidt zich veel verder horizontaal in de huid uit, dan klinisch kan worden waargenomen (subdermaal). Bij M. Paget zijn er erythemateuze, eczeemachtige, matig scherp begrensde, nattende, soms schilferende plekken of plaques. Excoriaties komen vaak voor. Soms zijn de plaques hyperkeratotisch en hebben een wit aspect. Meestal komen de afwijkingen voor op de labia majora, maar ook de mons veneris en het perianale gebied kunnen aangedaan zijn. De afwijking kan multifocaal voorkomen. Uitbreiding in de vagina komt voor. De afwijking kan in grootte variëren van 1-2 cm tot de gehele vulva en het perianale gebied. De vulvaire ziekten waar Morbus Paget vaak mee wordt verward zijn candidiasis, VIN, eczeem en LSV.

Histologie

De diagnose wordt altijd gesteld door middel van een of meerdere biopten. De Nederlandse consensus is dat een invasief carcinoom uitgesloten dient te worden door middel van multi-pele biopten van alle verschillende aspecten van de afwijkingen, een zogenaamde "mapping" van de vulva. Als diagnostiek is in het recente verleden veelal colposcopie van de vulva met azijnzuurapplicatie gebruikt. De meerwaarde van deze zogenaamde vulvoscopie is nooit aangetoond bij vulvaire klachten en afwijkingen en bovendien kunnen bij gezonde vrouwen zonder vulvaire klachten of afwijkingen altijd azijnzuur witte plekken worden aangetoond. Inmiddels is vulvoscopie als diagnostische test dan ook weer verlaten.

Pathologie

De 'International Society for the Study of Vulvar Diseases' (ISSVD) heeft orde op zaken gesteld met betrekking tot de histologische nomenclatuur van al of niet premaligne epitheliale rijpingsstoornissen. Zo worden terminologieën als lichen sclerosus et atrophicus, leukoplakie, ziekte van Bowen etc. niet meer gebruikt omdat ze aanleiding geven tot verwarring. Slechts de benamingen squameuze hyperplasie, lichen sclerosus, VIN en Paget's disease zijn overgebleven.

Voorlichting

Patiënte wordt voorgelicht over de aard van de afwijking, de langdurige follow-up en de mogelijkheden voor behandeling. Schriftelijk voorlichtingsmateriaal ([NVOG](#)) wordt overhandigd.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Bij uitgebreide laesies of bij onvoldoende ervaring met de behandeling van VIN kan overleg met of verwijzing naar een derdelijns centrum plaatsvinden. Bij differentiated VIN is, gezien de beperkte ervaring en onzeker beloop, verwijzing naar een derdelijns centrum aan te bevelen.

Behandeling

MEDISCH-TECHNISCH

Usual VIN

Er zijn verschillende behandelingen voor usual VIN; chirurgisch (excisie) en laserevaporisatie of medicamenteus waarvan Imiquimod de belangrijkste is. Bij alle therapievormen is het van belang om (micro) invasie uit te sluiten door het nemen van bipten. Recidieven komen vaak voor, waarbij er geen verschil werd gevonden in percentage tussen de verschillende chirurgische technieken (20%). Het voordeel van excisie is dat het geëxcideerde materiaal voor pathologisch onderzoek kan worden ingestuurd, echter laser behandeling levert een beter cosmetisch resultaat op. In 2008 is er een studie van van Seters et al. over het gebruik van Imiquimod gepubliceerd, waar 81% van de patiënten een reductie in laesiegrootte liet zien. Imiquimod leidde tot een histologische regressie en virus klaring. Ook jeuk en pijnklachten namen af met het gebruik van Imiquimod in vergelijking met een placebo. Zij adviseerden om bij patiënten met usual VIN altijd te starten met een Imiquimod behandeling. Van belang is dat in deze studie alleen patiënten met multifocale usual VIN in de studie geïnccludeerd zijn, de follow up kort is en drie patiënten (1 in de Imiquimod groep, 2 in de placebo groep) een carcinoom hebben ontwikkeld. Ook is van Imiquimod bekend dat de applicatie hiervan erg pijnlijk is, wat kan leiden tot het voortijdig stoppen van het gebruik van Imiquimod. Gezien de lage frequentie en beperkte ervaring lijkt het verstandig deze behandeling slechts toe te passen in gespecialiseerde centra.

Differentiated VIN

Behandeling van differentiated VIN is chirurgisch, met een lokale excisie van het aangedane gebied met een chirurgische marge van enkele millimeters rondom de afwijking. Door de beperkte ervaring met differentiated VIN, dient diagnostiek en behandeling hiervan plaats te vinden in een (academisch) centrum met expertise op dit gebied, zowel bij de patholoog als gynaecoloog.

Morbus Paget

De behandeling van MP van de vulva bestaat uit chirurgische excisie van de zichtbare afwijking met een marge van 1 cm gezonde huid, zowel in de randen als in de diepte. Peroperatieve vriescoupes of immunohistochemie van de snijranden, teneinde de radicaliteit te bepalen zijn niet nuttig, omdat het klinische recidief percentage niet afhangt van de chirurgische snijvlakken en omdat een onderliggend adenocarcinoom nooit is beschreven in klinisch gezonde huid.

Melanoma in situ

Bij verdenking op een melanoma in situ of een melanoom is een diagnostische excisie met een marge van 2 mm geïndiceerd. Voor het melanoma in situ wordt een marge van 5 mm geadviseerd als definitieve excisie.

Follow-up

VIN en M. Paget: na behandeling is jaarlijkse follow-up geïndiceerd, in principe levenslang. Voor differentiated VIN wordt aanbevolen levenslang halfjaarlijks te controleren.

Melanoma in situ: geen nacontrole, tenzij risicofactoren voor het krijgen van melanoom dit noodzakelijk maken.

TNM classificatie

TNM-classificatie niet van toepassing.

Referenties

1 - [van der Avoort I](#)

van der Avoort I, Hoevenaars B, van der et al. A panel of p16INK4A, MIB1 and p53 proteins can distinguish between the two pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. 2007 Ref Type: Unpublished Work

2 - [van Beurden M](#)

van Beurden M, van Seters M, Helmerhorst TJM. Vulvaire intraepitheliale neoplasie. In: van der Meijden WI, ter Harmsel B., editors. Vulvopathologie. 2007 p. 117-129.

3 - [Fanning J](#)

Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. [Am J Obstet Gynecol 1999; 180\(1 Pt 1\):24-27.](#)

4 - [Iversen T](#)

Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. [Obstet Gynecol 1998; 91\(6\):969-972.](#)

5 - [Jones RW](#)

Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. [Obstet Gynecol 1997; 90\(3\):448-452.](#)

6 - [Jones RW](#)

Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. [Obstet Gynecol 2005; 106\(6\):1319-1326.](#)

7 - [Joura EA](#)

Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. [Lancet 2007; 369\(9574\):1693-1702.](#)

8 - [Judson PL](#)

Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. [Obstet Gynecol 2006; 107\(5\):1018-1022.](#)

9 - [van de Nieuwenhof HP](#)

van de Nieuwenhof HP, van der Avoort I, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. [Crit Rev Oncol Hematol 2008; 68\(2\):131-156.](#)

10 - [van de Nieuwenhof HP](#)

van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18\(7\):2061-2067.](#)

11 - [van de Nieuwenhof HP](#)

van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort I et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. [Eur J Cancer 2009; 45\(5\):851-856.](#)

12 - [Pierie JP](#)

Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Finkelstein DM, Ott MJ. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. [J Am Coll Surg 2003; 196\(1\):45-50.](#)

13 - [van Seters M](#)

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\(2\):645-651.](#)

14 - [van Seters M](#)

van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical

imiquimod. [N Engl J Med 2008; 358\(14\):1465-1473.](#)

15 - Sideri M

Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. [J Reprod Med 2005; 50\(11\):807-810.](#)

16 - Yang B

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\(3\):429-441.](#)

Bijlagen

1. Vulvaire intraepitheliale neoplasieën (VIN)

De term vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN) is in het verleden gebruikt voor diverse vulvaire premaligniteiten, al dan niet Humaan Papillomavirus (HPV) gerelateerd. De International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) gebruikte tot 2004 de klassieke indeling van VIN 1-2-3 voor de HPV gerelateerde VIN, analoog aan de cervicale intraepitheliale neoplasieën. Momenteel wordt deze nomenclatuur nog veel gebruikt, zowel nationaal als internationaal. De HPV negatieve VIN werd (well) differentiated VIN3 / VIN simplex genoemd. Beide VIN soorten zijn voorstadia van het vulvaire plaveiselcelcarcinoom.

Van belang is echter dat de ISSVD in 2004 een nieuwe nomenclatuur heeft geïntroduceerd. De klassieke indeling van VIN 1-2-3 werd aangepast; in studies bleek dat de maligne potentie van VIN 1 verwaarloosbaar was. VIN 1 wordt nu niet meer als premaligniteit beschouwd. Het verschil tussen VIN 2-3 bleek vaak niet betrouwbaar en deze twee entiteiten zijn nu samengevoegd tot één categorie: usual VIN. Hiervan bestaan drie pathologische vormen, een basaloïde, een wratachtige vorm en een gecombineerde laesie; hier worden echter geen klinische consequenties aan verbonden.

De term (well) differentiated VIN 3/ VIN simplex werd aangepast in differentiated VIN. De oude term deed vermoeden dat er ook een differentiated VIN 1 en 2 zouden bestaan, wat niet het geval is. Het is van belang onderscheid te maken tussen deze twee vormen VIN, want er is een groot verschil in maligne potentie en ontstaanswijze. Voor eenduidigheid op het gebied van vulvaire premaligniteiten is van belang dat de term VIN uniform wordt gebruikt en er onderscheid wordt gemaakt tussen usual en differentiated VIN.

Soms komt het voor dat de VIN laesie niet duidelijk in te delen is in de boven genoemde categorieën, deze wordt VIN, unclassified genoemd. Morbus Paget valt hieronder, een niet squameuze vorm van VIN.

In Tabel 1 staan de oude en nieuwe nomenclatuur naast elkaar.

| Oude nomenclatuur | Nieuwe nomenclatuur |
|---|---------------------------|
| VIN 1 | Geen premaligniteit |
| (Classic) VIN2/3 | Usual VIN (uVIN) |
| (Well-) differentiated VIN 3/ VIN simplex | Differentiated VIN (dVIN) |

Tabel 1: Oude en nieuwe nomenclatuur voor VIN laesies van het plaveiselepitheel

Incidentie en etiologie:

Usual VIN

Usual VIN wordt veroorzaakt door een infectie met HPV; 90% van de laesies is positief voor HPV met als meest voorkomende typen 16 en 18. De incidentie van usual VIN neemt wereldwijd toe, en in Nederland is deze nu rond de 2 per 100.000 vrouwen, met een piekincidentie tussen de 40 en 44 jaar. Door de introductie van de preventieve HPV 16 en 18 vaccins zal het merendeel van deze laesies in de toekomst mogelijk voorkomen kunnen worden. Het mogelijke effect op de incidentie van usual VIN zal pas over ongeveer 20-30 jaar merkbaar zijn. Het immuun systeem speelt een belangrijke rol bij het ontstaan bij usual VIN; risicofactoren zijn roken, afweerstoornissen (bijv. HIV) en gebruik van immuunsuppressiva (bijv. na orgaantransplantatie).

Differentiated VIN

Volgens de ISSVD wordt er een duidelijk verschil gemaakt tussen usual en differentiated VIN. Van alle VIN laesies, is slechts 2.5% differentiated VIN. Dit terwijl differentiated VIN naast 80% van alle vulvaire plaveiselcelcarcinomen kan worden aangetroffen. Hier zijn verschillende redenen voor te geven: zowel klinisch als histopathologisch is het een moeilijke laesie om te herkennen. Er wordt aangenomen dat er een sterke onderdiagnose van solitaire differentiated VIN bestaat. Ook is de maligne potentie van de laesie hoog (32%) met een korte intraepitheliale periode, waardoor het zelden in de solitaire vorm wordt gezien. De oorzaak van differentiated VIN is onbekend, het wordt in de meeste gevallen gezien bij patiënten met Lichen Sclerosus van de Vulva. De gemiddelde leeftijd van diagnose is 67 jaar. De laesies hebben geen relatie met HPV. Wat precies de cascade is van LSV en differentiated VIN tot het vulvaire plaveiselcelcarcinoom is nog onbekend.

Maligne potentie

Usual VIN

De maligne potentie van usual VIN is relatief laag, tussen de 3 en 6% bij behandelde patiënten. Verschillen in maligne potentie tussen uni- en multifocale laesies konden niet gevonden worden. Echter, behandeling van usual VIN verlaagt de kans op het ontwikkelen van een maligniteit. Over onbehandelde VIN is weinig literatuur beschikbaar. In een kleine studie bleken 7/8 patiënten maligne progressie te vertonen.

Differentiated VIN

Gezien de onderdiagnose van de solitaire differentiated VIN laesie is het schatten van de maligne potentie lastig. De maligne potentie wordt in een recente studie geschat op 32%, met een relatief korte intraepitheliale fase van 23 maanden.

2. Morbus Paget

Morbus Paget (MP) valt in de categorie: VIN, niet te classificeren. MP is een aparte entiteit, Paget cellen zijn adenocarcinoom cellen, gelegen in de epidermis en de huidadnexen. MP van de vulva is de meest voorkomende vorm van de extra-mammaire MP. De oorzaak van MP is onbekend en kent een gemiddelde leeftijd van optreden van 70 jaar.

De meest voorkomende klachten bestaan uit jeuk, pijn, bloed en/of vochtverlies. Bij lichamelijk onderzoek vallen erythemateuze, eczeemachtige, matig scherp begrensde, nattende, soms schilferende maculae of plaques. Soms zijn de plaques hyperkeratotisch en hebben een wit aspect. Meestal komen de afwijkingen voor op de labia majora, maar ook de mons pubis en het perianale gebied kunnen aangedaan zijn. De afwijking kan multifocaal voorkomen en is meestal asymmetrisch.

Het natuurlijke beloop is onbekend; in 8-12% van de gevallen gaat MP gepaard met een onderliggend adenocarcinoom in de huid of de huidadnexen, of ter plaatse van de klier van Bartholin. MP van de vulva is geassocieerd met adenocarcinomen op afstand, meestal van de mamma en minder vaak van de tractus anogenitalis. Een coloscopie en mammografie behoren tot de standaard diagnostiek. De prognose is goed voor patiënten zonder onderliggend adenocarcinoom. Er is wel een groot recidief percentage, 30-40%, tot vele jaren na de behandeling. De behandeling van MP van de vulva bestaat uit chirurgische excisie van de zichtbare afwijking, met een marge van 1 cm gezond weefsel. Jaarlijkse follow up is geïndiceerd, in principe levenslang.

3. Melanoma in situ

Melanoma in situ van de vulva komt voor, maar is zeldzaam. Mede daarom is het raadzaam voor de behandeling uit te gaan van de Nederlandse consensus richtlijnen voor melanoom.

4. Samenstelling Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO)

Voorzitter:

W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog

Leden:

M.E.L. van der Burg, internist-oncoloog

C.L. Creutzberg, radiotherapeut-oncoloog

W.J. van Driel, gynaecologisch oncoloog

H. Hollema, patholoog

I.M. Jürgenliemk-Schulz, radiotherapeut-oncoloog

G.G. Kenter, gynaecologisch oncoloog

R.F.P.M. Kruitwagen, gynaecologisch oncoloog

L.C.H.W. Lutgens, radiotherapeut-oncoloog

L.F.A.G. Massuger, gynaecologisch oncoloog

M.J.E. Mourits, gynaecologisch oncoloog

P.B. Ottevanger, internist-oncoloog

E. Pras, radiotherapeut-oncoloog

B.F.M. Slangen, gynaecologisch oncoloog

E.M. van der Steen-Banasik, radiotherapeut-oncoloog

B. van Triest, radiotherapeut-oncoloog

J. van der Velden, gynaecologisch oncoloog

P.O. Witteveen, internist-oncoloog

Met dank aan H. van de Nieuwenhof en J.A. de Hullu voor het reviseren van de richtlijn.

