

Intra-epitheliale neoplasieën van de vulva (VIN)

Landelijke richtlijn, Versie: 1.2

Datum Goedkeuring: 02-10-2004

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: Werkgroep
Oncologische Gynaecologie (WOG)

Inhoudsopgave

<u>Algemeen</u>	1
<u>Diagnostiek</u>	2
<u>Behandeling</u>	3
<u>Medisch technisch</u>	3
<u>Voorlichting</u>	3
<u>Spreiding en concentratie</u>	3
<u>Follow-up</u>	4
<u>TNM classificatie</u>	5
<u>Referenties</u>	6
<u>Bijlagen</u>	7
<u>Disclaimer</u>	9

Algemeen

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

- Vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN), uitgaande van het plaveiselepitheel. Voor meer informatie over VIN zie [bijlage 1](#).
- Morbus Paget (MP) van de vulva. Dit is een intraepitheliale neoplasie van cilinderepitheelcellen in de epidermis en de huidadnexen. Voor meer informatie over Morbus Paget zie [bijlage 2](#).
- Melanoma in situ. Dit gaat uit van de pigmentcellen. Voor meer informatie over melanoma in situ zie [bijlage 3](#).

In 1989 heeft de International Society for Studies on Vulvovaginal Disease (ISSVD) voor het laatst de nomenclatuur voor vulvaire afwijkingen bijgesteld (zie [bijlage 4](#)). Indien er sprake is van mengvormen, bv lichen sclerosus (LS) en VIN, moeten beide genoemd worden. Slechts de benamingen dystrofie, lichen sclerosus (atrofie), VIN en Paget's disease zijn overgebleven.

Vrouwen met lichen sclerosus of VIN hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een vulvacarcinoom. Naar schatting 5 tot 10% van deze patiënten ontwikkelt op den duur een carcinoom.

Woord van aanbeveling

De richtlijnen gynaecologische tumoren zijn gemaakt binnen de commissie gynaecologische oncologische richtlijnen van de WOG (voor samenstelling van de commissie zie [bijlage 5](#)). Dit is een multi disciplinair 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 commissie gynaecologische oncologische richtlijnen zal de teksten van de richtlijnen zonodig jaarlijks aanpassen.

Diagnostiek

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 M. Paget kan ook bloed- of vochtverlies optreden. Anamnese en lichamelijk onderzoek bij MP moet specifiek gericht zijn op de het voorkomen van carcinomen in de mammae en de tractus urogenitalis.

Lichamelijk onderzoek

Een belangrijk klinisch onderscheid is of de afwijking uni- of multifocaal is. Dit is van belang, omdat de unifocale afwijking ongeveer 10 maal zo vaak geassocieerd is met een invasief carcinoom dan de multifocale VIN 3. Meer dan 80% van de patiënten presenteert zich met een multifocale afwijking. De afwijkingen kunnen vlak of verheven zijn, meestal scherp begrensd, de kleur kan bruin, grijs, rood of wit zijn. Bij bijna alle patiënten zijn de verschillende aspecten aanwezig. VAIN en CIN dienen door middel van inspectie en cervixcytologie uitgesloten worden.

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 LS.

Voor achtergrondinformatie over diagnostiek (zie [bijlage 6](#)).

Histologie

De diagnose wordt altijd gesteld door middel van een of meerdere bipten. De Nederlandse consensus is dat een invasief carcinoom uitgesloten dient te worden door middel van multiële biopsiën van alle verschillende aspecten van de afwijkingen, een zogenaamde mapping van de vulva.

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.

Squameuze hyperplasie en lichen sclerosus

Lichen sclerosus wordt als niet premaligne beschouwd. De hyperplastische vorm kan gepaard gaan met atypie. Deze atypie is histologisch in lichte, matige en ernstige atypie ingedeeld. De verschillende graden van dysplasie worden geklassificeerd volgens het VIN-systeem.

Vulva Intraepitheliale Neoplasie (VIN)

Lichte, matige en ernstige dysplasie (VIN 1,2,3) worden onderscheiden. VIN 3 komt voornamelijk voor bij relatief jonge vrouwen en is meestal multifocaal. Bij het ontstaan van VIN speelt infectie met oncogene HPV types een essentiële rol.

Paget's disease van de vulva

Paget's disease van de vulva is een vorm van carcinoma in situ gekenmerkt door de aanwezigheid van talrijke atypische slijm bevattende cellen in het epitheel. Naast de M. Paget kan een hieruit voortkomend invasief groeiend adenocarcinoom bestaan.

Behandeling

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

VIN

Unifocale VIN dient verwijderd te worden met een marge van 5 mm.

Bij multifocale VIN, zonder dat er sprake is van LS, is de therapie de laatste decennia steeds conservatiever geworden, en kan nauwkeurige follow-up overwogen worden. Bij VIN in een gebied van LS is microscopische radicaliteit van de dysplasie geïndiceerd.

Indien het "well differentiated" type VIN gevonden wordt, is microscopische radicaliteit geïndiceerd.

Pas na bekend zijn van de histologische uitslag van de bipten kunnen de afwijkingen, die klachten veroorzaken, verwijderd worden door middel van (electro)chirurgie of CO2-laserevaporisatie. Laserevaporisatie heeft als voordeel boven chirurgische excisie een fraai cosmetisch en functioneel herstel doordat geen fibrosering optreedt. Nadeel van de laserbehandeling is dat de methode pijnlijker is in de postoperatieve fase.

M. 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.

Voorlichting

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

De KWF Kankerbestrijding folder vulvakanker is [hier](#) te downloaden.

Spreading en concentratie

Bij uitgebreide lesies of bij onvoldoende ervaring met de behandeling van VIN kan overleg met of verwijzing naar een derdelijns centrum plaatsvinden.

Follow-up

VIN en M. Paget: na behandeling is (half) jaarlijkse follow-up is geïndiceerd, in principe levenslang.

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

TNM classificatie

TNM-classificatie niet van toepassing.

Referenties

1 - Chafe W

Chafe W, Richards A, Morgan L et al. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). [Gynecol Oncol 31:154-62, 1988](#)

2 - Herod JJ

Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. [Br. J. Obstet Gynaecol 103:446-52, 1996](#)

3 - Kagie M

Kagie M. Academisch proefschrift 1997

4 - Beurden van M

Beurden van M. VIN III. Academisch Proefschrift 1998

5 - Husseinzadeh N

Husseinzadeh N, Recinto C. Frequency of invasive cancer in surgically excised vulvar lesions with intraepithelial neoplasia (VIN 3). [Gynecol Oncol 73:119-20, 1999](#)

6 - Penna C

Penna C, Fallani MG, Fambrini M, et al. CO2 laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia. Excisional, destructive and combined techniques. [J Reprod Med 47:913-8, 2002](#)

7 - Sideri M

Sideri M, Spinaci L, Spolti N, et al. Evaluation of CO2 laser excision of vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. [Gynecol Oncol 75:277-81, 1999](#)

8 - Sykes P

Sykes P, Smith N, McCormick P, et al. High-grade vulval intraepithelial neoplasia (VIN3): a retrospective analysis of patient characteristics, management outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. [Aust N Z J Obstet Gynaecol 42:69-74, 2002](#)

Bijlagen

1. VIN

Vulvaire intraepitheliale neoplasieën (VIN)

De ISSVD adviseert de term VIN te gebruiken voor squameuze intraepitheliale neoplasie dat uitgaat van het plaveiselepitheel (tabel 1). VIN wordt geclassificeerd in VIN 1, lichte dysplasie, VIN 2, matige dysplasie en VIN 3, ernstige dysplasie of carcinoma in situ.

De incidentie per jaar lijkt toegenomen te zijn en bedraagt momenteel 2 per 100.000 vrouwen. De gemiddelde leeftijd bij het stellen van de diagnose is de afgelopen vijf decennia significant gedaald en bedraagt momenteel 35 jaar.

In bijna alle afwijkingen kan transcriptioneel actief HPV-16 DNA worden aangetoond. Roken is een cofactor in de etiologie van VIN3, en gecorreleerd met jongere leeftijd van voorkomen. Roken lijkt geen significant grotere kans op recidief na behandeling te geven. Spontane regressie kan optreden, vooral bij jonge patiënten met een gemiddelde leeftijd van 20 jaar. Bijna altijd betreft dit multifocale afwijkingen en in de helft van de patiënten is deze regressie gerelateerd aan de zwangerschap.

Er zijn slecht 88 onbehandelde patiënten gepubliceerd die of geen enkele behandeling ondergingen (N=61) of bij wie macroscopische VIN 3 bewust was achtergebleven (N=27). Acht van deze 88 patiënten (9%) vertoonden progressie, waarvan er 4 of voorheen met radiotherapie waren behandeld, of immuun gecompromiteerd waren. Na verwijdering van de afwijkingen dmv vulvectomy, partiële vulvectomy, lokale excisie of laserevaporisatie is er geen verschil in recidief percentage (20-30%). Progressie na behandeling komt even vaak voor na vulvectomy als na lokale excisie.

In het preparaat van de verwijderde VIN 3 wordt in 12-20% een occult invasief carcinoom vastgesteld. De diagnose is in deze studies tevoren gesteld door een biopsie en niet door een uitgebreide mapping van de vulva. In 3-5% van de patiënten wordt een carcinoom vastgesteld gedurende de follow-up na behandeling. Bij 2/3 van de patiënten komt CIN of VAIN voor; meestal betreft dit CIN 3 en/of VAIN 3.

2. morbus paget

Morbus Paget

Volgens de ISSVD classificatie is MP een niet-squameuze vorm van intraepitheliale neoplasie van de vulva die zich vaak (macroscopisch onzichtbaar) onder het epitheel van de dermis uitbreidt. Paget cellen zijn dysplastische cilinderepitheelcellen in de epidermis en de huidadnexen.

MP wordt onderverdeeld in mammaire Morbus Paget (MMP) en extramammaire Morbus Paget (EMMP), waarvan de vulvaire vorm het vaakst voorkomt.

De gemiddelde leeftijd is 65 jaar, de diagnose wordt zelden voor het 50e jaar gesteld. Verdere epidemiologische gegevens ontbreken.

De etiologie is onbekend.

Het natuurlijk beloop van onbehandelde MP is onbekend. In 8% van de gevallen gaat MP gepaard met een onderliggend adenocarcinoom in de huid of de huidadnexen of de klier van Bartholin. In 10-30% van de gevallen is MP van de vulva geassocieerd met andere adenocarcinomen op afstand, meestal van de mammae en minder vaak van de tractus urogenitalis (vagina, cervix, uterus, blaas, anus, rectum).

De prognose is goed voor patiënten zonder onderliggend adenocarcinoom. De recidiefkans is echter groot, 30-40%, tot vele jaren na behandeling.

3. melanoma in situ

Melanoma in situ

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

4. nomenclatuur

Tabel I. 1989 ISSVD nomenclatuur voor vulvaire afwijkingen

Niet neoplastische epitheliale afwijkingen van huid en mucosa

Lichen sclerosus (voorheen lichen sclerosus et atrophicus vulvae)
Squameuze celhyperplasie (voorheen hyperplastische dystrofie)
Andere dermatosen

Squameuze intra-epitheliale neoplasie

VIN I (milde dysplasie)
VIN II (matige dysplasie)
VIN III (ernstige dysplasie, carcinoma in situ)

Niet squameuze intra-epitheliale neoplasie

Morbus Paget
Melanoma in situ

5. commissie

Samenstelling commissie

Voorzitter:

G.G.Kenter, gynaecoloog LUMC

Leden:

H. van de Berg, radiotherapeut, Catharina Ziekenhuis Eindhoven

M.E.L. van der Burg, medisch oncoloog, Erasmus MC

C.Creutzberg, radiotherapeut, LUMC

H. Hollema, patholoog, AZG

R.Kruitwagen, gynaecoloog, Twee Steden Ziekenhuis, Tilburg

L.Lutgens, radiotherapeut, Maastricht Clinic, Maastricht

L.Massuger, gynaecoloog, AZN

M. Mourits, gynaecoloog, AZG

P. Ottevanger, medisch oncoloog, AZN

B. Pras, radiotherapeut, AZG

H. van der Putten, gynaecoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

I.Schultz, radiotherapeut, UMC

K. van de Velde, gynaecoloog, AMC

E.Witteveen, medisch oncoloog, UMC

6. diagnostiek

Diagnostiek

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.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.