

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het modulair actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet geheel aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en daarom is deze tekst als PDF geplaatst. De richtlijn is inmiddels zoals u zult bemerken deels modulair geactualiseerd in onderhoudsronden.

Woord van aanbeveling

De richtlijnen gynaecologische tumoren zijn gemaakt binnen de Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO). 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. De richtlijnen hebben een adviserend karakter. De CRGO zal de teksten van de richtlijnen zonodig jaarlijks aanpassen.

Premaligniteiten van de vulva

Bij de herziening van de richtlijn (modulair) werd er een algemene zoekstrategie verricht voor de basisonderwerpen zoals diagnostiek en behandeling. Hiermee werden geen nieuwe inzichten gevonden. De lijst met gebruikte zoektermen staat in bijlage vermeld.

Naast deze algemene zoekstrategieën werden er uitgangsvragen geformuleerd die uitgewerkt en beschreven zijn in onderstaande hoofdstukken van de richtlijn: zie voor de modules op de richtlijndatabase.nl.

Hieronder tref je aan informatie behorende bij de basisonderwerpen:

- Diagnostiek
- Behandeling
- Follow-up
- Preventie

DIAGNOSTIEK

Anamnese en diagnostiek

Anamnese

Meer dan 80% van de patiënten met **vulvaire HSIL** (vHSIL) heeft jeuk en/of pijn aan de vulva. De klachten bestaan vaak jaren. Bij de groep die geen klachten heeft, wordt een afwijking geconstateerd door de patiënte of de dokter. Er wordt gevraagd wat de klachten zijn, maar ook naar de lokalisatie van de klachten, hierbij moet ook actief worden gevraagd naar de (peri-)anale regio. HPV is de oorzaak van vHSIL. In de anamnese moeten ook vragen worden gesteld over klachten en gedrag gerelateerd aan HPV; afwijkende uitstrijkjes, vaginale klachten, soa's, aantal partners en rookgedrag. Afwijkingen in het vulvaire gebied kunnen ook invloed hebben op de seksualiteit, de seksuele en psychologische anamnese is dan ook van groot belang. Vragen over de algemene gezondheid en medicatiegebruik mogen niet worden overgeslagen.

De **dVIN** is anamnestic lastig op te sporen omdat dit meestal optreedt bij lichen sclerosus. De klachten zijn dan niet specifiek, maar er is vaak sprake van aanhoudende klachten van jeuk, pijn of zichtbare laesies ondanks intensief smeren met corticosteroiden.

Diagnostiek

vHSIL

Het klinisch beeld van vHSIL kan variëren. Vaak gaat het om verheven, goed afgrensbare al dan niet gepigmenteerde, asymmetrische laesies. De laesies zijn heterogeen, ze kunnen zowel rood, wit, grijs als bruin zijn. Vaak komt vHSIL multifocaal op de vulva en peri-anaal voor. Door de vergelijkbare etiologie komen multacentrische laesies (cervix, vagina en anus) bij 40% van de patiënten voor. De diagnose vHSIL 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 multacentrische laesies, ook als patiënte jonger is dan 30 jaar en nog niet in aanmerking komt voor het bevolkingsonderzoek.

Vulvoscopie met aanbrengen van azijnzuur wordt afgeraden. Er bestaat een zeer lage sensitiviteit en specificiteit. Ook gezonde vrouwen hebben bij aanbrengen van azijnzuur meerder witte maculae zonder betekenis.

Differentiated VIN

Klinisch is dVIN een lastige diagnose, vaak zijn het ulceratieve, rode laesies in een achtergrond van lichen sclerosus van de vulva. Soms kunnen deze ook witgrijs van kleur zijn. Vaak gaat het om kleine laesies die wisselend klachten kunnen geven. Soms valt het op dat er sprake is van pijn i.p.v. jeuk, bij verdenking op dVIN dient laagdrempelig te worden gebiopteerd.

De klachten bij M. Paget kunnen zijn branderig gevoel, jeuk of pijnklachten [van der Linden 2016].

M. Paget

Vulvaire morbus Paget wordt gekenmerkt door matig scherpbegrensde erythemasquameuze plaques. Het kan een typische "cake-icing scaling" bevatten. Tevens kan men excoriaties of ulceraties zien. De laesies komen met name voor op de behaarde huid van de vulva, de peri-anaale huid, en kunnen reiken tot aan de liezen. De liezen dienen onderzocht te worden naar mogelijke lieskliermetastasen in geval van invasieve vulvaire morbus Paget.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld middels histologisch biopt waarin Paget cellen worden gezien. De origine van deze Paget cellen is onbekend [van der Linden 2016]. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de histologische aanwezigheid van deze Paget cellen veelal uitgebreider is dan de zichtbare huidlaesie [Gunn 1980]. Het is daarom van belang altijd een vulva-mapping uit te voeren, waarbij meerdere biopten worden genomen, om zo (micro-) invasie uit te sluiten.

Met aanvullende histochemische kleuringen kan onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende typen Paget cellen [van der Linden 2016]. Primaire vulvaire morbus Paget heeft een immunohistochemisch profiel waarbij CK7 positief is en CK 20 negatief; vulvaire morbus Paget met een intestinale origine heeft een immunohistochemisch profiel waarbij CK7 negatief is, en CK20 positief. Vulvaire morbus Paget met een urologische origine kan worden aangetoond met aanvullende markers zoals bijvoorbeeld Uroplakin-III.

Aanvullend onderzoek

Er is geen bewijs dat patiënten met vulvaire morbus Paget meer risico hebben op het krijgen van een mammacarcinoom [van der Linden 2016]. Het standaard verrichten van mammografie bij patiënten die de diagnose vulvaire morbus Paget hebben gekregen is niet noodzakelijk, zolang er geen klinische verdenking is op een mammacarcinoom. Hierbij kan eventueel worden teruggevallen op de deelname aan het bevolkingsonderzoek mammacarcinoom.

In het geval van secundaire vulvaire m. Paget dient aanvullende diagnostiek naar de origine van de laesie gedaan te worden, bijvoorbeeld middels colonoscopie of cystoscopie, of beeldvormend onderzoek [van der Linden 2019]. Er is geen bewijs voor het standaard verrichten van aanvullende diagnostiek naar andere tumoren bij patiënten met primaire, niet-invasieve, vulvaire morbus Paget [van der Linden 2016].

Histologie

Wanneer er twijfel is over de diagnose, een maligniteit moet worden aangetoond of uitgesloten, is een vulvabiopt geïndiceerd. Hiervoor wordt bij voorkeur een stans-biopt genomen. Voor en betrouwbare diagnose wordt een doorsnede van 3-4 mm geadviseerd. Indien mogelijk, dient het biopt afgenomen te worden van de rand van de laesie, met een klein deel normaal uitziend weefsel. Bij de verdenking op een maligniteit, moet het meest verdachte deel van de laesie worden gebiopteerd. Poliklinische biopten kunnen plaatsvinden onder lokale verdoving met lidocaine 1%, al dan niet met adrenaline (eventueel voorafgegaan door het smeren of sprayen van lidocaine/prilocaine). Wanneer er meerdere biopten genomen worden (een zgn “mapping”) is het digitaal vastleggen van de biopt-plaatsen aan te raden. In de aanvraag voor de patholoog, dienen bioptplaats (vergezeld van tekening of foto), beschrijving van de laesie, voorgeschiedenis en medicatiegebruik te worden vermeld. Een differentiaaldiagnose mag niet ontbreken.

Melanoom in situ

Bij pigment afwijkingen die verdacht zijn voor melanoom of melanoma in situ dient er een **diagnostische** excisie gedaan te worden. Indien klinisch sterk verdacht en anatomisch mogelijk, overweeg excisie met een marge van 5 mm. Indien er op voorhand een sterke verdenking op melanoom is, heeft het de voorkeur om patiënte te verwijzen naar een centrum met speciale expertise in vulva pathologie.

Referenties

Gunn RA, Gallagher HS 1980. Vulvar Paget’s disease: a topographic study. Cancer; 46(3):1282-7.

van der Linden M, Meeuwis K, Bulten J, et al. 2016. Paget disease of the vulva Crit Rev Oncol Hematol ; 101:60-74.

van der Linden M. Vulvar Paget disease. 2019:160-8. Proefschrift

BEHANDELING

ONDERVERDELING IN 3 SUBTYPEN

Vulvaire HSIL

Er zijn verschillende behandelingen voor vulvaire HSIL; chirurgisch (excisie en laser evaporisatie) of medicamenteus, waarvan imiquimod de belangrijkste is. Bij alle therapievormen is het van belang om (micro) invasie uit te sluiten door van tevoren biopten te nemen.

Recidieven komen vaak voor, waarbij er in de beschikbare literatuur geen verschil werd gevonden in recidief percentage tussen de verschillende chirurgische technieken (20%-50%). Het voordeel van excisie is dat het geëxcideerde materiaal voor pathologisch onderzoek kan worden ingestuurd, echter laser behandeling levert een beter cosmetisch resultaat op.

Laser evaporisatie met CO2 laser is een laser ablatieve behandeling. Deze behandeling kan zowel voor unifocale of multifocale afwijkingen geschikt zijn en kan het beste plaats vinden in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie.

Chirurgische excisie

In principe wordt er gestreefd naar macroscopisch vrije snijranden, aangezien uit retrospectieve studies gebleken is dat bij positieve snijranden de kans op recidief vHSIL groter is. Hierbij moet er wel rekening gehouden worden met morbiditeit. Indien na chirurgische excisie de afwijking tot in de marge reikt is er geen reden tot re-excisie.

Gezien het multifocale karakter van vulvaire HSIL en redelijke kans op recidief afwijkingen ondanks chirurgische behandeling, is medicamenteuze behandeling met imiquimod crème 5% een zeer goed alternatief. De complete respons kans ligt rond 50% [v. Seters 2008, Pepas 2015]. De behandeling met 5% Imiquimod dient 3 keer per week te gebeuren, gedurende een periode van minimaal 16 weken. De bijwerkingen van imiquimod zijn zowel lokaal en systemisch, hiervoor moet aandacht zijn gedurende hele traject van behandeling. 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 een centrum met speciale expertise in vulva pathologie.

Een alternatieve medicamenteuze behandeling kan zijn de behandeling met cidofovir gel; een gerandomiseerde trial van cidofovir vs. imiquimod liet een complete respons van 46% voor beide behandelingen zien met mogelijk minder bijwerkingen voor de cidofovir groep [Tristram 2014]. Cidofovir is niet verkrijgbaar in Nederland.

Naar mening van de werkgroep heeft laserbehandeling of medicamenteuze behandeling met imiquimod de voorkeur. De behandeling moet altijd worden geïndividualiseerd en is afhankelijk van multifocaliteit.

Differentiated VIN

Behandeling van differentiated VIN is altijd chirurgisch, met een lokale excisie van het aangedane gebied met macroscopisch vrije snijranden rondom de afwijking. Door de beperkte ervaring met differentiated VIN, dient diagnostiek en behandeling hiervan plaats te vinden in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie.

Indien na chirurgische excisie de afwijking tot in de marge reikt, is er geen reden tot chirurgische excisie, maar wel tot strikte follow-up volgens het schema zoals bij vulvacarcinoom gevolgd wordt.

Het is belangrijk altijd aan foto documentatie voor het medisch dossier te denken.

Morbus Paget

De behandeling van vulvaire morbus Paget dient gecentraliseerd te worden [van der Linden M. 2019]. De zorg voor patiënten met vulvaire morbus Paget ligt overwegend bij gynaecologisch oncologen en dermatologen met vulvaire pathologie als aandachtsgebied. De standaard behandeling van vulvaire morbus Paget is van oudsher chirurgie waarbij vrije snijvlakken worden nagestreefd: afhankelijk van de laesie kan dit een lokale excisie of (skinning) (hemi-)vulvectomy zijn. Op basis van ervaring kan overwogen worden de excisie middels Moh's microchirurgie te verrichten, een beperkt aantal studies geeft hierbij een lager recidiefrisco [Long et al. 2017, Kim S, et al. 2017, Bae J, et al. 2013]. De laatste jaren is in onderzoeksverband de off-label behandeling met 5% imiquimod voor vulvaire morbus Paget met goede resultaten [van der Linden M, et al. 2017].

Melanoma in situ

Bij pigment afwijkingen die verdacht zijn voor melanoom of melanoma in situ dient er een **diagnostische** excisie gedaan te worden. Indien klinisch sterk verdacht en anatomisch mogelijk overweeg excisie met een marge van 5 mm. Indien er op voorhand een sterke verdenking op melanoom is, heeft het de voorkeur om patiënte te verwijzen naar een centrum met speciale expertise in vulva pathologie. Zie richtlijn Melanomen van de Ned Vereniging van Dermatologie.

Referenties

Bae J, Choi Y, Kim H, et al. 2013. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual woman data. J Am Acad Dermatol; 63(4): 632-7.

Kim S, Thompson A, Zubair A, et al. 2017. Surgical treatment and outcomes of women with extramammary Paget disease: a cohort study. Dermatol Surg ; 43(5): 708-14.

Long B, Schmitt A, Weaver A, et al. 2017. A matter of margins: Surgical and pathologic risk factors for recurrence in extramammary Paget's disease. Gynecol Oncol ; 147(2): 358-63.

Pepas L, et al.. 2015 Cochrane Rev Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev, 8: Cd007924.

Tristram A, et al.. 2014 Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT(3)VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial Lancet Oncol, 15(12): 1361-8

van der Linden M, Meeuwis K, van Hees C, et al. 2017. Topical 5% imiquimod cream for vulvar Paget disease: clinical efficacy, safety and immunological response. JMIR Protocols; 6(9): e178.

van der Linden M. Vulvar Paget disease. 2019:160-8. Proefschrift

van Seters M, et al. 2008 Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. N Engl J Med, 358(14):1465-1473.

FOLLOW-UP

In het algemeen is het van belang dat er bij de follow-up aandacht dient te zijn voor de psychologische en seksuologische impact van de aandoening en de behandeling [Grimm 2016].

Vulvaire HSIL

Na behandeling is jaarlijks follow-up geïndiceerd bij voorkeur in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie. Dit dient in principe levenslang gecontinueerd te worden. Indien nog zichtbare afwijkingen aanwezig dan dient er vaker dan 1 keer per jaar gecontroleerd te worden.

Differentiated VIN

dVIN heeft een aanzienlijke recidief kans voor zowel opnieuw dVIN als progressie naar invasief vulvacarcinoom, zeker in geval van positieve marge na excisie van dVIN. De werkgroep adviseert om in de eerste 2 jaar a 3 maanden een controle te verrichten in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie. Hierna wordt aanbevolen levenslang halfjaarlijks te controleren in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie.

M. Paget

Vulvaire morbus Paget heeft een hoge recidief kans: 35-56%. [van der Linden M 2018, Perez D 2014, Fanning J 1999]. Jaarlijkse controle wordt geadviseerd, bij klachten of toename van huidafwijkingen dient de controle vervroegd te worden [van der Linden M. 2019].

Het risico op invasie bij een initieel primaire niet-invasie vulvaire morbus Paget is volgens Nederlands onderzoek 7% [van der Linden M, 2018]. De ziekte-specifieke overleving van primaire niet-invasieve vulvaire morbus Paget is 98,8%, van primaire micro-invasieve vulvaire morbus Paget 100% en van primaire invasieve vulvaire morbus Paget 50%.

Melanoma in situ

Gezien het zeldzame karakter dat een melanoma in situ van de vulva zich agressiever kan gedragen dan een cutaan melanoom adviseert de werkgroep om in de eerste 2 jaar a 3 maanden een controle te verrichten in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie. Hierna wordt aanbevolen levenslang halfjaarlijks te controleren in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie.

Referenties

Fanning J, Lambert H, Hale T, et al. 1999. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. Am J Obstet Gynecol; 180(1 Pt 1): 24-7.

Grimm D, Eulenburg C, Brummer O, Schliedermann AK, Trillsch F, Prieske K, Giesecking F, Selka E, Mahner S, Woelber L. 2016 Sexual activity and function after surgical treatment in patients with (pre)invasive vulvar lesions. Support Care Cancer. 2016 Jan;24(1):419-428.

Perez D, Trakarnsanga A, Shia J, et al. 2014. Management and outcome of peri-anal Paget's disease: a 6-decade institutional experience. Dis Colon Rectum; 57(6): 747-51.

van der Linden M, Schuurman M, Bulten J, et al. 2018. Stop routine screening for associated malignancies in cutaneous non-invasive vulvar Paget disease? Br J Dermatol; 179(6): 1315-21.

van der Linden M, Oonk M, van Doorn H, et al. 2018 Vulvar Paget disease in the Netherlands: A national retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* ;81(4):956-962

van der Linden M. Vulvar Paget disease. 2019:160-8. Proefschrift

PREVENTIE

Vaccinatie

Het adequaat behandelen van de lichen sclerosus heeft als doel de preventie van het ontstaan van dVIN en vulvacarcinoom. Een laagfrequente onderhoudsdosering van corticosteroiden ook bij rustige lichen sclerosus is hier een belangrijk onderdeel van.

Voor verdere info verwijst de werkgroep naar de Richtlijn Lichen Sclerosus.[Lee et al.2015]

Referentie

Lee A, Bradford J, Fischer G 2015 Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. JAMA Dermatol. ;151(10):1061-7.

BIJLAGEN

Zoekstrategie

"Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix"[Mesh] OR "Bowen's Disease"[Mesh] OR "Carcinoma in situ"[Mesh] OR "Precancerous conditions"[Mesh] OR "Carcinoma in Situ"[tiab] OR "SIL"[Tiab] OR "Bowen"[tiab] OR "HSIL"[Tiab] OR "VIN"[Tiab] OR "intraepithelial neoplasia"[tiab] OR Premalignant lesion*[tiab] OR "intraepithelial carcinoma*"[tiab] OR "Bowenoid Papulosis"[tiab] OR "Squamous Intraepithelial Lesion*"[tiab] OR "High-grade squamous intraepithelial lesion*"[tiab] OR "Precancerous conditions"[tiab] 101381

AND "Vulva"[Mesh] OR Vulva*[tiab] 20511

Combinatie: Premaligne afwijkingen van de vulva: 2029

Limiet 2009-2019 627

Limiet 2014-2019 306