



Vulvaire intraepitheliale neoplasie

M. van der Linden¹, E.M.G. van Esch²

In dit artikel presenteren wij een overzicht van zowel de squameuze als het glandulaire type vulvaire intraepitheliale neoplasie (VIN): vulvaire high-grade squamous intraepithelial lesion (vHSIL, voorheen *usual* VIN), *differentiated* VIN en vulvaire morbus Paget. Het klinisch beeld, histologische afwijkingen, prognose en de therapeutische opties worden uiteengezet.

VULVAIRE (PRE)MALIGNITEITEN

In Nederland worden jaarlijks ruim 400 vrouwen gediagnosticeerd met een vulvacarcinoom. [1] In de meeste gevallen, meer dan 90%, is er sprake van een plaveiselcelcarcinoom. [2] De andere typen maligniteiten zijn het vulvaire adenocarcinoom, melanoom, basaalcelcarcinoom en zeldzame typen zoals bijvoorbeeld mesenchymale tumoren. Van het vulvaire plaveiselcelcarcinoom zijn twee precursor laesies bekend: het hoog risico humaan papillomavirus (hrHPV) geassocieerde vulvaire high-grade squamous intraepithelial lesion (vHSIL, voorheen *usual* vulvaire intraepitheliale neoplasie of uVIN) en het *differentiated* VIN (dVIN). Ongeveer 15-25% van de vulvaire plaveiselcelcarcinomen zijn hrHPV positief en ontstaan uit een vHSIL. [3] De overige plaveiselcelcarcinomen ontstaan uit een dVIN, wat geassocieerd is met lichen sclerosus. [4] De incidentie van een vulvaire premaligniteit, vHSIL en dVIN, in Nederland is de afgelopen jaren met 38% gestegen en ligt nu op 3,8 per 100.000 vrouwen. [5] Van het vulvaire adenocarcinoom is geen precursor laesie beschreven, hoewel het vaak geassocieerd is met de aandoening vulvaire morbus Paget. Jaarlijks worden in Nederland 10 tot 15 vrouwen gediagnosticeerd met vulvaire morbus Paget. [6]

vHSIL

Kliniek

Vulvaire HSIL komt bij relatief jonge patiënten voor: het is beschreven vanaf 15 jaar, maar wordt vooral gezien tussen 30-50 jaar. [5,7] vHSIL kan zich presenteren met klachten van jeuk of pijn terwijl ongeveer 30% van de patiënten geen klachten heeft. [7] vHSIL kan een grote variatie aan afwijkingen tonen: multifocaal of unifocaal, er kunnen papels of plaques aanwezig zijn en het kan rood, wit, paars of bruin gekleurd zijn (zie figuur 1). De risicofactoren voor het ontwikkelen van vHSIL zijn roken en/of een immuun gecompromiteerde status. [7]

Diagnostiek

De diagnose vHSIL wordt gesteld via een biopt. In geval van multifocale laesies is het advies alle afwijkingen te bioteren, een zogeheten vulvamapping. Het biopt dient genomen te

worden aan de rand van de laesie, waarin ook de normale huid wordt gebiopteerd. Histologische afwijkingen die gezien worden bij vHSIL zijn afwijkende maturatie en abnormale nucleï op verschillende niveau's van het epitheel. [8] Vaak is er sprake van acanthose, parakeratose en/of hyperkeratose. Ook kunnen afwijkingen passend bij een hrHPV infectie worden herkend. Immunohistochemisch is het vulvaire HSIL doorgaans p16 positief en p53 negatief. [9]

Prognose

Een recente Nederlandse studie toonde dat patiënten met een onbehandelde vHSIL een risico van 9,7% hebben om in de 10



Figuur 1. Vulvaire high-grade squamous intraepithelial laesie. A: erythematous squameuze plaque links op het perineum. B: multipole bruin verkleurde condylomateuze papels. C: witte squameuze plaque op labia minora. D: erytheem rondom introitus. [21] Publicatie met toestemming van auteurs [21].

¹ Gynaecoloog in opleiding, afdeling Verloskunde en gynaecologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede.

² Gynaecoloog, fellow gynaecologische oncologie, afdeling Verloskunde en gynaecologie, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven.



Figuur 2. Differentiated vulvaire intraepitheliale neoplasie. A: vuurrode erythemateuze laesie. B: Lichen sclerosus met bij de fissura dVIN. C: vulvacarcinoom in achtergrond van dVIN. Foto's met toestemming van patiënten.

jaar na diagnose een vulvaire plaveiselcelcarcinoom te ontwikkelen. [5] Indien behandeld is deze kans lager tot 5% waarbij patiënten met recidiverende vHSIL een risico van 8% hebben op het ontwikkelen van een carcinoom. In deze studie werd gezien dat het tijdsinterval tussen vHSIL en het ontwikkelen van een maligniteit gemiddeld 4,1 jaar betreft. De recidiefkans van vHSIL na behandeling ligt tussen de 30-40% en is hoger in geval van multifocaliteit. [10]

Behandeling

De behandeling van vHSIL is afhankelijk van patiënt- en laesiekaracteristieken. In de internationale richtlijnen zijn de meest gebruikte therapeutische optie is chirurgische excisie, topicaal 5% imiquimod en laser ablatie. Waarbij excisie het meest toegepast wordt voor unifocale laesies en imiquimod en/of laser vaker in geval van multifocale vHSIL. Beschreven alternatieven zijn cidofovir 1% gel in experimentele setting, fotodynamische therapie of behandeling met 5-fluorouracil. Een afwachtend beleid is eveneens een mogelijkheid indien er geen klachten zijn en geen verdenking op maligne ontaarding. In de behandeling dient er ook diagnostiek naar multicentrische hrHPV infectie plaats (in ongeveer 40% van de patiënten) te vinden waarbij cervicale cytologie geadviseerd wordt. Na behandeling dient regelmatige follow-up plaats te vinden. [11]

dVIN

Kliniek

dVIN komt voornamelijk bij oudere patiënten voor, 60-80 jaar. [7] Het geeft klachten van jeuk, pijn of droogheid. Vaak is er sprake van een unifocale erythemateuze, glanzende soms wat verheven laesie in een achtergrond van dikke, witte lichenoid plaque (zie figuur 2).

In de laatste jaren is de (h)erkenning van dVIN fors gestegen; initieel werd het veelal rondom HPV-negatief vulvaire plaveiselcarcinoom gezien, en zelden als solitaire afwijking gezien. [5,12]

Diagnostiek

Een dVIN laesie wordt gediagnosticeerd door middel van biopsie, waarbij dezelfde richtlijnen gelden als bij een vHSIL.

Histologisch toont het dVIN verdikt epitheel met verlengde en geanastomoseerde retelijsten, dys- en parakeratose. [12] In de parabasale lagen van het epitheel wordt premature maturatie gezien met grote eosinofiele cellen, Tevens kunnen er atypische mitotische figuren kunnen in de onderste lagen gezien worden. De oppervlakkige cellagen tonen normale maturatie zonder atypische cellen. DVIN kan immunohistochemisch positief aankleuren op p53. [9] Opvallend is dat dVIN in 60-85% naast het vulvacarcinoom wordt gediagnosticeerd. dVIN heeft een korte intraepitheliale fase en een hoge maligne potentiaal.

Prognose

Ten opzichte van vHSIL heeft dVIN een hoger risico tot het ontwikkelen van een vulvacarcinoom: 50,0% in 10 jaar na diagnose dVIN. [5] In deze populatie werd de diagnose vulvacarcinoom 1,4 jaar na diagnose dVIN gesteld. De recidiefkans van dVIN is 15-50%.

Behandeling

De behandeling van dVIN is chirurgisch waarbij gestreefd wordt naar vrije snijvlakken. Een analyse van de snijvlakmarge in het HPV negatieve plaveiselcelcarcinoom liet zien dat niet de vrije marge, maar de aanwezigheid van dVIN met of zonder lichen sclerosus het recidiefrisico negatief beïnvloedt: het 10-jaars risico is 2,4 maal verhoogd van 44,8% in geval van enkel dVIN naar 76,4% in combinatie met lichen sclerosus. [13] In geval van dVIN dient na behandeling levenslange follow-up plaats te vinden waarbij de eerste vijf jaar het follow-up schema van het vulvacarcinoom wordt geadviseerd. [14]

VULVAIRE M. PAGET

Kliniek

Vulvaire morbus Paget geeft klachten van een branderige of jeukende vulvaire laesie waarbij een erythematosquameuze afwijking gezien kan worden met typische *cake-icing scaling* (zie figuur 3). Vulvaire m. Paget komt voornamelijk bij postmenopauzale vrouwen voor. De aandoening kan primair met een cutane origine zijn, of secundair aan een urologische of

intestinale maligniteit. [15] De cutane aandoening kan niet-invasief, micro-invasief of invasief zijn, in het laatste geval wordt gesproken van een vulvaire adenocarcinoom.

Diagnostiek

De diagnose wordt gesteld op basis van histologie. Er zijn in de epidermis grote ovaal-ronde cellen te zien, zogeheten Paget cellen. Deze cellen zijn pathognomisch voor de aandoening, maar de origine is onbekend. [16] Ze worden relatief vaak in betrokkenheid van de haarfollikels, talg- en zweetklieren gezien. [17] Het is altijd noodzaak een uitgebreide sampling van de afwijking te doen, een zo geheten vulva-mapping om eventuele invasie uit te sluiten. Van vulvaire morbus Paget is bekend dat er intra-epitheliaal een grotere uitbreiding van ziekte kan zijn dan aan de huid gezien wordt. [18]

Van oudsher werd vulvaire morbus Paget altijd geassocieerd met het mammacarcinoom, intestinale en urologische maligniteiten. Dit had als gevolg dat ten tijde van het stellen van de diagnose vulvaire morbus Paget, patiënten uitgebreid gescreend werden op andere maligniteiten. Recentelijk onderzoek toont echter dat er zelden casus beschreven zijn van gelijktijdige diagnose van zogenoemde geassocieerde maligniteiten en vulvaire morbus Paget. [6,19] Er lijkt niet langer noodzaak te zijn voor standaard screening in geval van cutane, niet-invasieve vulvaire morbus Paget.

Prognose

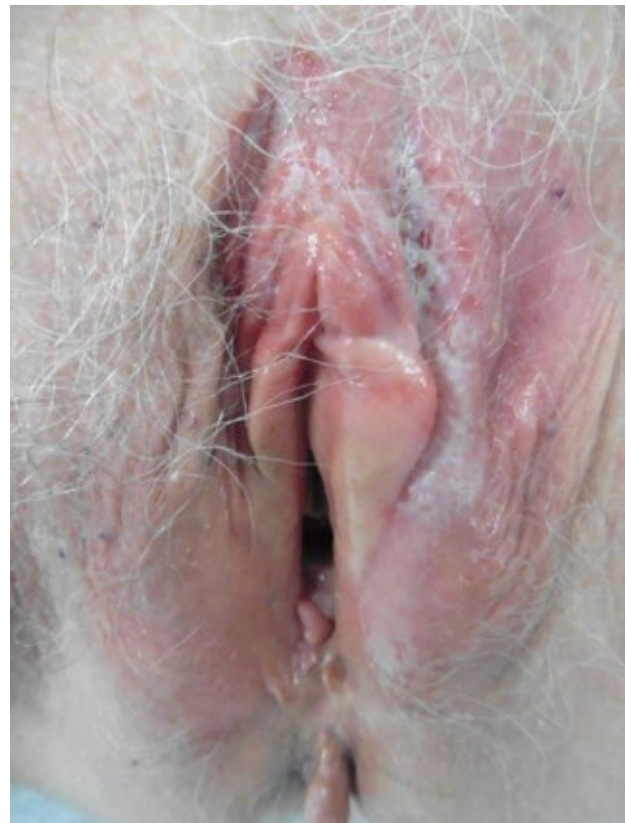
De prognose van niet-invasieve vulvaire morbus Paget is gunstig ten aanzien van overleving. In een Nederlandse retrospectieve cohortstudie werd een vijfjaarsoverleving van 98,9% gezien voor niet-invasieve vulvaire morbus Paget, en 100% voor micro-invasieve vulvaire morbus Paget. [20] Patiënten met invasieve vulvaire morbus Paget hebben een vijfjaarsoverleving van 50%, conform het squameus vulvacarcinoom. In bovengenoemde retrospectieve cohortstudie ontwikkelde 8% van de patiënten met een initieel niet-invasieve vulvaire morbus Paget een vulvaire adenocarcinoom. Dit gebeurde na een mediane periode van 62 maanden (31-165 maanden).

Behandeling

In geval van (micro-)invasieve vulvaire morbus Paget wordt chirurgische behandeling conform de richtlijnen van het vulvacarcinoom geadviseerd. Bij cutane, niet-invasieve vulvaire morbus Paget kan eventueel worden afgewacht, een off-label behandeling met 5% topicale imiquimod worden overwogen of een chirurgische excisie worden verricht. De recidiefkans van vulvaire morbus Paget is hoog: 35-70%. [19, 20] Vaak krijgen patiënten meer dan één recidief. Bij patiënten die chirurgische behandeling ondergaan, wordt uiteraard gestreefd naar het behalen van vrije snijranden; desondanks worden er hoge recidiefcijfers beschreven. Ook bij vulvaire morbus Paget is levenslange follow-up noodzakelijk.

CONCLUSIE

In dit artikel zijn de klinische kenmerken, het diagnostisch proces en de therapeutische opties uiteengezet van drie verschillende soorten intraepitheliale afwijkingen van de vulva.



Figuur 3. Vulvaire morbus Paget. Erythematosquameuze plaque in interlabiale sulcus en clitoris capuchon met erythemateuze labia minora en majora. Foto met toestemming van patiënte.

Behandeling van VIN dient ter verlichting van klachten en om de kans op ontwikkelen van een maligniteit te voorkomen. Daarbij heeft dVIN de hoogste maligne potentiaal en de kortste intraepitheliale fase. Tijdige herkenning en behandeling van deze premaligne laesies is van belang alsmede levenslange follow up.

REFERENTIES

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Nederlandse Kankerregistratie database, 2020. Beschikbaar via: <http://www.cijfersoverkanker.nl>.
2. Pleunis N, Schuurman MS, van Rossum MM, et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):440-5.
3. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):310-7.
4. van den Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. 2011;24(2):297-305.
5. Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021;148:90-8.
6. van der Linden M, Schuurman MS, Bulten J, et al. Stop routine screening for associated malignancies in cutaneous noninvasive vulvar Paget disease? *Br J Dermatol.* 2018;179(6): 1315-21.
7. Lebreton M, Carton I, Brousse S, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol*

SAMENVATTING

Vulvacarcinomen zijn in meer dan 90% plaveisclcarcinomen. Het plaveisclcarcinoom van de vulva kent twee precursor laesies: vulvaire high grade squamous intraepithelial lesion (vHSIL) en differentiatie vulvaire intraepitheliale neoplasie (dVIN). vHSIL is geassocieerd met een hoog risico humaan papilloma virus infectie en kent grote variatie aan klinische presentatie. dVIN is geassocieerd met lichen sclerosus. Zowel vHSIL als dVIN hebben een maligne potentiaal waarbij de kans op maligne ontanding voor dVIN veel hoger is. dVIN moet daarom primair chirurgisch behandeld worden. In geval van vHSIL is er naast chirurgie ook plaats voor behandeling met topische 5% imiquimod of laser ablatie. Het adenotype vulvacarcinoom is geassocieerd met vulvaire morbus Paget. Vulvaire morbus Paget is een zeldzame aandoening met chronisch karakter en maligne potentiaal. Van oudsher is het geassocieerd met andere maligniteiten, recent onderzoek toont dat er geen noodzaak is voor aanvullende screening. Naast chirurgische behandeling kan off-label behandeling met 5% imiquimod overwogen worden.

TREFWOORDEN

Vulva - extra-mammaire morbus Paget - vulvaire intraepitheliale neoplasie - VIN.

SUMMARY

Vulvar malignancies are in general squamous cell carcinomas (VSCC). VSCC has two precursor lesions: vulvar high grade squamous cell intraepithelial lesion (vHSIL) and differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN). vHSIL is associated with a high risk human papilloma virus (hrHPV) infection and has a great variety of clinical presentation. dVIN is associated with the chronic condition of lichen sclerosus. Both precursor lesions have a malignant potential whereas this is higher for dVIN compared to vHSIL. dVIN is treated surgically, vHSIL may also be treated with topical 5% imiquimod cream or laser ablation. There is no evident precursor lesion for vulvar adenocarcinoma, however it is associated with vulvar Paget disease. Vulvar Paget disease is a rare, chronic disease with malignant potential. Historically it was associated with other malignancies, but recent studies show no need for standard screening. Besides surgical treatment, off-label treatment with topical 5% imiquimod cream can be considered.

KEYWORDS

Vulva - extra-mammary Paget disease - vulvar intraepithelial neoplasia - VIN.

- Obstet Hum Reprod.* 2020;49(9):1018-01.
- Preti M, Ronco G, Ghiringhelo B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer.* 2000; 88(8):1869-76.
 - Hoevenaars BM, van der Avoort IAM, de Wilde PCM, et al. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2008;123(12):2767-73.
 - van Esch EMG, Dam MCI, Osse MEM, et al. Clinical characteristic associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;23(8):1476-83.
 - Werkgroep Oncologische Gynaecologie. Intra-epitheliale neoplasieën van de vulva, versie 1.3, 2010. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl>.
 - van den Einden LCG, de Hullu JA, Massuger LFAG, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013;26(6):874-80.
 - Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):266-75.
 - Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Conceptrichtlijn Premaligniteiten van de vulva, module 5: Follow up; kankerrisico. Ongepubliceerd.
 - Wilkinson E, Brown H. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 549-54.
 - Wilkinson E. Premalignant and malignant tumors of the vulva. In: Kurman R (ed.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5th edition. New York: Springer-Verlag New York Inc. 2002:123-8.
 - Konstantinova AM, Shelekhova KV, Steward CJ, et al. Depth and patterns of adnexal involvement in primary extramammary (anogenital) Paget disease: a study of 178 lesions from 146 patients. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(11):802-8.
 - Gunn RA, Gallager HS. Vulvar Paget's disease: a topographic study. *Cancer.* 1980;46(3):590-4.
 - van der Linden M, Meeuwis KAP, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MIE, de Hullu JA. Paget's disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;101:60-74.
 - van der Linden M, Oonk MHM, van Doorn HC, et al. Vulvar Paget disease in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):956-62.
 - Preti M, Igidbashian S, Costa S, et al. VIN usual type – from the past to the future. *eCancer.* 2015;9:531.

CORRESPONDENTIEADRES

Michelle van der Linden

E-mail: michelle.vanderlinden@radboudumc.nl