



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Premaligniteiten van de vulva (VIN)

Inhoudsopgave

Premaligniteiten van de vulva (VIN)	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Premaligniteiten van de vulva	3
Algemeen VIN	4
Diagnostiek VIN	8
Behandeling VIN	9
De status van de snijranden bij lokale excisie voor vulvaire HSIL	10
Vulvaire HSIL bij immuungecompromitteerde (inclusief HIV- positieve) patiënten	13
Preventie VIN	17
De correlatie tussen stoppen met roken en het aantal recidieven van vulvaire HSIL	18
Preventieve Humaan Papillomavirus (HPV) vaccinatie na behandeling voor vulvaire HSIL	22
Follow-up VIN	25
Kankerrisico bij vrouwen met gedifferentieerde VIN (dVIN)	26
Cervixscreening (HPV en cytologie)	30
Voorlichting VIN	33

Startpagina - Premaligniteiten van de vulva

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijnmodules richten zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste behandeling is van een premaligniteit van de vulva. In de richtlijnmodules komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Diagnostiek van de premaligniteiten van de vulva;
- Alle vormen van behandeling voor patiënten met een premaligniteit van de vulva;
- De follow up van patiënten met een premaligniteit van de vulva;
- Voorlichting voor patiënten met een premaligniteit van de vulva.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijnmodules zijn geschreven voor zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met een premaligniteit van de vulva.

Voor patiënten

Vrouwen die pijn of jeuk hebben of veranderingen bemerken aan de huid van de vulva moeten daar niet mee doorlopen maar naar de huisarts gaan. Zij zullen zo nodig een verwijzing voor een gynaecoloog krijgen of daarom kunnen vragen. Omdat er aandoeningen zijn die, als ze niet behandeld worden, kunnen ontaarden in schaamlipkanker (vulvakanker) moeten de klachten serieus genomen worden. Bij aanhoudende klachten (pijn, jeuk of veranderende huid) kan er namelijk sprake zijn van een voorstadium van kanker.

Meer informatie kan gevonden worden in de patiënteninformatie via [Olijf.nl](https://www.lijf.nl).

Klik [hier](#) voor Thuisarts patiëntinformatie.

Algemeen VIN

Er worden drie soorten intra-epitheliale neoplasieën (IN) van de vulva onderscheiden:

1. Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN), uitgaande van het plaveiselepitheel. Deze worden onderverdeeld in vulvaire HSIL (high grade squamous intra-epithelial lesion) en differentiated VIN
2. Morbus Paget (MP) van de vulva. Dit is een intra-epitheliale neoplasie van cilinderepitheelcellen in de epidermis en de huidadnexen
3. Melanoma in situ

De term vulvaire intra-epitheliale 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 intra-epitheliale 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, welke in 2015 verder werd aangepast. De klassieke indeling van VIN 1-2-3 is verlaten; 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 die eerst usual VIN werd genoemd, en in de 2015 herziening HSIL (high grade squamous intra-epithelial lesion).

De term (well) differentiated VIN 3/ VIN simplex werd aangepast naar 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 terminologie uniform wordt gebruikt en er onderscheid wordt gemaakt tussen HPV-gerelateerde VIN (HSIL) en niet-HPV gerelateerde VIN (differentiated VIN).

Friedrich (1976)	Wilkinson et al (1986)	Sideri et al (2005)	Bornstein et al (2015)
Vulvaire atypie	VIN 1	Flat condyloma or HPV effect	LSIL
A. zonder dystrofie	VIN 2	VIN, usual type	HSIL
B. met dystrofie			
Squameus carcinoma in situ	VIN 3	VIN usual type	HSIL
	Differentiated VIN	VIN, differentiated type	DVIN, differentiated-type VIN

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

Incidentie en etiologie:*HSIL*

Vulvaire HSIL 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 vulvaire HSIL 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-vaccinaties zal het merendeel van deze laesies in de toekomst mogelijk voorkomen kunnen worden. Het uiteindelijke effect op de incidentie van vulvaire HSIL zal pas over ongeveer 20-30 jaar merkbaar zijn. Het immuunsysteem speelt, zoals bij alle HPV-gerelateerde afwijkingen, een belangrijke rol bij het ontstaan vulvaire HSIL; risicofactoren zijn roken, afweerstoornissen (bijv. HIV) en gebruik van immuunsuppressiva (bijv. na orgaantransplantatie).

Differentiated VIN

Van alle VIN laesies, is slechts 2.5% differentiated VIN. Bij 80% van alle vulvaire plaveiselcelcarcinomen kan dVIN in het zelfde preparaat worden aangetroffen. Hier zijn verschillende redenen voor te geven: zowel klinisch als histopathologisch is het een moeilijke diagnose. 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 intra-epitheliale 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.

Maligne potentie*HSIL*

De maligne potentie van HSIL is relatief laag, tussen de 3 en 6% bij behandelde patiënten. Verschillen in maligne potentie tussen uni- en multifocale laesies konden niet gevonden worden. De behandeling van HSIL verlaagt de kans op het ontwikkelen van een maligniteit.

Differentiated VIN

Gezien de onderdiagnose van de solitaire differentiated VIN laesie is het schatten van de maligne potentie lastig. De maligne potentie wordt geschat op 32%, met een relatief korte intra-epitheliale fase van 23 maanden. Gezien de hoge maligne potentie, wordt excisie als meest aangewezen behandeling gezien.

Vulvaire morbus Paget

Vulvaire morbus Paget wordt van oudsher geduid als een adenocarcinoma in situ. Het is vernoemd naar de door Sir James Paget beschreven eczemateuze tepelafwijking met onderliggend adenocarcinoom van de mamma [Paget 1874].

Classificatie

Vulvaire morbus Paget wordt in de literatuur geclassificeerd volgens de indeling van Wilkinson [Wilkinson et al 2002], waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen primaire niet-invasieve, primair invasieve en secundaire Paget. In Nederland wordt de meer gebruikelijke verdeling van 'niet-invasief', 'micro-invasief' of 'invasief' gebruikt.

Primair, cutaan:
<ul style="list-style-type: none"> • Niet-invasief: Paget cellen enkel intra-epitheliaal
<ul style="list-style-type: none"> • Micro-invasief: Paget cellen <1 mm onder basaal membraan
<ul style="list-style-type: none"> • Invasief: Paget cellen \geq1 mm onder basaal membraan/adenocarcinoom
Secundair, intestinale origine
Secundair, urologische origine

Incidentie

Vulvaire morbus Paget is een zeldzame huidaandoening, retrospectief onderzoek in Nederland beschrijft een incidentie van 13 vrouwen per jaar voor alle soorten vulvaire morbus Paget. Primair niet-invasieve vulvaire morbus Paget heeft een incidentie van 10 vrouwen per jaar in Nederland.[van der Linden 2018].

Spreiding en concentratie

Bij uitgebreide laesies of bij onvoldoende ervaring met de behandeling van premaligniteiten van de vulva kan overleg met of verwijzing naar een centrum met speciale expertise in vulvopathologie plaatsvinden. Bij differentiated VIN is, gezien de beperkte ervaring en onzeker beloop, verwijzing naar een centrum met speciale expertise in vulvopathologie geïndiceerd.

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

Naast deze algemene zoek strategieën werden er uitgangsvragen geformuleerd die uitgewerkt en beschreven zijn in onderstaande modules van de richtlijn.

Zie ook de pdf 'Algemeen - Premaligniteiten van de vulva' in de bijlagen.

Referenties

Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, and Reutter J 2016, The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions; Obstet Gynecol, 127(2): 264-8

Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med. 2005 Nov;50(11):807-10.

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, 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.

Wilkinson E, Brown H 2002. Vulvar Paget disease of urothelial origin: A report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. Hum Pathol; 33(5): 549-54.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Diagnostiek VIN

Zie de pdf '[Diagnostiek - Premaligniteiten van de vulva](#)' in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Behandeling VIN

Zie de pdf 'Behandeling - Premaligniteiten van de vulva' in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

De status van de snijranden bij lokale excisie voor vulvaire HSIL

Uitgangsvraag

Leiden positieve snijranden bij patiënten met vulvaire HSIL vaker tot een recidief of progressie naar maligniteit in vergelijking met negatieve snijranden?

Aanbeveling

Streef bij excisie van een vulvaire HSIL naar macroscopisch vrije snijranden.

Verricht geen re-excisie indien er sprake is van positieve snijranden na resectie van vulvaire HSIL, maar verricht wel follow up op dezelfde wijze als bij negatieve snijranden.

Overwegingen

Indien er een chirurgische excisie plaatsvindt van een vulvaire HSIL is het niet mogelijk hier een marge voor aan te geven. Uit de beschikbare literatuur kan men concluderen dat het het beste is om te streven naar macroscopisch vrije resectie randen.

De expertgroep is van mening dat er bij positieve snijranden geen reden is om een re-excisie te verrichten in geval van vulvaire HSIL, gezien de relatief beperkte kans op progressie naar een maligniteit en de andere behandelopties die er zijn voor vulvaire HSIL, zoals imiquimodbehandeling en lasertherapie. Vanwege de kans op recidief is follow-up na lokale excisie altijd aangewezen, ongeacht de status van de snijranden.

Onderbouwing

Achtergrond

Lokale excisie is één van de behandelingen voor vulvaire hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie (HSIL). Chirurgische behandeling van vulvaire HSIL gaat gepaard met morbiditeit en kans op recidief. Het is niet duidelijk of positieve snijranden na een lokale excisie leiden tot een verhoogde kans op recidief vulvaire HSIL, vergeleken met negatieve snijranden.

Conclusies

laag GRADE	<p>Patiënten met positieve snijranden na een lokale excisie voor vulvaire HSIL hebben een verhoogde kans op een recidief vulvaire HSIL in vergelijking met patiënten met negatieve snijranden.</p> <p><i>Bronnen:</i> Van Seters 2005, Satmary 2018, Wallbillich 2012</p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Er werden geen RCT's gevonden die voldeden aan de PICO. Er werden een systematische review en drie retrospectieve cohortstudies gevonden die voldeden aan de PICO met in totaal 1.513 vrouwen. Alle studies hebben een risico op bias.

In de systematische review werd het natuurlijk beloop van vulvaire HSIL onderzocht in 3.322 vrouwen, van wie er 1.921 chirurgische behandeling ondergingen. Van deze vrouwen waren er 480 evalueerbaar met bekende

status van de snijranden (Van Seters 2005). Daarnaast werden er twee andere retrospectieve cohortstudies gevonden. De studie van Wallbillich uit 2012 heeft het effect van snijranden op het krijgen van een recidief bij 147 vrouwen onderzocht die een lokale excisie voor vulvaire HSIL ondergingen. Satmary (2018) deed hetzelfde in 418 vrouwen met vulvaire HSIL.

Vanwege het retrospectieve karakter van de studies was er geen informatie beschikbaar met betrekking tot de grootte en uitbreiding van de laesies hetgeen de interpretatie van de uitkomsten kan beïnvloeden. Daarnaast was er in de studies een relatief korte follow-up-periode van toepassing. Ook werd in geen van de studies beschreven of er een relatie was tussen de plaats van de primaire laesie en de plaats van het recidief. De geïncludeerde studies maakten geen onderscheid tussen HSIL en dVIN. De studie van Iversen (1998) heeft trends in incidentie en overleving van vulvaire intra-epitheliale neoplasie en vulvacarcinoom in Noorwegen onderzocht. In deze studie waren 468 vrouwen met HSIL opgenomen. Dit is de enige studie die een verband heeft beschreven tussen snijranden en de kans op maligne progressie.

Resultaten

Recidief vulvaire HSIL

Voor deze uitkomstmaat zijn 1.045 vrouwen evalueerbaar uit de drie onderzoeken.

Alle drie de studies vonden dat het risico op het krijgen van een recidief vulvaire HSIL na een lokale excisie met vrije snijranden lager was dan na positieve snijranden.

- Van Seters 2005: minder kans op recidief na vrije snijranden dan na positieve snijranden (49/291 patiënten, 17% vs 89/189 patiënten, 47%) ($p < 0.001$).
- Wallbillich 2012: minder kans op recidief na vrije snijranden dan na positieve snijranden (6/55 patiënten, 11% vs 29/92 patiënten, 32%) ($p = 0.005$).
- Satmary 2018: positieve snijranden; OR 8.17; 95% CI 4.6-14.51). Minder kans op recidief na vrije snijranden dan na positieve snijranden (19/214 patiënten, 9% vs 85/204 patiënten, 42%) ($p < 0.001$).

Progressie naar maligniteit

Voor deze uitkomstmaat is er één studie (Iversen 1998) gevonden die de kans op maligne progressie bij negatieve snijranden ten opzichte van positieve snijranden na lokale excisie voor vulvaire HSIL heeft beschreven. Van de 468 vrouwen met intra-epitheliale neoplasie hebben er 16 (3,4%) een vulvacarcinoom ontwikkeld. Acht van deze 16 vrouwen hadden negatieve snijranden, van zeven was de status van de snijranden "niet-conclusief" en van één was de snijrand positief. In deze studie werd geen vergelijking gemaakt met de status van de snijranden in vrouwen die geen maligniteit hebben ontwikkeld.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de reductie in incidentie van recidief vulvaire HSIL werd gedefinieerd als "laag". Over de reductie van de kans op maligne progressie bij negatieve snijranden ten opzichte van positieve snijranden kan geen uitspraak worden gedaan, vanwege het ontbreken van voldoende literatuur.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- P** vrouwen met vulvaire HSIL die lokale excisie ondergaan
- I** positieve snijranden
- C** negatieve snijranden
- O** progressie naar maligniteit, recidief vulvaire HSIL

De werkgroep achtte de incidentie van recidief vulvaire HSIL en progressie naar maligniteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren

Er werd breed gezocht in de bekende databases (Medline (via OVID), Pubmed, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley). In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die gebruikt is voor Pubmed. De search werd verricht op 1 oktober 2019 en resulteerde in 163 treffers. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie tien studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en acht studies definitief geselecteerd. Van deze acht studies bleken de resultaten van vier studies te zijn gebruikt in een systematische review (van Seters 2005). Daarom zijn er uiteindelijk vier studies meegenomen in de literatuuranalyse.

Resultaten

Er werden vier onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Iversen T., Tretli S. (1998). Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol.*;91(6): 969-972.
- Satmary W., Holschneider C.H., Brunette L.L., Natarajan S. (2018). Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol. Oncol.*;148:126-131.
- Van Seters M., van Beurden M., de Craen A.J.M. (2005). Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol. Oncol.*; 97: 645-651.
- Wallbillich J.J., Rhodes H.E., Milbourne A.M., Munsell M.F., Frumovitz M., Brown J., Trimble C.L., Schmeler K.M. (2012). Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN2/3): Comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol. Oncol.*; 127: 312-315.

Vulvaire HSIL bij immuungecompromitteerde (inclusief HIV- positieve) patiënten

Uitgangsvraag

Wordt vulvaire HSIL bij immuungecompromitteerde patiënten (inclusief HIV-positieve patiënten) bij voorkeur behandeld door middel van chirurgie of Imiquimod 5% crème?

Aanbeveling

Overweeg bij immuungecompromitteerde patiënten met vulvaire HSIL, naast excisie, een behandeling met imiquimod 5% creme.

Overleg met de andere behandelaars van immuungecompromitteerde patiënten omdat gelijktijdig gebruik van immuunmodulerende middelen interactie kan geven.

Overwegingen

Vanwege het gebrek aan goede literatuur is de werkgroep van mening dat voor immuun- gecompromitteerde patiënten (inclusief HIV-positieve patiënten) met vulvaire HSIL gekozen moet worden voor de standaard chirurgische behandeling. Imiquimod 5% crème wordt off-label gebruikt voor de behandeling van vulvaire HSIL en er is onvoldoende bewijs dat dit bij deze groep patiënten even goed of beter werkzaam is dan een chirurgische interventie.

Chirurgie geeft risico op co-morbiditeit en seksueel disfunctioneren. Dit kan leiden tot vragen over of problemen met seksualiteit dan wel de seksuele gezondheid. Bij Imiquimod 5% crème worden vaak lokale bijwerkingen, een gevoel van vermoeidheid en algehele malaise beschreven.

Opgemerkt moet worden dat er een onderscheid gemaakt kan worden tussen HIV-positieve patiënten en immuungecompromitteerde patiënten. In Nederland zijn de meeste HIV-patiënten goed ingesteld op hun behandeling, waarbij de mate van immunosuppressieve status beperkt lijkt te zijn.

Mocht een behandeling met Imiquimod 5% crème worden overwogen, dient men rekening te houden dat het gelijktijdig gebruik van immuunmodulerende middelen interactie kunnen geven. De expertgroep is van mening dat overleg met medebehandelaars gewenst is.

De expertgroep is van mening dat vanwege het gekende risico op een recidief of de ontwikkeling van een maligniteit frequente follow-up-controles noodzakelijk zijn.

Onderbouwing

Achtergrond

Immuungecompromitteerde patiënten hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van genitale pre-maligniteiten (Hinten, 2012; Gormley 2012). Het aantal studies over de behandeling van vulvaire HSIL bij immuungecompromitteerde patiënten en/of HIV-positieve patiënten is beperkt. Ten opzichte van immunocompetente patiënten, presenteren immuungecompromitteerde- en HIV-positieve patiënten, zich

vaker op jongere leeftijd en met multifocale afwijkingen. In de groep immuungecompromitteerde- en HIV-positieve patiënten is er sprake van een korter recidief vrij interval en bestaat er een verhoogd risico op het ontstaan van een vulvacarcinoom (Bradbury 2016; van Esch 2013). De behandeling in deze groepen is afhankelijk van patiëntkarakteristieken (leeftijd, aantal afwijkingen, locatie van afwijkingen en co-morbiditeit). Behandeling met excisie en Imiquimod 5% crème zijn in beide groepen beschreven, maar data zijn zeer beperkt en van slechte kwaliteit. Dit komt onder andere doordat HIV-positieve- of immuungecompromitteerde status in veel studies naar vulvaire HSIL (High grade Squamous Intra-epithelial Lesion) als exclusie criterium gebruikt is (Lawrie 2016). Er wordt verondersteld dat Imiquimod 5% crème bij immuungecompromitteerde patiënten mogelijk minder goed werkzaam is. Imiquimod is een immunomodulerende stof die na cutane toepassing een lokale immuunrespons induceert. Bij immuungecompromitteerde patiënten zou deze respons mogelijk minder gemakkelijk optreden.

Conclusies

zeer laag GRADE	Imiquimod 5% crème kan worden overwogen als behandeling voor vulvaire HSIL bij HIV-positieve vrouwen. <i>Bronnen: Dosekun, 2013</i>
zeer laag GRADE	Excisie is de behandeling van eerste keus voor vulvaire HSIL. Imiquimod 5% crème, laserablatie en electrocauterisatie kunnen worden overwogen, ook bij HIV-positieve patiënten met vulvaire HSIL. In deze groep moet extra aandacht zijn voor een klinisch residu of recidief. <i>Bronnen: Bradbury, 2016</i>

Samenvatting literatuur

Er werden geen RCT's gevonden die voldeden aan de PICO. Er werd een case report en een observationele studie gevonden. In het case report worden 14 HIV-positieve vrouwen beschreven met verschillende vulvaire afwijkingen waarvan acht vrouwen met een vulvaire HSIL. Zeven hiervan werden behandeld met Imiquimod 5% crème en één met een combinatie van Imiquimod 5% crème en excisie. Er was sprake van volledige remissie met een gemiddelde behandelduur van drie maanden. De meeste van deze vrouwen (6/8) ontvingen behandeling voor hun HIV en hadden een CD4-aantal boven de 200 cellen/uL (Dosekun, 2013).

In een observationele cohortstudie werden 107 patiënten geïncludeerd met vulvaire intra-epitheliale neoplasie, waarvan 37 HIV-positief. Vijftien hiervan werden behandeld met excisie (45,5%), en 3 (9,1%) met Imiquimod 5% crème. De overige patiënten werden behandeld met laserablatie of een combinatie van behandelingen. Excisie was de behandeling van 1^e keus. Jonge vrouwen met multifocale afwijkingen werd de keuze gegeven om te behandelen met laserablatie of electrocauterisatie. Indien chirurgie niet gewenst was, werd de optie tot Imiquimod 5% crème besproken. 19/107 vrouwen ontvingen aanvullende behandeling voor een klinisch residu. 50% hiervan was HIV-positief. Het is niet na te gaan hoeveel patiënten van deze groep vrouwen met Imiquimod 5% of excisie was behandeld. Van de totale groep HIV-positieve patiënten kreeg 51,5% een recidief (Bradbury 2016).

Resultaten

Zeven HIV-positieve vrouwen werden effectief behandeld met Imiquimod crème. De gemiddelde behandelduur bedroeg drie maanden (Dosekun, 2013). 37/107 patiënten met vulvaire HSIL waren HIV-positief. De behandeling van eerste keus betrof excisie.

Indien wenselijk werden patiënten behandeld met Imiquimod 5% crème, laserablatie of electrocauterisatie. 19/107 vrouwen ontvingen aanvullende behandeling voor een klinisch residu, 50% hiervan was HIV-positief. Van de totale groep HIV-positieve patiënten kreeg 51,5% een recidief (Bradbury, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten complete respons en risico op recidief is met 1 niveau verlaagd tot zeer laag gezien de imprecisie, laag aantal patiënten. De bewijskracht voor de uitkomstmaten bijwerkingen en impact van behandeling is niet bepaald omdat deze niet in de studies voorkwam.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P: Immungecompromitteerde patiënten met vulvaire HSIL (High grade Squamous Intra-epithelial Lesion).

I: Behandeling van vulvaire HSIL bij immungecompromitteerde patiënten door middel van Imiquimod 5% crème.

C: Behandeling van vulvaire HSIL bij immungecompromitteerde patiënten door middel van excisie

O: Complete respons, risico op recidief, bijwerkingen en impact van behandeling.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte risico op geen complete respons en incidentie recidief van vulvaire HSIL, een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases [Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)] is op 7-3-2019 met relevante zoektermen gezocht naar 'high squamous intraepithelial lesion surgical imiquimod'. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 1.585 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: titel, artikelen gepubliceerd na 1995. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 20 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 18 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bradbury et al. 2016 Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS*, 30:859-867.

Dosekun O, Farrugia P, Lewis F, Sethi G. 2013 Vulval disease in HIV-positive women attending a tertiary vulval dermatology clinic over a five-year period. *Int J STD AIDS*.;24(10):834-6.

Gormley R.H., Kovarik C.L. Human papillomavirus – related genital disease in the immunocompromised host, Part 1. *J Am Acad Dermatology*, June 2012, Volume 66, Number 6, 867.e1 – 883.e14.

Hinten F., Meewis KAP., van Rossum MM., de Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Critical reviews in Oncology/hematology* 84 (2012) 161

Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushis S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 5;(1)

Van Esch EMG, Dam MCI, Osse MEM, Putter H, Trimbos BJBZ, Fleuren G, Van der Burg SH, van Poelgeest MIE. Clinical Characteristics associated with development of recurrence and progression in Usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*, Volume 23, Number 8, October 2013, 1476-1482.

Preventie VIN

Zie de pdf '[Preventie - Premaligniteiten van de vulva](#)' in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

De correlatie tussen stoppen met roken en het aantal recidieven van vulvaire HSIL

Uitgangsvraag

Vermindert stoppen met roken het recidiefrisico van vulvaire HSIL (hoge graad squameuze intra-epitheliale cellen)?

Aanbeveling

Raad vrouwen met vulvaire HSIL (hoge graad squameuze intra-epitheliale cellen) aan om te stoppen met roken.

Overwegingen

Op basis van de beschikbare literatuur is de werkgroep van mening dat er een mogelijke associatie is tussen roken en recidief vulvaire HSIL. Daarnaast lijkt er enig bewijs aanwezig dat behandeling met imiquimod minder effectief is bij rokers. Ook is er een duidelijke associatie tussen tabaksrook en het hebben van een HPV-infectie aangetoond (Harvey 2019, Kum-Nji 2019).

Onderbouwing

Achtergrond

Huidige studies hebben aangetoond dat stoppen met roken het risico op het ontwikkelen van vulvaire HSIL kan verminderen. Er is echter nog niet voldoende bewijs om te stellen dat ditzelfde ook geldt voor recidivering van vulvaire HSIL. Om die reden is het stoppen met roken nog niet opgenomen in de richtlijn van vulvaire HSIL-patiënten. Door hier verandering in te brengen kan mogelijk een deel van de recidivering voorkomen worden, wat de algehele gezondheidsstatus van de patiënt zal verbeteren.

Conclusies

Ze er laag GRADE	<p>Er is conflicterend bewijs over het effect van roken op het ontstaan van een recidief vulvaire HSIL.</p> <p><i>Bronnen: Koppers 1997, Walbillich 2012, Fehr 2013, Satmary 2018.</i></p>
Ze er laag GRADE	<p>Roken is niet geïdentificeerd als een risico factor voor recidief vulvaire HSIL.</p> <p><i>Bron: Satmary, 2018</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden geen RCT's gevonden die voldeden aan de PICO. Er werden vier observationele studies gevonden. Alle studies hebben een risico op bias. Er werd geen studie gevonden waarbij er gekeken werd naar het effect van stoppen met roken. Er is daarom gebruik gemaakt van de studies die naar het huidige rookgedrag en rookgedrag in het verleden hebben gekeken.

In de prospectieve studie van Küppers (1997) werden 84 patiënten met VIN behandeld en gevolgd

gedurende een gemiddelde periode van 43 maanden. Bij 69 van deze patiënten was er informatie over het rookgedrag beschikbaar: 47 patiënten rookten. Deze studie heeft echter drie grote gebreken. Allereerst wordt er geen onderscheid gemaakt tussen hoog- en laaggradige VIN's, waardoor het aantal recidieven minder zal zijn en het effect van roken mogelijk onderschat wordt. Daarnaast worden de uitkomsten van de statistische testen, waaronder de p-waarde, niet benoemd, wat de betrouwbaarheid van dit onderzoek in twijfel trekt. Tot slot is dit artikel uit 1997 gedateerd. De behandelmethodes waarmee de VIN's in deze studie verwijderd werden (met 'cold-knife') is verouderd, wat de uitkomst ook zou kunnen beïnvloeden.

In de retrospectieve studie van Walbillich 2012 werden in een periode tussen 1993 en 2011 303 patiënten met VIN 2/3 beschreven. 40% van de patiënten rookten t.t.v. diagnose nog en 26% had vroeger gerookt. Er werden verschillende behandelingsmethoden gebruikt, hierbij had 62,6% positieve snijranden. 87 patiënten (28,7%) ontwikkelden een recidief en in de multivariate analyse was dit geassocieerd met roken (p kleiner dan 0.001), grotere laesie ($p=0.016$), en positieve snijranden ($p=0.005$).

In de retrospectieve studie van Fehr 2013 wordt het aantal recidieven van vulvaire HSIL in 381 patiënten achteraf bekeken aan de hand van bestaande patiëntendossiers. Deze patiënten zijn totaal 85 maanden gevolgd. Van deze groep waren 173 vrouwen bekend met roken.

Satmary 2018 heeft hetzelfde gedaan gedurende 89 maanden bij 670 patiënten met vulvaire HSIL, waarvan 389 rokers. De omschrijving van deze rokersgroep is echter niet ideaal, sinds de groep omschreven is als *ooit* en *nooit* rokers. Patiënten die vroeger een gelimiteerd aantal sigaretten hebben gerookt, worden dus ook geïnccludeerd in de rokersgroep. Dit zou kunnen leiden tot een onderschatting van de impact van roken op de recidivering van vulvaire HSIL. Ook de verloren data, als gevolg van de omschakeling van papieren dossiers naar elektronische dossiers, maakt deze studie minder betrouwbaar. Hoewel de groepsgrootte en de follow-up-tijd van deze retrospectieve studies goed was, maakt het retrospectieve karakter de gevoeligheid op selectiebias groter en maakt deze studieopzet heronderzoek van het verwijderde weefselmonster niet mogelijk, hetgeen de validiteit van de uitkomsten kan beïnvloeden.

Resultaten

- Küppers et al. (1997): Geen associatie tussen roken en recidief vulvaire HSIL (24/47 rokende patiënten, 51,1% vs 12/22 niet-rokende patiënten, 54,6%) (p = onbekend).
- Walbillich et al. (2012): Associatie tussen roken en recidief vulvaire HSIL; rokende patiënten kregen vaker (34,7 %) een recidief vs niet-rokende patiënten (16,0 %); p kleiner dan 0.001.
- Fehr et al. (2013): Associatie tussen roken en recidief vulvaire HSIL (64/173 rokende patiënten, 37% vs 59/208 niet-rokende patiënten, 24,8%) p = 0.043.
- Satmary et al. (2018): Geen associatie tussen roken en recidief vulvaire HSIL (99/321 rokende patiënten, 30,8% vs 61/224 niet-rokende patiënten, 27,2%) p = 0.363.

Conflicterende literatuur is beschikbaar over de rol van roken op het krijgen van een recidief HSIL. Daarbij moet worden meegenomen dat geen enkele studie de vraag direct beantwoordt.

Alles overwegende is de expertgroep van mening dat, nog sterker dan het algemene advies om te stoppen met roken, aan vrouwen met vulvaire HSIL moet worden geadviseerd om te stoppen met roken.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de reductie in incidentie van recidief vulvaire HSIL werd met 1 niveau verlaagd tot zeer

laag gezien het risico op bias.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: vermindert stoppen met roken het recidief risico van vulvaire HSIL?

P:	Patiënten met vulvaire HSIL veroorzaakt door HPV (Humaan papillomavirus)
I:	Stoppen met roken
C:	Doorgaan met roken
O:	Recidief vulvaire HSIL

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een biopsie bewezen recidief een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Pubmed, UpToDate en Google Scholar is op 11-02-2019 met relevante zoektermen gezocht naar de relatie tussen roken en recidief vulvaire HSIL. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 79 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: studieopzet (RCT of observationeel), toegang tot volledige Engelse tekst en patiënten mochten niet bekend zijn met eerdere of andere neoplastische laesies. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 12 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens acht studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en vier studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studie-karakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Fehr MK, Baumann M, Mueller M, Fink D, Heinzl S, Imesch P, Dedes K. 2013 Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*;24(3):236-41.
- Harvey G, Pontefract D, Hughes BR, Brinkmann D, Christie C 2019. Impact of smoking on imiquimod response in patients with vulval intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Dermatol.*;44(4):e140-e144.
- Kum-Nji P, Meloy L, Keyser-Marcus L. 2019. Tobacco smoke exposure as a risk factor for human papillomavirus infections in women 18-26 years old in the United States. *PLoS One.* 30;14(10)
- Küppers V, Stiller M, Somville T, Bender HG. 1997 Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality and grade of disease. *J*

Reprod Med Mar;42(3):140-4.

Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. 2018 Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology*;148(1):126-131.

Wallbillich J.J., Rhodes H.E., Milbourne A.M., Munsell M.F., Frumovitz M., Brown J., Trimble, Schmeler K.M. 2012. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): Comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology* 127;312–315.

Preventieve Humaan Papillomavirus (HPV) vaccinatie na behandeling voor vulvaire HSIL

Uitgangsvraag

Wat is de rol van HPV-vaccinatie (profylactisch) bij het ontstaan van een recidief vulvaire HSIL?

Aanbeveling

Overweeg na behandeling voor vulvaire HSIL het bespreken van de mogelijkheid van een profylactische HPV-vaccinatie.

Overwegingen

Op basis van de beschikbare literatuur is de werkgroep van mening dat er een mogelijk gunstig effect is van profylactische HPV-vaccinatie voor vrouwen na behandeling voor vulvaire HSIL met het oog op het optreden van een recidief. De richtlijn CIN, AIS en VAIN concludeert dat er aanwijzingen zijn dat vrouwen die gevaccineerd zijn met een preventief (quadrivalent) HPV-vaccin voorafgaande aan of aansluitend op behandeling voor CIN2-3 minder kans hebben op het ontwikkelen van een recidief CIN dan vrouwen die niet gevaccineerd zijn. Het is waarschijnlijk dat dit kan worden geëxtrapoleerd naar vrouwen met vulvaire HSIL. Echter er zijn geen gerandomiseerde studies die dit hebben aangetoond.

De bewijskracht is zeer laag vanwege het retrospectieve karakter van de enige studie, die is opgenomen in de analyse. Er is geen andere beschikbare literatuur. Hier ligt dan ook een kennislacune.

De kosten van profylactische HPV-vaccinatie bedragen ongeveer 450 euro per patiënt. Deze kosten worden niet gedekt door de verzekering en komen dus voor eigen rekening.

Onderbouwing

Achtergrond

Na behandeling voor vulvaire HSIL (hooggradige squameuze intra-epitheliale lesie) treedt in meer dan 30% van de gevallen een recidief op. De behandeling van recidiverende HSIL gaat gepaard met significante morbiditeit. Het is onduidelijk of profylactische Humaan Papillomavirus (HPV) vaccinatie het risico op een recidief HSIL kan verminderen in patiënten die behandeld zijn voor vulvaire HSIL.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Bij patiënten na behandeling voor vulvaire HSIL geeft profylactische vaccinatie met het quadrivalente HPV-vaccin een reductie in de incidentie van een recidief vulvaire HSIL. <i>Bron: Joura, 2012</i>
------------------------	--

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden geen RCT's gevonden die voldeden aan de PICO. Wel is er recent een RCT gestart die onderzoekt

of Gardasil-9 het risico op recidief vulvaire HSIL met 50% vermindert bij patiënten na behandeling voor vulvaire of anale HSIL (NCT03051516) (Stankiewics-Karita 2019). Deze studie zal naar verwachting lopen van 2017-2022. Er werd één observationele studie gevonden die voldeed aan de PICO (Joura 2012). Deze studie betreft een retrospectieve gepoolde analyse van twee grote internationale dubbelblinde RCT's naar het effect van het Gardasil-4 in 17.622 vrouwen van 15-26 jaar.

Binnen deze populatie werd een subgroep van 2.054 vrouwen geanalyseerd die een chirurgische behandeling ondergingen aan de cervix, of werden gediagnosticeerd met genitale wratten, vaginale of vulvaire HSIL. Wel moet worden opgemerkt dat deze studie een risk of bias heeft omdat 1) in deze studie de deelnemende vrouwen gevaccineerd werden voorafgaande aan de behandeling, en 2) de onderzoekspopulatie een laagrisicopopulatie is voor wat betreft risico op HPV-geïnduceerde aandoeningen (geen voorgeschiedenis met HPV-geïnduceerde ziekte, maximaal twee seksuele partners).

De gemiddelde duur van de follow-up was 3,6 jaar.

Resultaten

Incidentie recidief vulvaire HSIL

In de studie van Joura waren 704 van de 2.054 vrouwen evalueerbaar (gediagnosticeerd met HPV-geïnduceerde vulvaire of vaginale ziekte van wie 15,7% bij aanvang van de studie een aantoonbare HPV16- of HPV18-infectie). Er werd 63% reductie (34,8-93%) gevonden voor vaccin gerelateerde HPV16- of 18-positieve hooggradige VIN/VaIN), en een 23,5% reductie (63,3-66,4%) voor hooggradige VIN/VaIN, geïnduceerd door alle HPV-typen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de reductie in incidentie van recidief vulvaire HSIL werd gedefinieerd als "zeer laag" gezien de risk of bias, imprecisie en indirectheid.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

P:	vrouwen met behandelde vulvaire HSIL
I:	HPV-vaccinatie
C:	geen HPV-vaccinatie
O:	incidentie recidief vulvaire HSIL

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de incidentie van recidief vulvaire HSIL een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er werd breed gezocht in de bekende databases (Medline (via OVID), Pubmed, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley). In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die gebruikt is voor Pubmed. De search werd verricht op 1 oktober 2019 en resulteerde in 242 treffers. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst,

werden vervolgens zes studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en twee studies definitief geselecteerd. Eén van deze studies betreft een onderzoeksprotocol van een recent gestarte grote RCT. Daarom is uiteindelijk maar één onderzoek opgenomen in de literatuuranalyse.

Resultaten

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Joua E.A., Garland S.M., Paavonen J., Ferris D.G., Perez G., Ault K.A., Huh W.K., Sings H.L., James M.K., Haupt R.M. (2012). 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*;344:e 1401.

Stankiewicz Karita H.C., Hauge K., Magaret A., Mao C., Schouten J., Grieco V., Xi L.F., Galloway D.A., Madeleine M.M., Wald A. (2019). *JAMA Network open*;2(4);e190819.

Follow-up VIN

Zie de pdf '[Follow-up - Premaligniteiten van de vulva](#)' in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Kankerrisico bij vrouwen met gedifferentieerde VIN (dVIN)

Uitgangsvraag

Wat is het risico op het ontwikkelen van vulvacarcinoom bij vrouwen met gedifferentieerde VIN (dVIN)?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de kans op het krijgen van vulvacarcinoom in vrouwen met dVIN?
2. Wat is het tijdsinterval tussen dVIN en carcinoom?
3. Wat is de kans op een recidief carcinoom indien vrouwen behandeld zijn voor primair vulvacarcinoom waarbij aanliggend tevens dVIN aanwezig is?

Aanbeveling

Behandel patiënten met dVIN in een centrum met speciale expertise in vulva pathologie.

Controleer, vanwege het hoge risico op een recidief en progressie naar carcinoom, patiënten met dVIN de eerste 2 jaar elke 3 maanden, daarna elke 6 maanden en jaarlijks vanaf vijf jaar.

Informeer patiënten met dVIN over het herhaalrisico, het risico op het ontwikkelen van vulvacarcinoom en de noodzaak van beoordeling op korte termijn in geval van het ontstaan van klachten.

Overwegingen

De expertgroep is van mening dat, gezien de hoge kans op het ontwikkelen van vulvacarcinoom na eerdere diagnose dVIN, er een frequente follow-up nodig is. De frequentie van de follow-up zal analoog aan het follow-up-schema voor vulvacarcinoom zijn.

De expertgroep is van mening dat behandeling van dVIN in een centrum met speciale expertise in vulvopathologie verricht dient te worden juist vanwege het risico op het ontwikkelen van vulvacarcinoom.

Onderbouwing

Achtergrond

Hooggradige VIN wordt onderverdeeld in hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie (HSIL) en gedifferentieerde VIN (dVIN). HSIL is geassocieerd met een persisterende infectie met hoog risico humaan papillomavirus (HPV), dVIN is HPV-onafhankelijk en is geassocieerd met lichen sclerosus. Er zijn aanwijzingen dat dVIN een groter risico op progressie naar carcinoom heeft dan HSIL en dat de progressietijd van dVIN naar carcinoom korter is dan van HSIL.

Conclusies

zeer laag GRADE	<p>Het lifetime-risico van vrouwen met dVIN om plaveiselcelcarcinoom van de vulva te ontwikkelen is tenminste 30%.</p> <p><i>Bronnen: McAlpine 2017, Regauer 2016, van de Nieuwenhof 2009, Yang, 2000</i></p>
----------------------------	---

zeer laag GRADE	<p>Indien vrouwen met dVIN een plaveiselcelcarcinoom van de vulva ontwikkelen, is dit meestal binnen twee jaar nadat dVIN is vastgesteld, echter dit tijdsinterval loopt zeer uiteen.</p> <p><i>Bronnen: McAlpine 2017, van de Nieuwenhof 2009, Yang 2000</i></p>
zeer laag GRADE	<p>Het 10 jaars recidief kankerrisico is ten minste tweemaal zo hoog als er dVIN aanwezig is in de snijrand van het preparaat met vulvacarcinoom.</p> <p><i>Bronnen: Eva 2008, te Grootenhuis 2019</i></p>

Samenvatting literatuur

In totaal is in zes studies gekeken naar het (recidief) kankerrisico in vrouwen met dVIN.

De vier studies die het kankerrisico in vrouwen met dVIN hebben onderzocht, bestaan over het algemeen uit lage aantallen vrouwen met dVIN: drie studies bestudeerden 7 tot 16 vrouwen met dVIN en één studie bestudeerde 67 vrouwen, waarbij deze laatste studie in totaal 101 vrouwen met dVIN includeerde. In enkele studies was een voorgeschiedenis van vulvakanker een exclusiecriteria maar in andere studies niet.

De twee studies die het recidief kankerrisico hebben onderzocht in relatie tot de aanwezigheid van aanliggende dVIN, hebben ook het recidief kankerrisico onderzocht indien andere aanliggende afwijkingen aanwezig waren, zoals lichen sclerosus of HSIL. Eén van de studies onderzocht tevens of de aanliggende afwijking wel of niet in het snijvlak was gelegen.

Resultaten

Kankerrisico in vrouwen met dVIN

De vier studies waarin het kankerrisico in vrouwen met dVIN is onderzocht, laten zien dat 32% tot 86% van de vrouwen met dVIN vulvakanker ontwikkelen [Yang, 2000; van de Nieuwenhof, 2009; Regauer, 2016; McAlpine, 2017]. In deze beperkte hoeveelheid studies is het type behandeling voor dVIN niet meegenomen. De studie waarin een kankerrisico van 86% is beschreven, bestond uit slechts zeven vrouwen met dVIN [McAlpine, 2017]. In deze kleine studie is een Kaplan Meier-analyse verricht, welke na drie jaar een cumulatief kankerrisico van 50% toonde en na vijf jaar een cumulatief kankerrisico van 80%.

Interval tussen dVIN en kanker

Het interval tussen dVIN en kanker werd in drie van de vier bovenbeschreven studies beschreven [Yang, 2000; van de Nieuwenhof, 2009; McAlpine, 2017]. Het interval varieerde van 2 tot 149 maanden. De grootste studie toonde een mediaan interval van 22,8 maanden tussen dVIN en kanker (n=20) [Van de Nieuwenhof, 2009]. De kleinere studies toonden een gemiddeld interval van 13,2 maanden (n=6) en 23,3 maanden (n=4) [Yang, 2000; McAlpine, 2017].

Recidief kankerrisico bij vrouwen met aanliggende dVIN naast kanker

De twee studies waarin recidief kankerrisico in vrouwen met aanliggende (naast de kanker gelegen) dVIN beschreven is, toonden een hoger recidief kankerrisico bij aanliggende dVIN [Eva 2007; Te Grootenhuis,

2019]. De studie van Te Grootenhuis toonde een 10 jaars kankerrisico van 44,8% indien dVIN aanwezig was in de snijrand en van 76,4% indien dVIN in combinatie met LS (Lichen Sclerosus) in de snijrand aanwezig was. Het recidief kankerrisico was ten minste 2,4 maal zo groot in vergelijking tot de groep waarbij geen dVIN in de snijrand aanwezig was en bleef bestaan in een multivariate analyse gecorrigeerd voor FIGO-stadium. Indien er sprake was van aanliggende dVIN (maar niet in de snijrand) of aanliggende dVIN in combinatie met LS dan was er een gering verhoogd recidief kankerrisico (HR 1,80 en HR 1,48 respectievelijk, univariaat geanalyseerd).

In de studie van Eva et al. werd middels een univariate logistische regressieanalyse een hogere OR gezien indien aanliggende dVIN (OR 3,86) of dVIN in combinatie met niet-neoplastische afwijking zoals lichen sclerosus (OR 4,30) aanwezig was naast het carcinoom, echter dit was niet statistisch significant.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat (recidief) kankerrisico is op basis van deze observationele studies zeer laag omdat er sprake was van een klein aantal events (imprecisie) en er risico's op bias zijn.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

P: patiënten met dVIN (solitair of aanliggend aan carcinoom)

O: progressie naar (recidief) carcinoom (Vanwege beperkte beschikbaarheid is besloten de I en de C niet in de zoekstrategie op te nemen)

Relevante uitkomstmaten

1. kans op carcinoom bij vrouwen met dVIN;
2. tijdsinterval tussen dVIN en carcinoom;
3. kans op een recidief carcinoom indien vrouwen behandeld zijn voor primair vulvacarcinoom waarbij aanliggend tevens dVIN aanwezig is.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 11 juni 2019 met relevante zoektermen (vulvar carcinoma, differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, dVIN, differentiated VIN, lichen sclerosis, malignant progression, biopsy, squamous cell carcinoma of the vulva, prognosis) gezocht naar 'What is the natural history of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia? Which percentage of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia becomes vulvar carcinoma? What is the interval between differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar carcinoma?'

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 261 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: kankerrisico bij dVIN in titel of abstract. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Eén studie werd handmatig toegevoegd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 24 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zes studies definitief geselecteerd (zie evidence tabel).

Resultaten

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-biastabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Malik S, Luesley DM. Vulval squamous cell carcinoma occurring on a background of differentiated vulval intraepithelial neoplasia is more likely to recur: a review of 154 cases. *J Reprod Med.* 2008 Jun;53(6):397-401.

McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M, Prigge ES, Jordan S, Singh N, Miller DM, Gilks CB. HPV-independent Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN) is Associated With an Aggressive Clinical Course. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Nov;36(6):507-516. doi: 10.1097/PGP.0000000000000375

Regauer S, Eberz B, Reich O. Human Papillomavirus-Induced Squamous Intraepithelial Lesions in Vulvar Lichen Planus. *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Oct;20(4):360-4. doi: 10.1097/LGT.0000000000000248.

Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, de Hullu JA, Oonk MHM. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019 Aug;154(2):266-275. doi:10.1016/j.ygyno.2019.05.010. Epub 2019 May 18.

van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, van Kempen LC, de Hullu JA. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009 Mar;45(5):851-6. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.037. Epub 2008 Dec 29.

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 Mar;24(3):429-41.

Cervixscreening (HPV en cytologie)

Uitgangsvraag

Is er bij patiënten met vulvaire HSIL (hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie) ten tijde van de diagnose een reden om frequenter dan standaard (buiten BVO (Bevolkingsonderzoek)) cervixscreening (HPV en cytologie) te verrichten?

Aanbeveling

Vraag, bij patiënten met vulvaire HSIL, deelname aan het BVO voor cervixcarcinoom na en breng andere HPV-gerelateerde afwijkingen in kaart, alsmede rookgedrag en gezondheidsproblemen waarvoor immunosuppressieve therapie nodig is.

Verricht laagdrempelig cytologisch onderzoek van de cervix bij patiënten met vulvaire HSIL.

Overwegingen

In de richtlijn voor het Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker staat beschreven dat er met behulp van een systematisch literatuuronderzoek geen studies gevonden zijn betreffende indicaties voor cervix-cytologisch onderzoek buiten het bevolkingsonderzoek. Wel is de werkgroep van deze richtlijn van mening dat bij specifieke afwijkingen, waar vulvaire HSIL onder zou kunnen vallen, af te wijken van het BVO en primair cytologisch onderzoek eventueel op indicatie gevolgd door een hrHPV-bepaling uit te voeren. In de richtlijn CIN, AIS en VAIN staat een aantal klachten en afwijkingen waarbij cervixcytologisch onderzoek is geïndiceerd, waarna op indicatie een hrHPV-bepaling kan volgen. Dit zijn: abnormale fluor zonder duidelijke oorzaak, contactbloedingen, intermenstrueel bloedverlies, postmenopauzaal bloedverlies, afwijkingen van de cervix bij lichamelijk onderzoek.

Bovendien is de expertgroep van mening dat, hoewel de GRADE van de betreffende onderzoeken zeer laag is, laagdrempelig cytologie van de cervix moet worden afgenomen vanwege het hoger dan populatie risico op hooggradige dysplasie van de cervix (en de vagina).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten nemen in de huidige tijd in toenemende mate kennis van HPV-geïnduceerde tumoren. Het nut van preventief vaccineren na een doorgemaakte infectie is onderwerp van uitgebreide studie. Het actief opsporen van multicentrisch HPV-infectie met als doel deze te behandelen dan wel te vervolgen om maligniteiten te kunnen voorkomen lijkt logisch, maar er is onvoldoende studie naar gedaan om de effectiviteit te kunnen onderbouwen. De expertgroep is van mening dat patiënten hierover voor moeten worden voorgelicht door de behandelend specialist.

Onderbouwing

Achtergrond

Het is aannemelijk, dat een HPV-infectie zich niet beperkt tot de vulva, maar dat deze ook het epitheel van de cervix, vagina, anus en oropharynx (mogelijk simultaan) kan infecteren, dan wel dat er een re-infectie kan optreden [Ebish, RMF 2017, Joura 2019, Bryan 2019, Domguez JF 2019]. Er is literatuur beschikbaar die

patiënten beschrijft met multicentrisch HPV-geïnduceerde (pre)maligniteiten, zowel van ano-genitale origine als van hoofd-hals origine.

In de evidence based richtlijn cervixcytologie staat dat bij specifieke afwijkingen, waar vulvaire HSIL onder zou kunnen vallen, kan worden afgeweken van het BVO door cytologisch onderzoek eventueel op indicatie gevolgd door een hoog risico (hr) HPV-bepaling uit te voeren. Dit wordt ondersteund door een recente Amerikaanse studie waaruit blijkt dat de negatief voorspellende waarde van cervixcytologie beperkter is dan vijf jaar.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>Het kan nuttig zijn om bij patiënten met een vulvaire HSIL in voorgeschiedenis extra uitstrijkjes te maken.</p> <p><i>Bronnen: Kuroki 2017, Buchanan 2019</i></p>
------------------------	--

Samenvatting literatuur

Resultaten

In een retrospectieve, single center Amerikaanse cohortstudie van 191 vrouwen die een chirurgische behandeling voor VIN2 (5%), VIN3 (53%) of vulvacarcinoom (41%) hebben ondergaan, was de prevalentie van VAIN 2+ 11% en CIN 2+ 8% voor vrouwen met een intacte cervix. Patiënten werden met cervixcytologie vervolgd zonder HPV-testen voor de duur van 3,7 jaar mediaan. De auteurs concluderen dat in deze kleine groep van geselecteerde patiënten het nuttig is om extra te screenen [Kuroki 2017].

In een vervolgstudie is deze studiepopulatie uitgebreid tot 302 patiënten met langere follow-up. De verhouding tussen VIN2, VIN3 en vulvacarcinoompatiënten blijft exact dezelfde. Na toevoeging van demografische gegevens voor risico op HPV-infectie, wordt een risico van 8% op hooggradige dysplasie VAIN/CIN 2+ opgespoord met cytologie in de follow up. Daarom doen zij de aanbeveling om tenminste 6-12 maanden na de behandeling van een vulvaire afwijking te screenen [Buchanan 2019].

Informatie over gevolgen van HPV-infectie in de Finse vrouwelijke populatie van 2,7 miljoen is verkregen uit het landelijke bevolkingsregister. De auteurs concluderen dat het uitgebreid opportunistisch testen middels PAP-smear veel jonge vrouwen diagnosticeert die daardoor vaak worden behandeld, terwijl de incidentie van cervixcarcinoom op de leeftijd van 30-34 jaar stijgt. De groep van VIN-patiënten in deze studie is ten opzichte van de rest klein [Salo H 2013].

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de studies werd beoordeeld als zeer laag omdat het observationele studies betreft en er geen reden was de bewijskracht te verhogen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: is er bij patiënten met vulvaire HSIL ten tijde van de diagnose een reden om frequenter dan standaard (buiten BVO) cervixscreening (HPV en cytologie) te verrichten?

P:	patiënten met HSIL
I:	buiten BVO-cervixscreening
C:	standaard BVO-cervixscreening
O:	cervicale HSIL

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte cervicale HSIL (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

Er werd gezocht in de bekende databases (Medline (via OVID), Pubmed, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley). In onderstaande verantwoording staat de zoekstrategie zoals die gebruikt is voor Pubmed. De search werd verricht op 08-11-2019 en resulteerde in 456 treffers. Op basis van jaartal werd alles van voor 2000 niet meegenomen in de evaluatie; dat scheelde 133 treffers. Vervolgens werden op basis van titel en abstract vijf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens twee studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en drie studies definitief geselecteerd.

Resultaten

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden, maar wel drie beschrijvende studies en deze zullen dan ook beschrijvend gepresenteerd worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bryan S 2019. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: a systematic review. BMC Women's Health;19:1-6

Buchanan TR 2019. Risk of cervical and vaginal dysplasia after surgery for vulvar intraepithelial neoplasia or cancer: a 6 year follow-up study. Gynecol Oncol;155:88-02

Domgue JF 2019. Prevalence of high-grade anal dysplasia among women with high-grade lower genital tract dysplasia or cancer: results of a pilot study. Gyn Oncol;153:266-270

Ebish, RMF 2017 Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study. J Clin Oncol;35:2542-2550

Joura et al, 2019. Human papillomavirus vaccinations: The ESGO-EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. Eur J Cancer 116, 21-26

Kuroki LM 2017 Yield of cytology surveillance after high-grade vulvar intra-epithelial neoplasia or cancer J Low Genit Tract Dis;21:193-197

Salo H 2013 The burden and costs of prevention and management of genital disease caused by HPV in women; a population-based registry study in Finland. Int J Cancer; 133: 1459-1470

<https://www.oncoline.nl/cervixcytologie>

Voorlichting VIN

Zie de 'Option grid behandeling HSIL' in de bijlagen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 23-12-2021

Laatst geautoriseerd : 23-12-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.