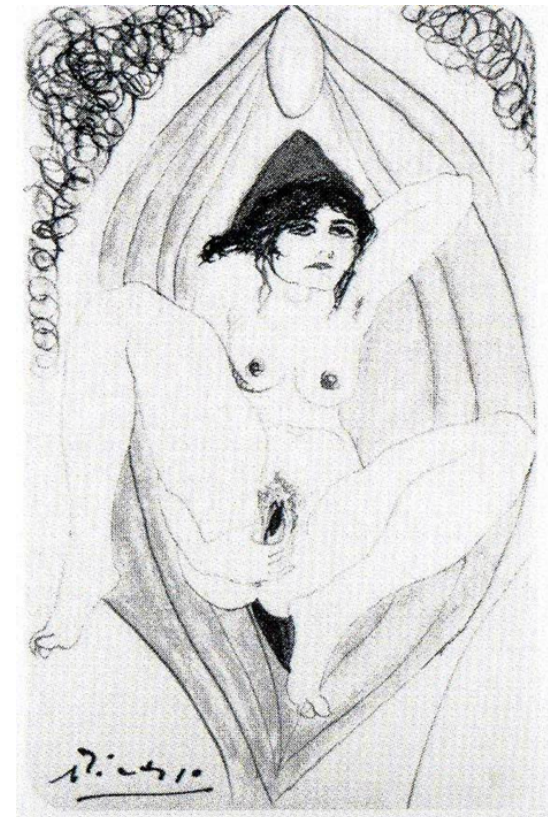


Vulvacarcinoom en premaligne afwijkingen van de vulva

Diagnostiek en behandeling

Mariëtte van Poelgeest
m.i.e.van_poelgeest@lumc.nl



(Potentiële) Belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	

Quiz

1. Wat is de gemiddelde leeftijd van een patiente met schaamlipkanker?

A 45 jaar

B 55 jaar

C 65 jaar

D 75 jaar

Quiz

1. Wat is de gemiddelde leeftijd van een patiente met schaamlipkanker?

A 45 jaar

B 55 jaar

C 65 jaar

D 75 jaar

Quiz

2. De meerderheid van de gevallen van schaamlipkanker wordt veroorzaakt door het Humaan Papillomavirus (HPV)
- A Onjuist
- B Juist
- C Dat is onbekend

Quiz

2. De meerderheid van de gevallen van schaamlipkanker wordt veroorzaakt door het Humaan Papillomavirus (HPV)

A Onjuist

B Juist

C Dat is onbekend

Quiz

3. Lichen sclerosus is de meest voorkomende premaligniteit van de vulva

A Onjuist

B Juist

Quiz

3. Lichen sclerosus is de meest voorkomende premaligniteit van de vulva

A Onjuist

B Juist

4. De kans op lymfoedeem na een liesklierdissectie bij vulvacarcinoom is ongeveer

A 10%

B 20%

C 30%

D 50%

Quiz

4. De kans op lymfoedeem na een liesklierdissectie bij vulvacarcinoom is ongeveer

A 10%

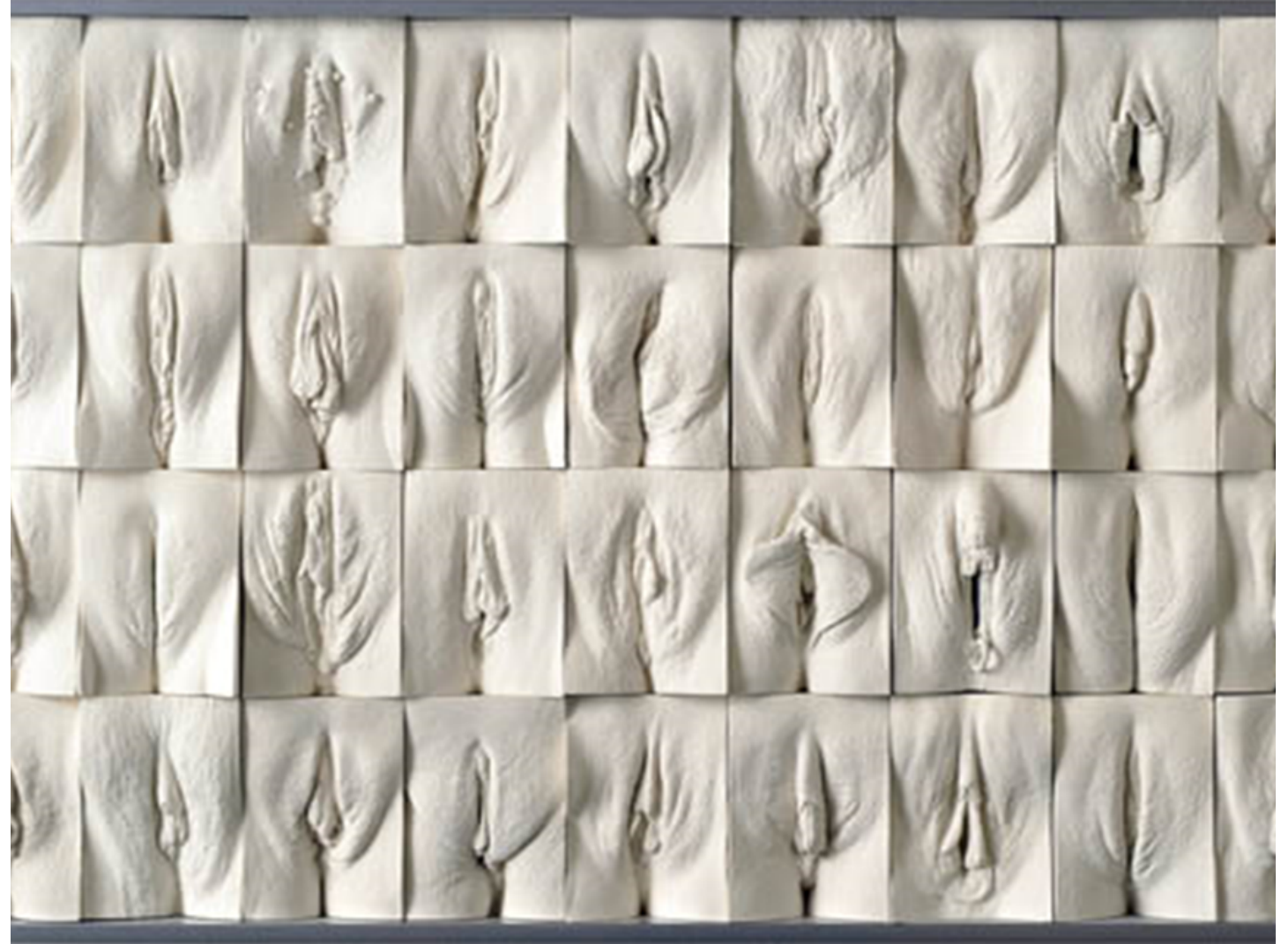
B 20%

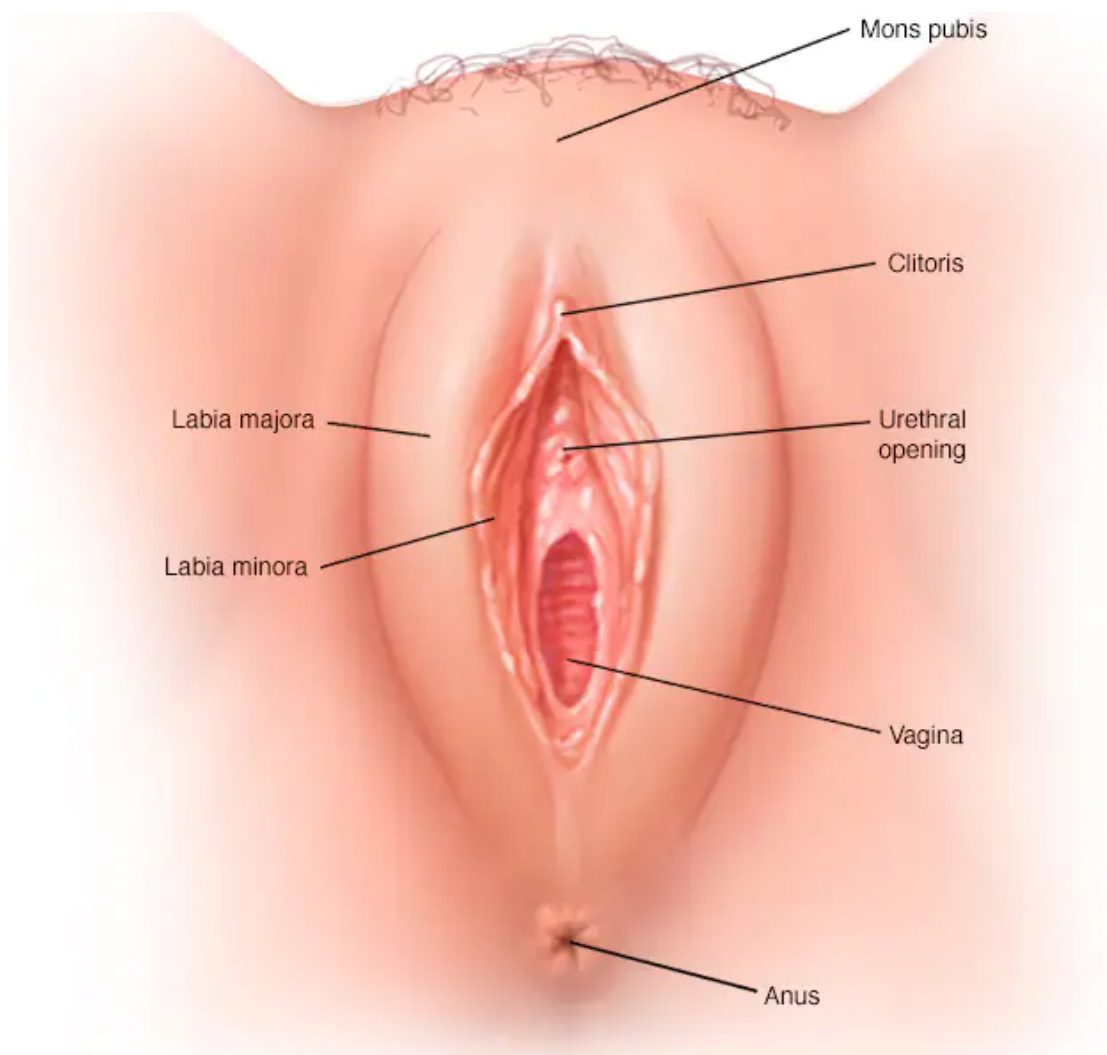
C 30%

D 50%

Programma

- Lichen sclerosus
- Premaligniteiten
 - HSIL
 - dVIN
- Vulvacarcinoom
- Take home messages





© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Klachten en symptomen bij vulvaire aandoeningen

- Jeuk/ pijn
- Zwelling
- Pijn bij vrijen
- Bloedverlies
- Afscheiding
- Delay!



Casus 1

- 63-jarige pte
- Sinds jaren jeuk en pijn aan de vulva
- Mn 's nachts jeuk++
- Antischimmelmedicatie: tijdelijk effect
- Gemeenschap lukt niet meer

Biopt afnemen?

A Ja

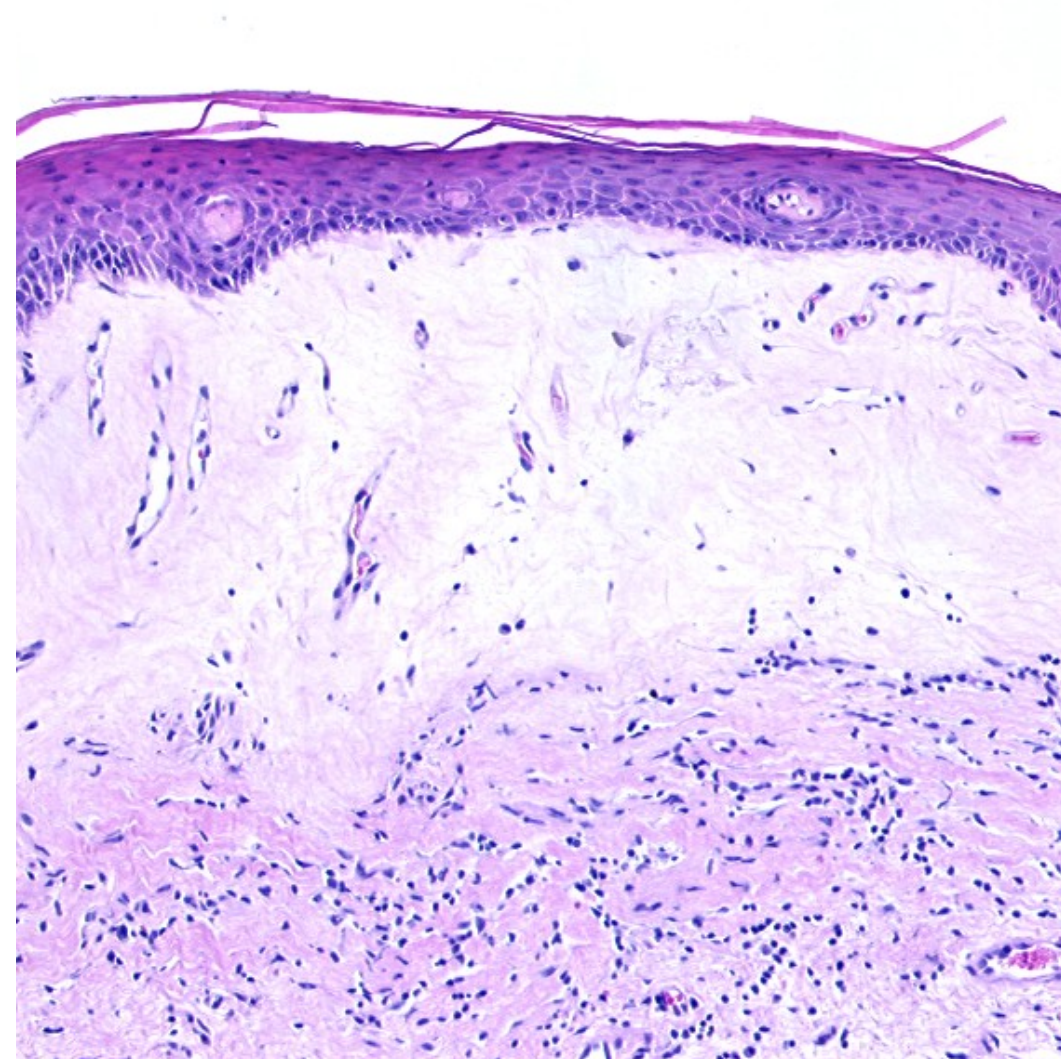
B Nee

Biopt afnemen?

A Ja

B Nee

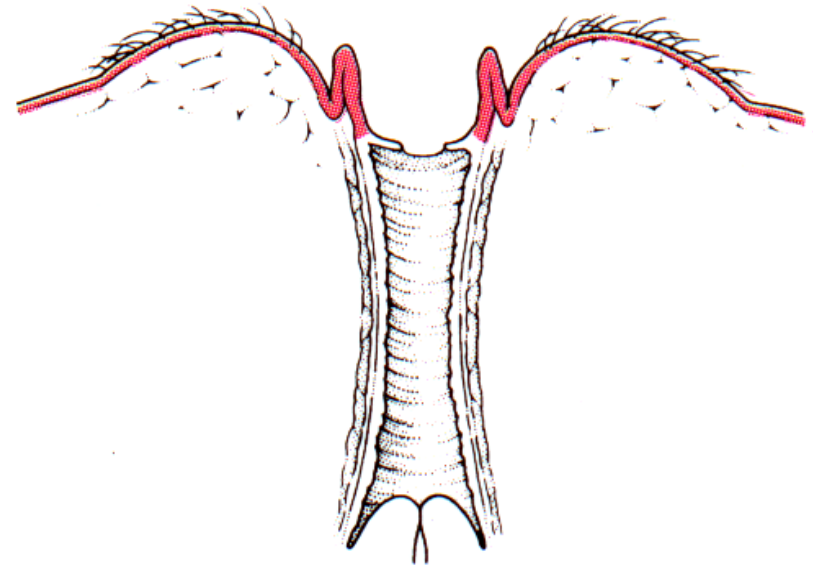
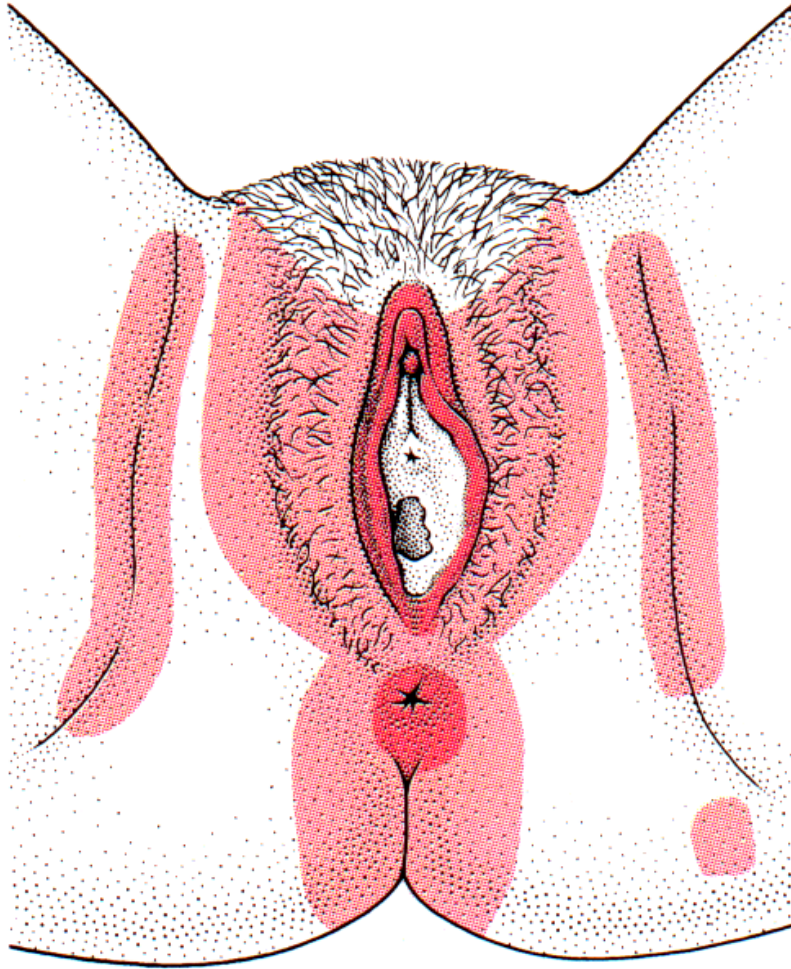
Lichen sclerosus



Lichen sclerosus

Oorzaak	onbekend (auto-immuun)
Incidentie	1:300 tot 1:1000
Klachten	jeuk, pijn
Aspect	wit, atrofie, oedeem, fissuren, fusie van de labia minora, ecchymosen
Diagnose	klinisch!
laesies elders	15-20%

Lichen sclerosus



medicamenteus	Klasse III of IV dermatosteroid bv clobetasol di propionaat (Dermovate®) 2 dd of 1 dd gedurende 4 tot 8 weken, daarna afbouwen, let op: zalf en emolliens!!!
chirurgisch	zelden, hoog recidief percentage, moeizame wondgenezing
controle	3 mnd-1 jaar
progressie	4%

Casus 2

- 46 jaar
- Blanco VG, wel afwijkende smear
- Roken+
- Jeuk
- Bultjes

Biopt afnemen?

A Ja

B Nee

Biopt afnemen?

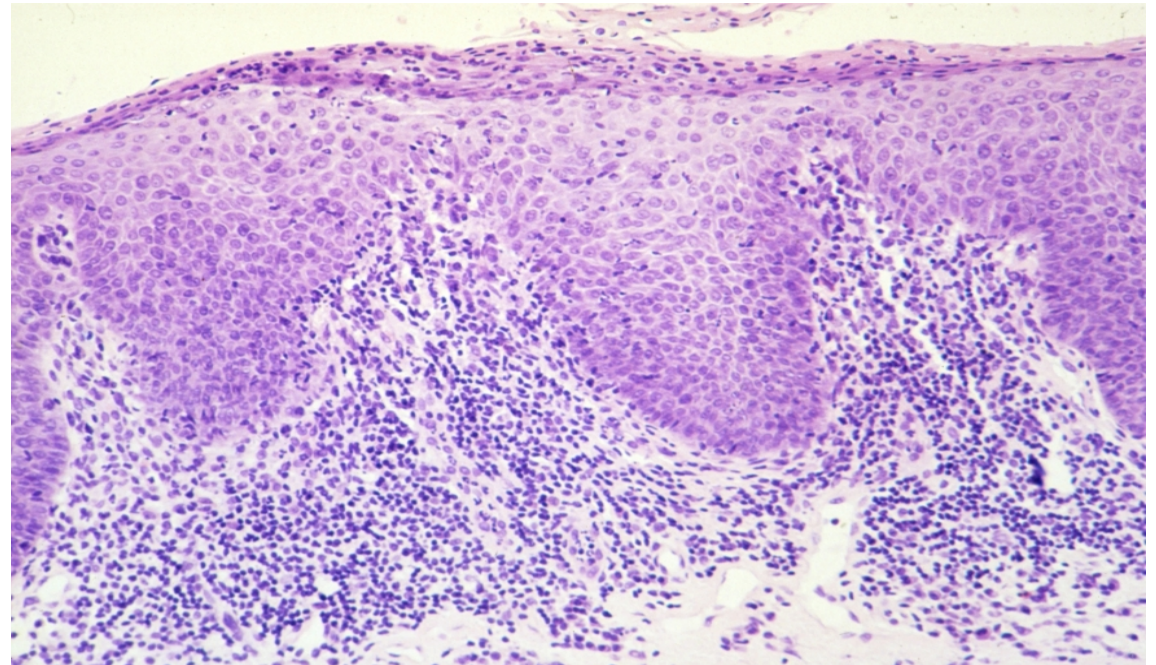
A Ja

B Nee

- Oorzaak hrHPV mn type 16
- Risicofactoren: verminderde afweer, roken
- Incidentie 5-8 per 100.000
- Mediane leeftijd 45-50 jaar
- Symptomen: jeuk/pijn (60-80%)
- Multifocaal (80%)
- Multicentrisch (50-75%)
- Maligne progressie ~ 3-10%
- Kans op recidief 30-50%

Diagnostiek bij HSIL

- Inspectie vulva, perianale gebied, vagina en cervix
- Cytologisch onderzoek cervix
- Histologisch onderzoek (bevestigen diagnose, uitsluiten (micro) invasie)



Behandeling vulvaire HSIL

- Medicamenteus
 - Imiquimod (Aldara®)
- Chirurgie
 - Lokale excisie
 - Laserbehandeling
 - (Skinning vulvectomy/ plastische chirurgie)
- Observatie
- Cidofovir, 5-FU, sinecatechins (Veregen®)

Imiquimod

- Immuun respons modifier (TLR7 agonist)
- Geregistreerd voor behandeling van condylomata acuminata, actinische keratose, BCC
- Schema: 3 keer/ week, minimaal 16 weken
- Kans op complete respons na 6 mnd: ca 50%
- Bijwerkingen:
 - lokaal: pijn/ jeuk (92%)
 - Systemisch: hoofdpijn/ malaise (30%)
- Dosis reductie: 40%



Casus 3

- 66 jaar
- Bekend met LS
- Komt eerder ivm klachten: “de zalf werkt niet meer”

Differentiated VIN (dVIN)

- Incidentie onbekend, 5% van VIN lesies
- Postmenopausale vrouwen (60-80 jr)
- Associatie met LS/LP
- Absolute risico op vulvacarcinoom 33-77%
- Mediane tijd tot maligne progressie < 2 jaar
- Behandeling: chirurgie, streven naar vrije snijranden.

Risico op ontstaan vulvacarcinoom

Table 4. Risk of vulvar squamous cell carcinoma (VSCC), including time to VSCC, per disease category

	Absolute VSCC risk	Cumulative incidence of VSCC (95% CI)			Median time to VSCC,
	No. (%)	1 year	5 years	10 years	years (range)
HPV-associated HSIL	61/578 (10.6)	2.1 (0.9–3.3)	4.5 (2.7–6.3)	8.0 (5.8–10.2)	6.0 (0.3–24.2)
HPV-independent VIN	25/46 (54.3)	19.6 (8.2–31.0)	45.7 (31.4–60.0)	53.6 (38.7–68.5)	1.8 (0.3–10.9)
HPV-ind VIN/p53 mutant	20/30 (66.7)	30.0 (13.5–46.5)	63.3 (46.1–80.5)	67.4 (50.3–84.5)	1.5 (0.3–6.7)
HPV-ind VIN/p53 wildtype	5/16 (31.3)	0.0 (NA)	12.5 (0.0–28.8)	27.8 (3.9–51.7)	5.1 (1.2–10.9)
HPV-ind VIN/differentiated	11/27 (40.7)	3.7 (0.0–10.8)	25.9 (9.4–42.4)	39.3 (19.9–58.7)	3.2 (0.8–23.3)
HPV-ind VIN/nondifferentiated	14/19 (73.7)	42.1 (20.0–64.2)	73.7 (53.9–93.5)	73.7 (53.9–93.5)	0.5 (0.3–16.5)

HSIL, High-grade squamous intraepithelial lesion; HPV-independent VIN, Human papillomavirus-independent vulvar intraepithelial neoplasia; NA, Not applicable.



Casus 4

- 82 jaar
- Uitgebreide VG: DM type 2, hypertensie, artrose, MI
- Al jaren vulvaire jeuk, nu ook pijn
- Sociaal: woont zelfstandig, eenmaal per dag thuiszorg, klein netwerk

Casus 4

- 82 jaar
- Uitgebreide VG: DM type 2, hypertensie, artrose, MI
- Al jaren vulvaire jeuk, nu ook pijn
- Sociaal: woont zelfstandig, eenmaal per dag thuiszorg, klein netwerk

Casus 4

- 82 jaar
- Uitgebreide VG: DM type 2, hypertensie, artrose, MI
- Al jaren vulvaire jeuk, nu ook pijn
- Sociaal: woont zelfstandig, eenmaal per dag thuiszorg, klein netwerk

Biopt: plaveiselcelcarcinoom, invasie 3 mm

Aanvullende diagnostiek

- A MRI
- B CT thorax abdomen
- C Echo liezen
- D PET CT

Aanvullende diagnostiek

- A MRI
- B CT thorax abdomen
- C Echo liezen
- D PET CT

Wat is de behandeling van eerste keus?

- A Radicale lokale excisie (RLE)
- B RLE met sentinel node (SN) procedure
- C RLE met liesklierdissectie
- D Radiotherapie

Vulvacarcinoom

- 8-10% van de gynaecologische kankers
- ca 400 patiënten per jaar
- 90% plaveiselcelcarcinoom
- incidentie neemt toe met leeftijd
(gem leeftijd 65 jaar)
- Incidentie stijgt

Etiologie vulvacarcinoom

HPV-geassocieerd vulvacarcinoom

20-30%

Hr HPV infecties (type 16>>31,33)

Risicofactoren:

- Roken, HIV, immuunsuppressie, transplantatie

Jongere vrouwen

HPV-onafhankelijk vulvacarcinoom

70-80%

Geassocieerd met mutaties in *TP53*,
CDKN2A

Geassocieerd met lichen sclerosus en
lichen planus

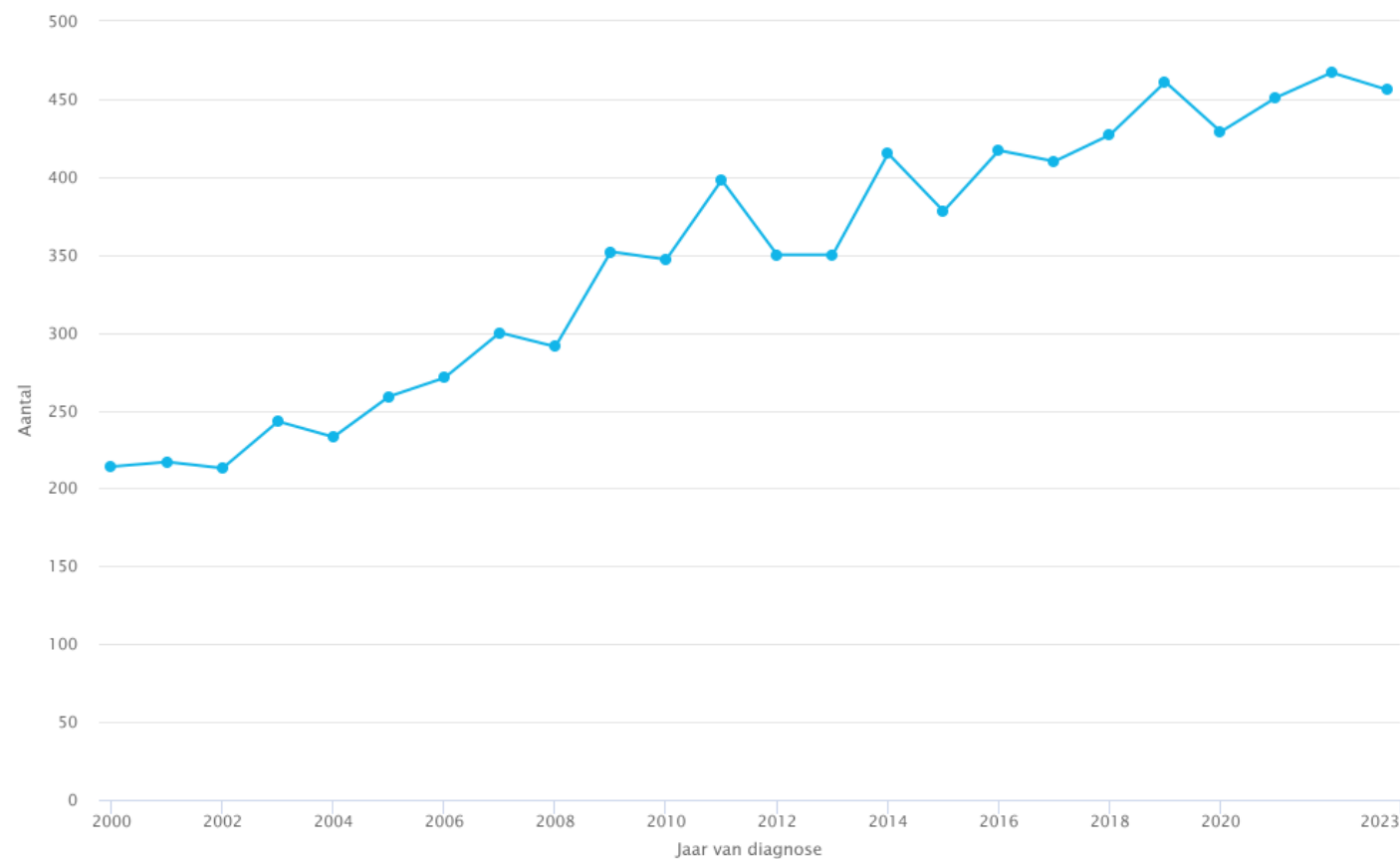
Vaak oudere vrouwen

Incidentie vulvacarcinoom

Incidentie per jaar, Aantal

Schaamlipkanker

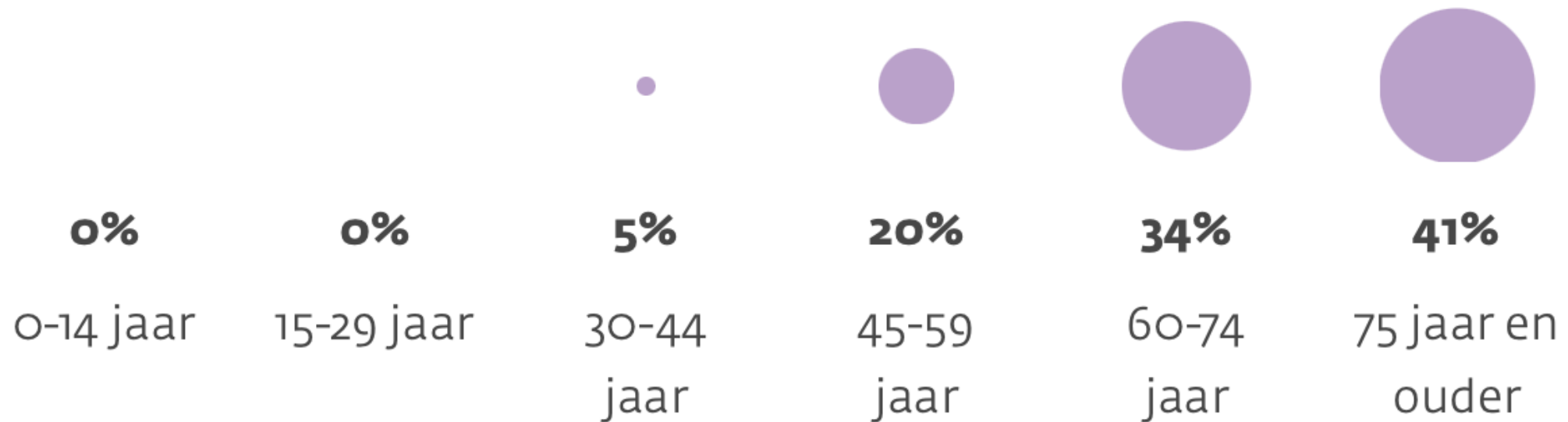
Geslacht: Vrouw | Leeftijdsgroep: Totaal | Regio: Nederland | Stadium: Totaal



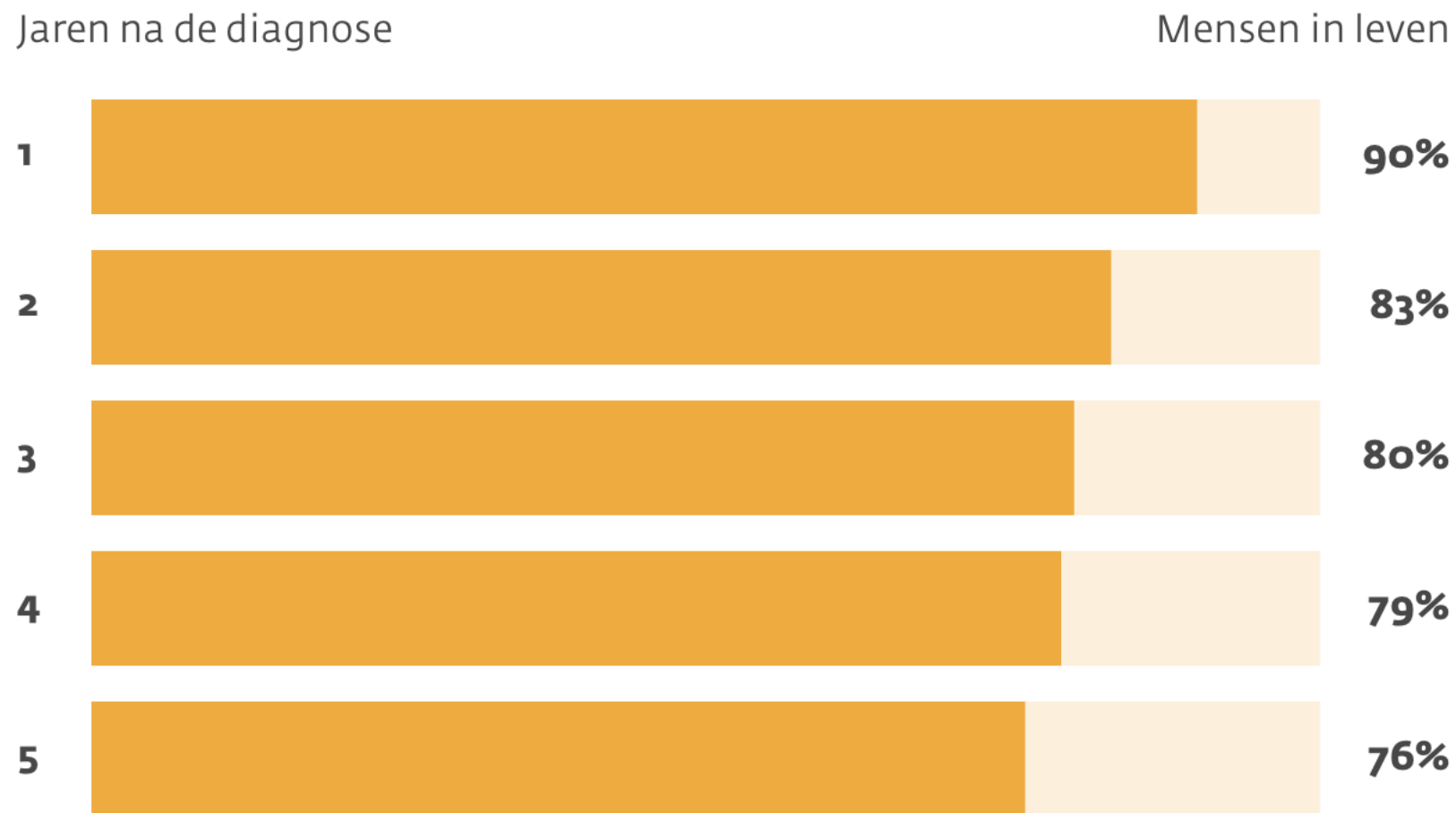
2023, 2022: Deze cijfers betreffen voorlopige gegevens.

NKR
Bron: NKR

Verdeling leeftijdsgroepen



Overleving bij vulvacarcinoom

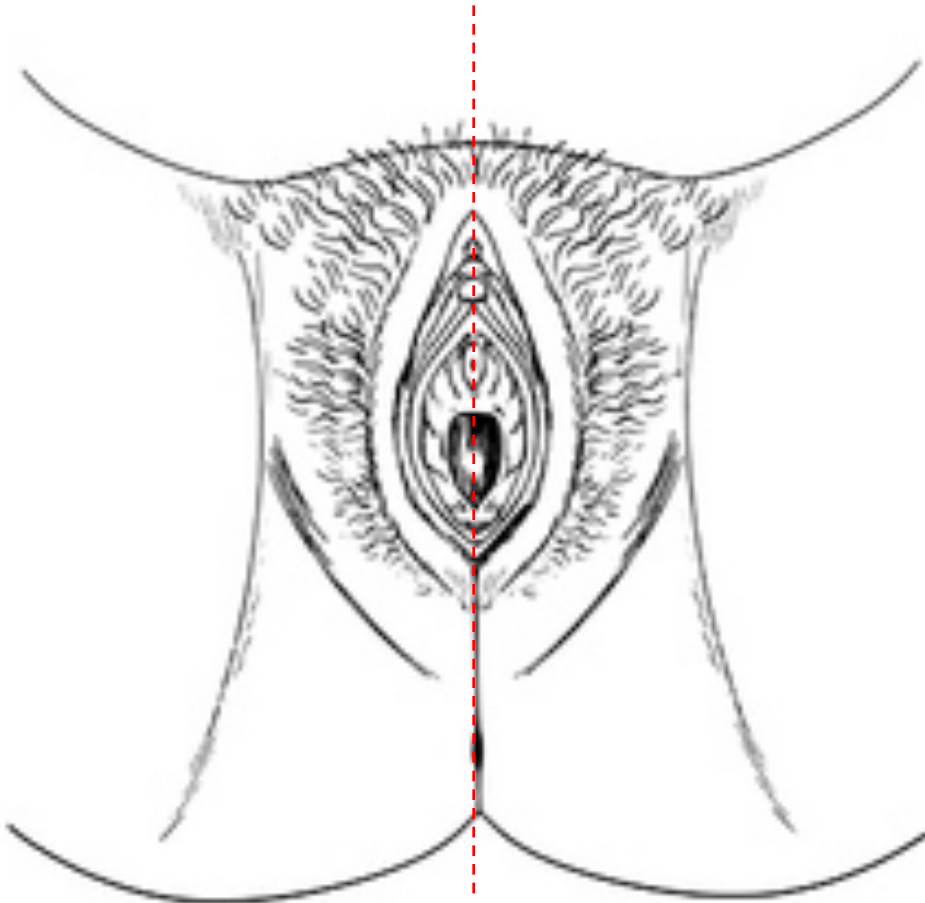


Lichamelijk/gynaecologisch onderzoek
(tumor status, liezen)

Stansbiopt (histologie, invasiediepte)

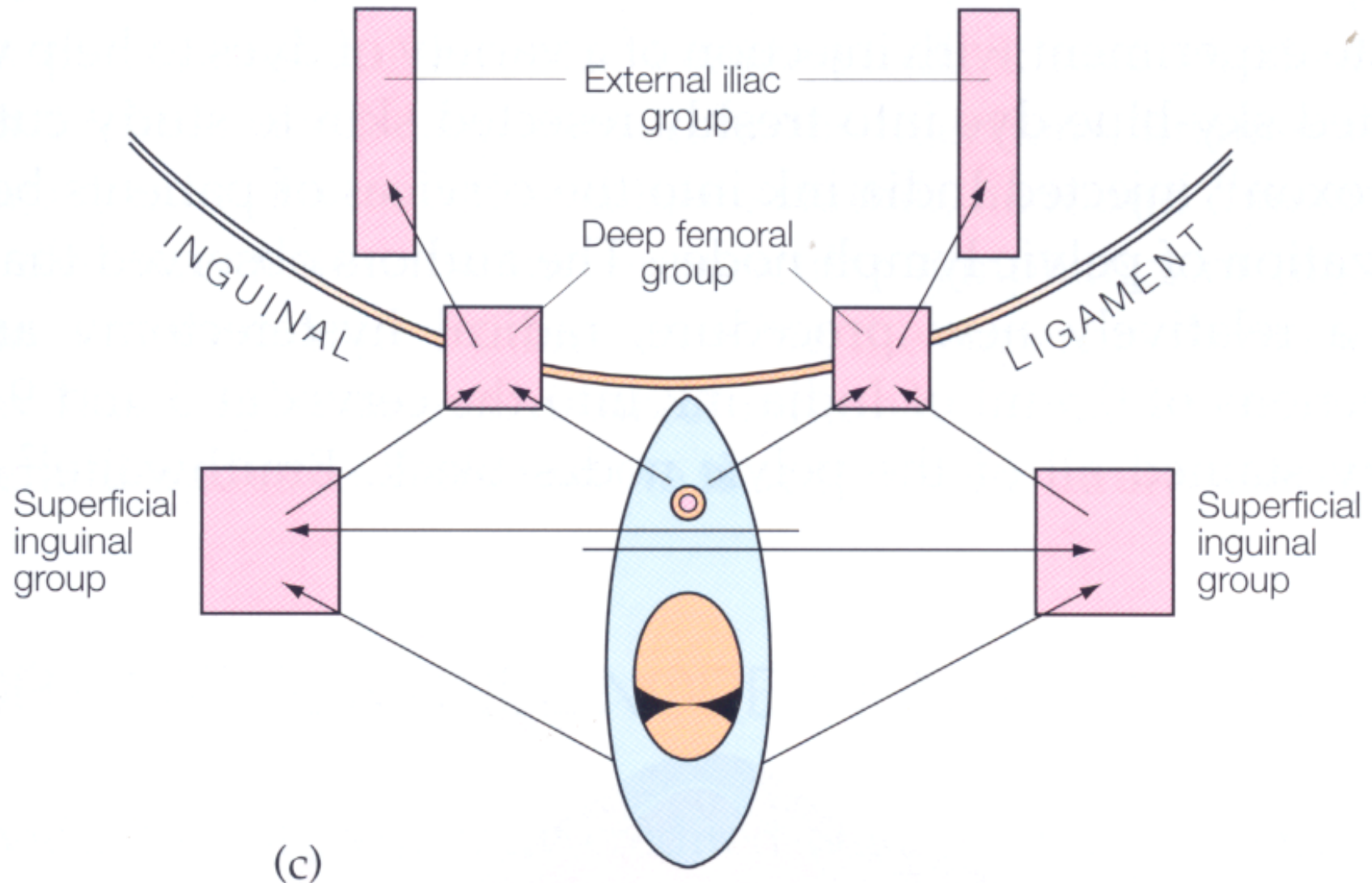
Beeldvormend onderzoek:

- Echo, met evt cytologische punctie liezen
- (PET)CT en/of MRI bij lokaal uitgebreide of verdenking op metastasen



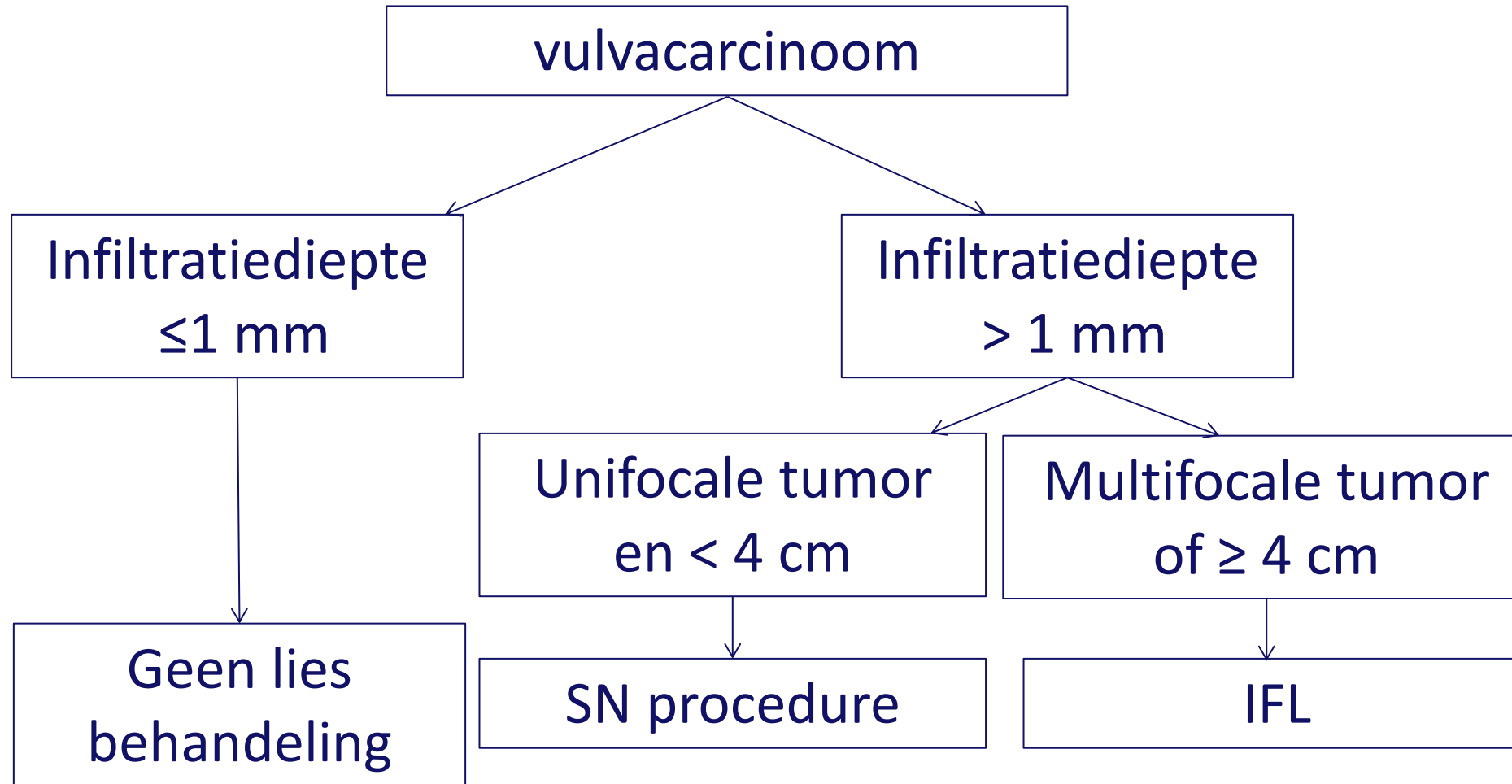
Clinicopathologic Factors	Risk of Inguinal Nodal Metastases
Tumor thickness	
2 mm	9%
3 mm	19%
4 mm	31%
5 mm	33%
Tumor size	
1–2 cm	15%
2–3 cm	25%
3–4 cm	36%

Metastasering/ lymfedrainage



- Derde lijns zorg: oncologisch centrum
- In principe chirurgie
- Zo nodig postoperatieve radiotherapie
- Primair radiotherapie al dan niet in combinatie met chemotherapie +/- chirurgie bij locally advanced tumoren
- Zelden chemotherapie

Behandeling liezen vulvacarcinoom



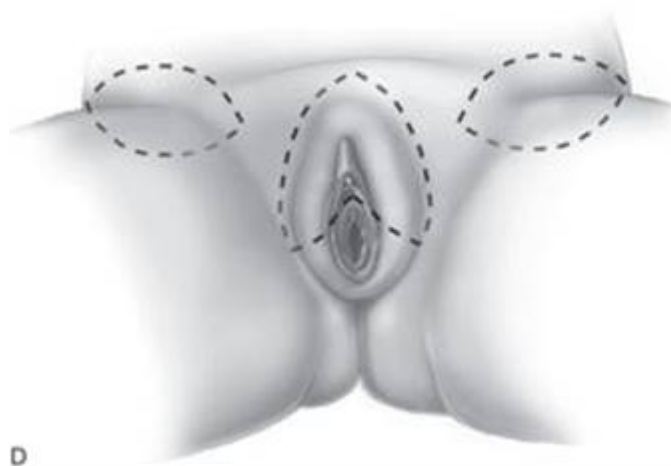
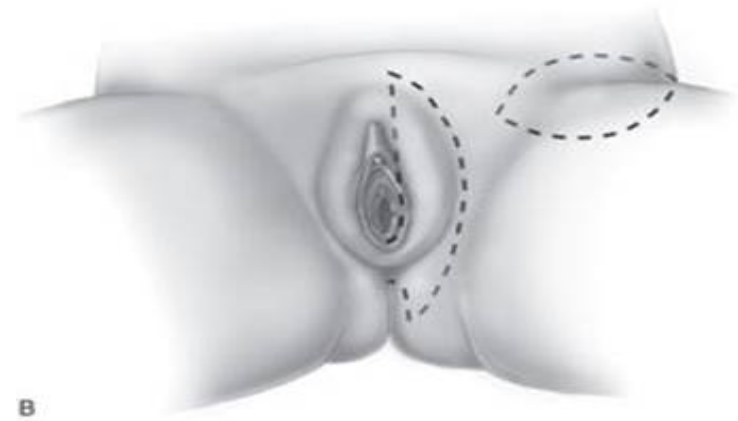
Chirurgie bij vulvacarcinoom



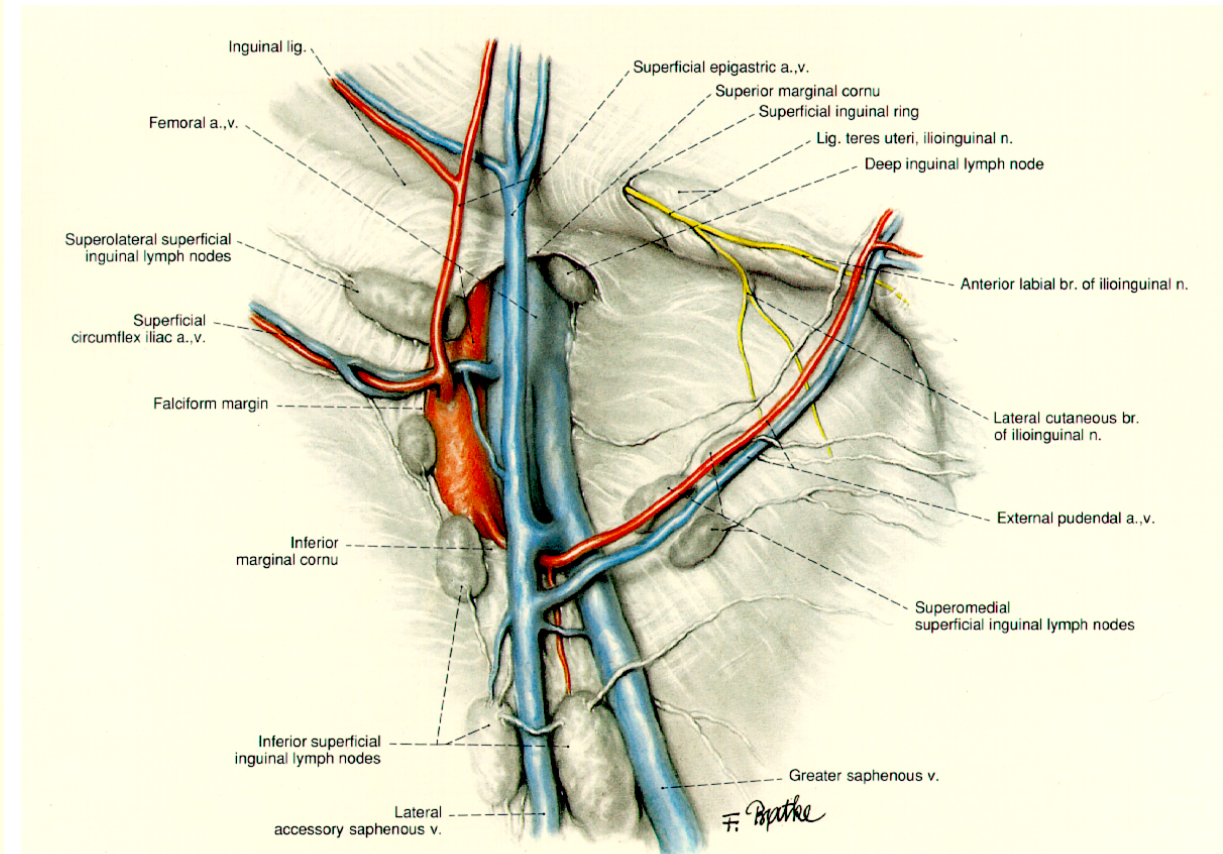
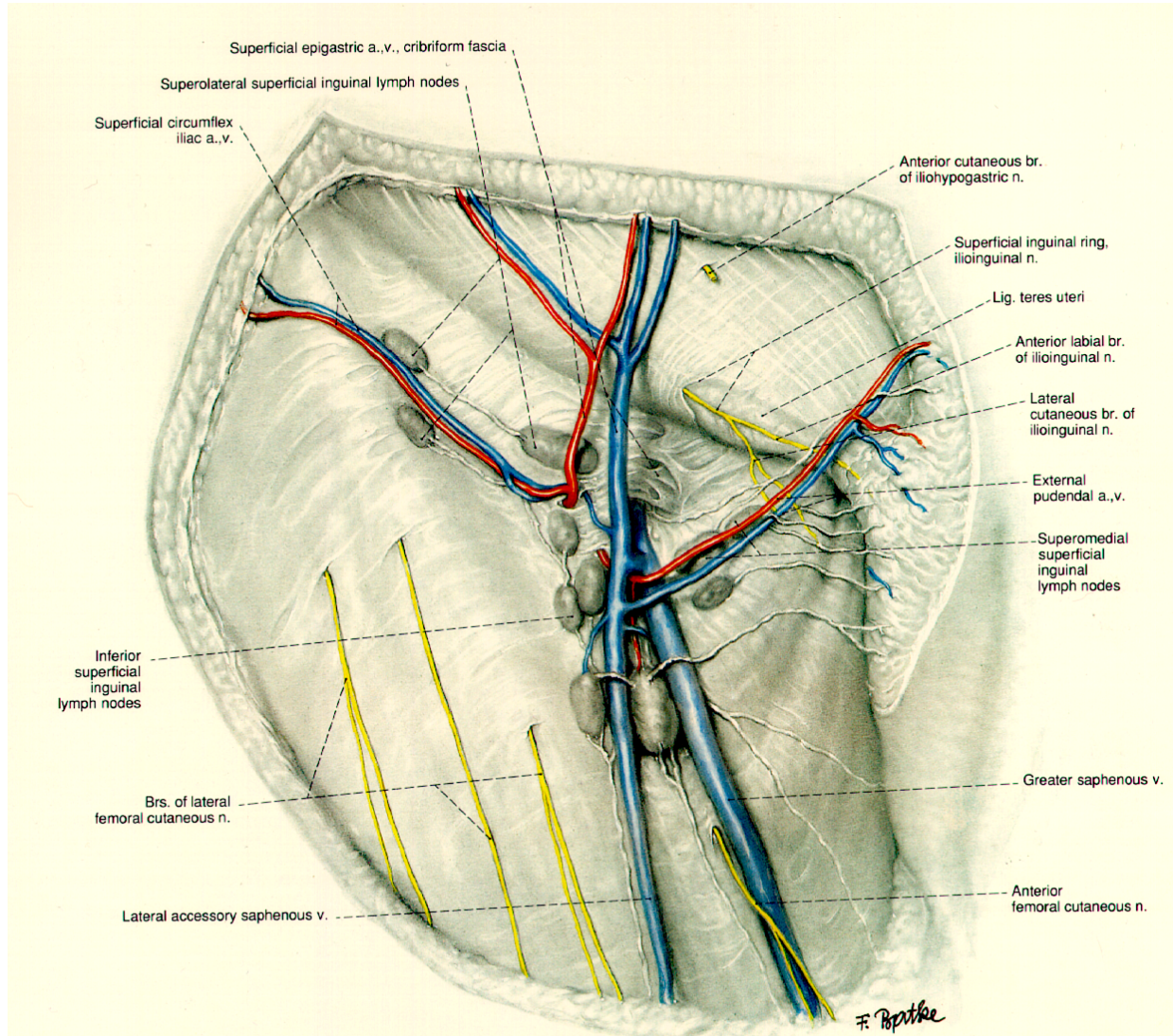
Radicale vulvectomy
met klierdissectie en
block

Separate incisies

Hemi vulvectomy met
enkel of dubbelzijdige
klierdissecties.

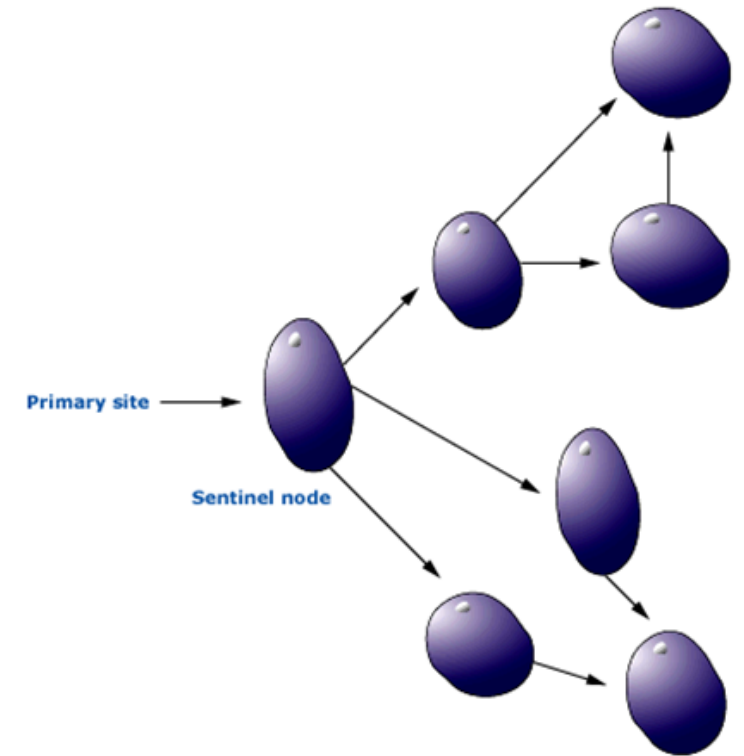


Inguinofemorale lymfadenectomie

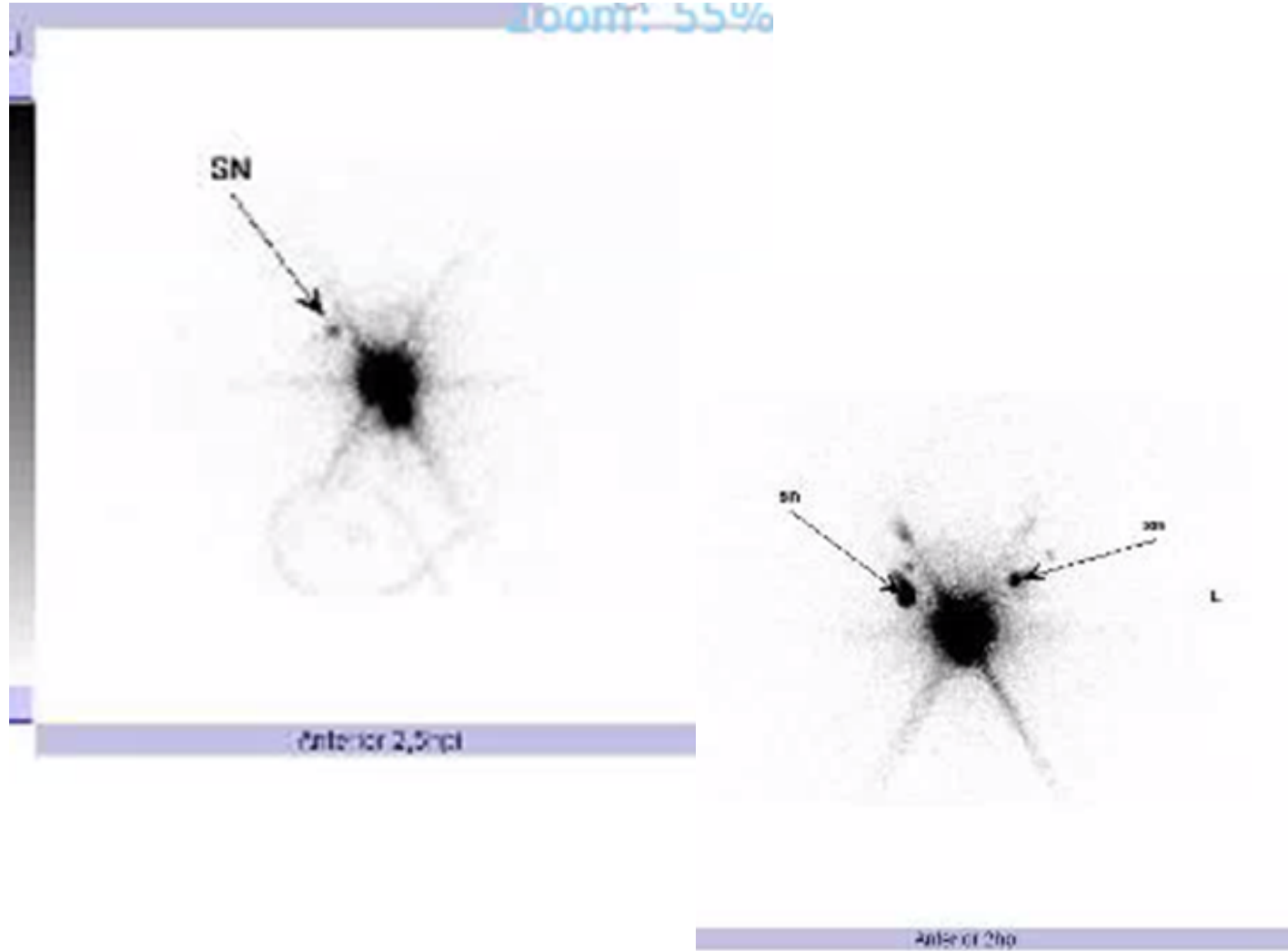


Achtergrond SN procedure

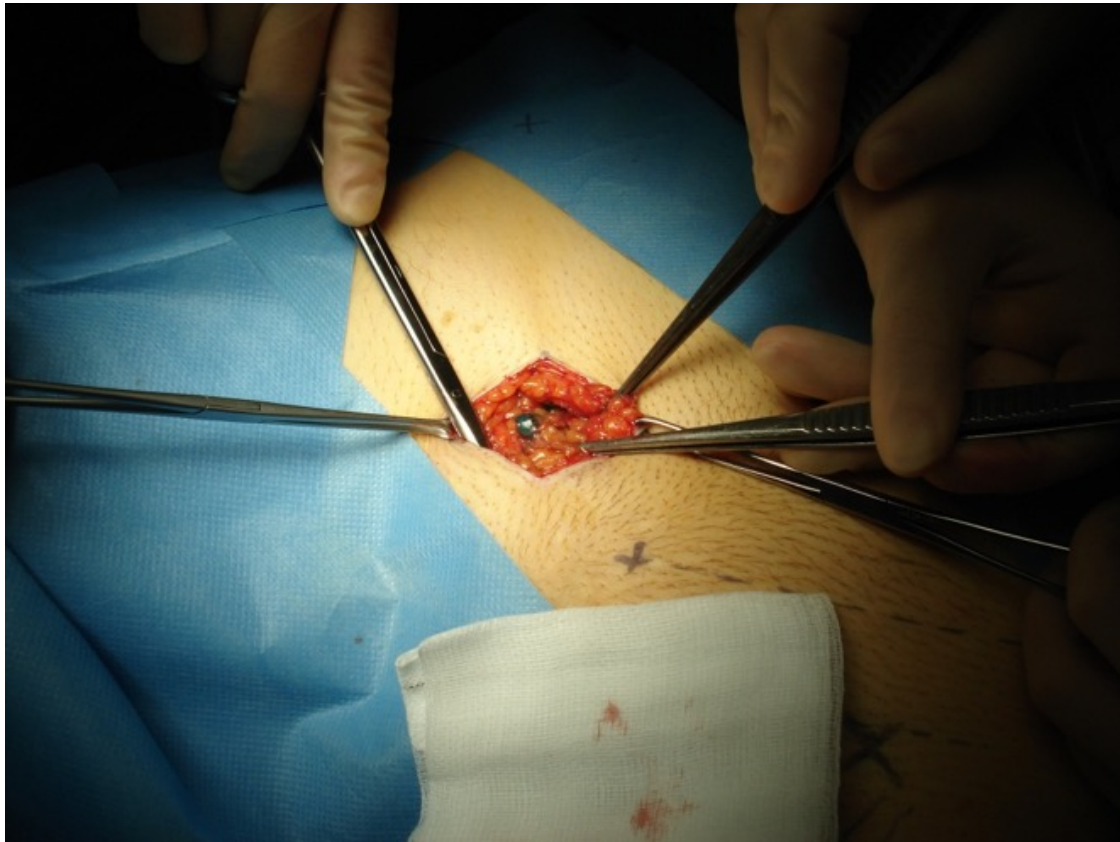
- Bij patiënten zonder suspecte klieren bij palpatie heeft 80% geen metastasen
- Bij deze groep is de lymfadenectomie achteraf onnodig, WEL de complicaties
- Beeldvorming teleurstellend in voorspellen van aanwezigheid lymfkliermetastasen



Sentinel node (SN) procedure



schildwachtklier procedure



Achtergrond SN procedure

- Bij patiënten zonder suspecte klieren bij palpatie heeft 80% geen metastasen
- Minder morbiditeit

Spelregels voor SN

Tumor < 4 cm

Unifocaal

Klieren in de lies zijn klinisch / radiologisch niet verdacht

Primaire tumor (recidief alleen in studie verband)

Peritumorale injectie van tracer

Morbiditeit na liesklierdissectie

Wonddehiscentie: 17-39 %

Lymfocèles: 11-40 %

Cellulitis: 21-57 %

Lymfoedeem: 14-49 %

Postoperatieve complicaties in 66-85% van de patiënten

Morbiditeit na chirurgische behandeling liezen

	SN	SN gevolgd door IFL
Wond dehiscentie lies	11,7%	34,0%
Cellulitis	4,5%	21,3%
Recidiverende erysipelas	0,4%	16,2%
Lymfoedeem	1,9%	25,2%



Lange termijn morbiditeit

- lymfoedeem
- psychosexuele gevolgen
- negatief lichaamsbeeld
- seksuele gevolgen
- mictie anders
- infectie risico; erysipelas
- angst/ recidiefkans/mutilatie



“Anus schema”:

Tijdens week 1 en 5 van radiotherapie

- 5FU dag 1-4
- Mitomycine C dag 1
- (Of Capecitabine oraal)

“Cervixcarcinoom schema”

Wekelijks platinum houdende
chemotherapie

Recidief vulvacarcinoom

Lokaal (20-40%)

- risicofactoren: lieskliermetastasen, tumorgrootte, leeftijd, LVSI, infiltratiediepte
- Therapie: mn chirurgie, evt RT

Lies (5-10%)

- uitzonderlijk in eerder negatieve lies; prognose meestal infaust

Op afstand (3-5%)

- evt. palliatieve chemotherapie

Lopende studies bij vulvacarcinoom

- **GROINSS-V III**
Chemoradiatie bij een macrometastase (>2 mm) in de SN
- **Vulcanize**
Chemoradiatie versus neoadjuvante chemotherapie in lokaal gevorderd vulvacarcinoom
- **V2SLN studie**
SN bij 1e recidief vulvacarcinoom
- **Apollo studie**
Neo-adjuvante immuuntherapie bij primair vulvacarcinoom

GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer

- **Doel:** onderzoeken van de effectiviteit en veiligheid van chemoradiatie in patiënten met een macrometastase (>2 mm) in de sentinel node tov IFL
 - 56 Gy, cisplatin wekelijks
- **Primair eindpunt:** aantal liesrecidieven
- **Aantal proefpersonen:** 157
- **Aantal inclusies:**
- **Deelnemende centra:** UMCG, Radboud UMC, EMC, UMCU, LUMC

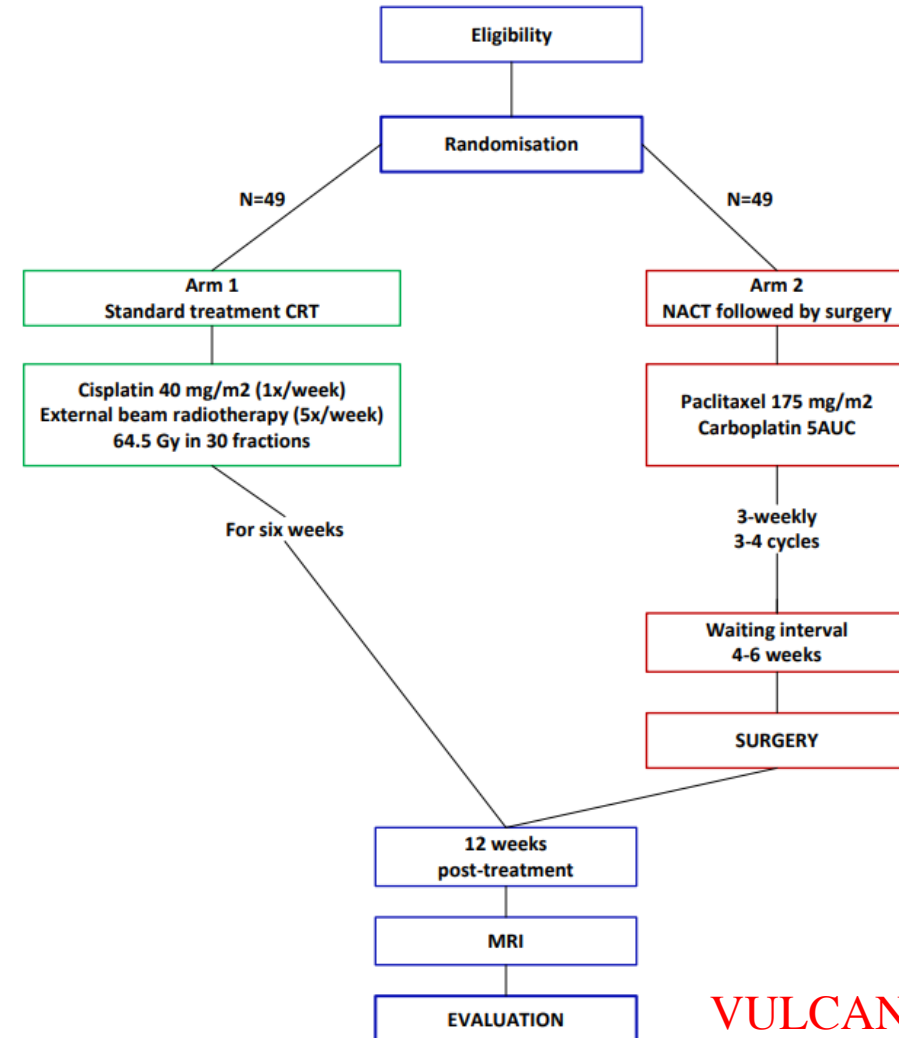
Treatment of locally advanced **VUL**var **C**arcinoma in a **N**eoadjuvant setting with Carboplatin and Paclitaxel

- **Doel:** onderzoeken van de effectiviteit en veiligheid van chemoradiatie versus neo-adjuvante chemotherapie + chirurgie in patiënten lokaal gevorderd vulvacarcinoom
- Gerandomiseerde fase 2 studie
- **Primair eindpunt:** locoregionale controle 24 mnd na behandeling
- **Aantal proefpersonen:** 98
- **Aantal inclusies:**
- **Deelnemende centra:** LUMC, AvL, AUMC, UMCG, Radboud UMC, EMC, UMCU, Catharina ZH

Studie schema

Inclusiecriteria:

- Primair of recidief PCC van de vulva FIGO stadium II – IVa, T2 of hoger, iedere N, M0
- Vulva tumor waarvoor door de grootte of lokalisatie behandeling middels chemoradiatie of uitgebreide chirurgie noodzakelijk is (exenteratie)
- WHO 0-2
- Adequaat laboratoriumonderzoek; bloedbeeld, lever- en nierfunctie



VULCANize2@nki.nl

Sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma

- **Doel:** onderzoeken van de veiligheid van SN bij een eerste lokaal recidief vulvacarcinoom
- Multicenter observationele studie
- **Primair eindpunt:** aantal liesrecidieven
- **Aantal proefpersonen:** 250
- **Aantal inclusies:**
- **Deelnemende centra:** EMC, LUMC, AUMC, UMCG, Radboud UMC

Neo-**A**djuvant **P**embr**O**lizumab in vu**L**var squamous cell**L** carcin**O**ma:
a clinical proof-of-concept study

- **Doel:** onderzoeken van de effectiviteit en veiligheid van neo-adjuvante pembrolizumab in patiënten met primair vulvacarcinoom
- **Primair eindpunt:** effectiviteit en veiligheid van neo-adjuvante anti-PD1 therapie voorafgaand aan chirurgie
- **Aantal proefpersonen:** 40
- **Aantal inclusies:** 13
- **Deelnemende centra:** LUMC, UMCG, EMC





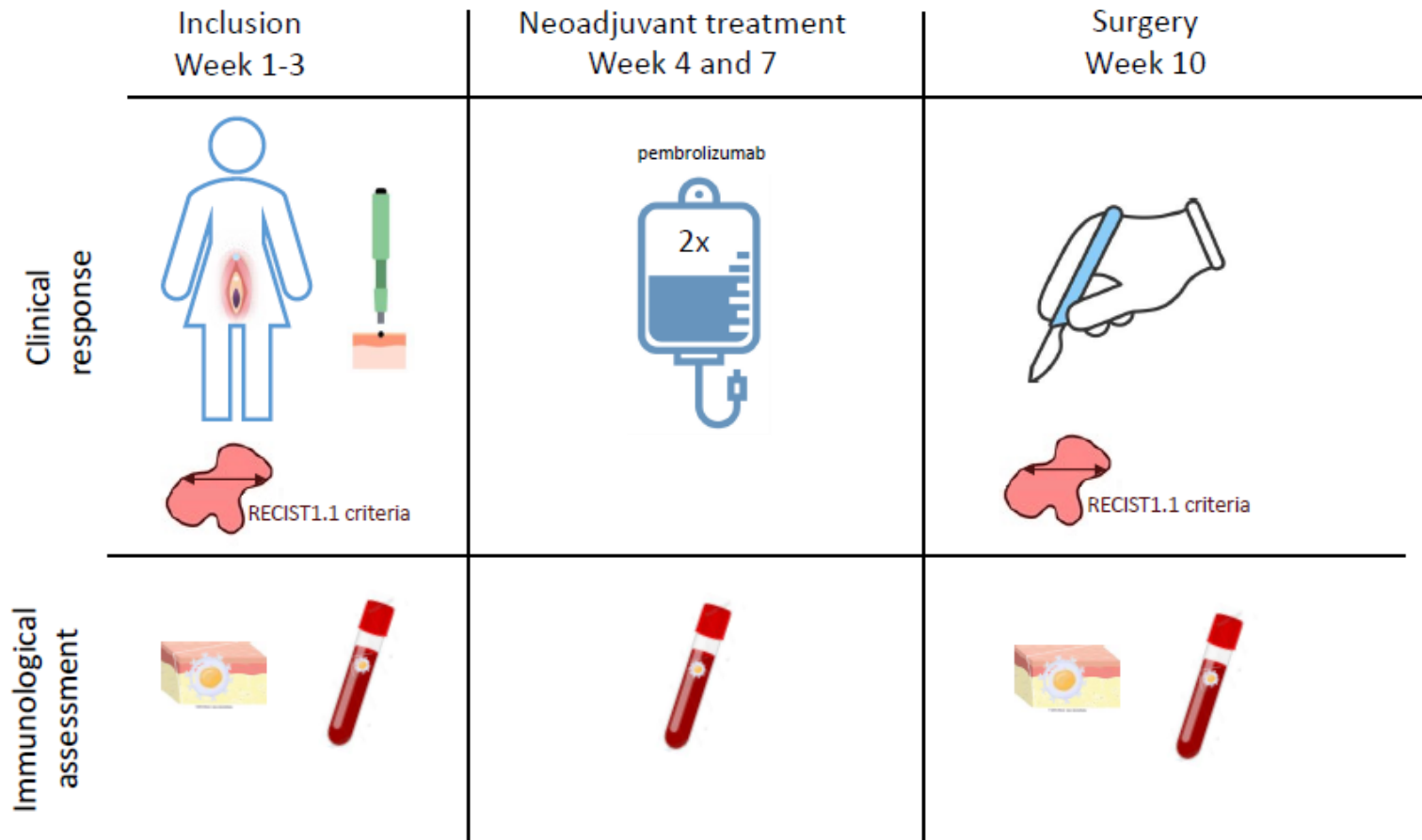
Prospectief

Multicenter (LUMC, UMCG, EMC)

Investigator-initiated

40 patienten

- Primair vulvacarcinoom
- Tenminste 1 lesie $\geq 10\text{mm}$
- Klinisch FIGO stadium I-III



apollo@lumc.nl

Take home messages



Take home messages



- 2 types PCC vulva:
 - HPV afhankelijk (HSIL) 20-30%
 - HPV onafhankelijk (dVIN) 70-80%
- Behandeling: chirurgie (radiotherapie)
- (Behandeling van) vulvacarcinoom èn premaligniteiten:
 - Veel morbiditeit
 - Grote gevolgen voor kwaliteit van leven

Dank voor jullie aandacht!

