



Vulvaire morbus Paget

Behandeling met imiquimod

K.A.P. Meeuwis¹, M. van der Linden², I.M. Hendriks³, J. Bulten⁴, T. Bosse⁵, M.I.E. van Poelgeest⁶, J.A. de Hullu⁷, C.L.M. van Hees⁸

Vulvaire morbus Paget is een zeldzame huidaandoening die met name gezien wordt bij postmenopauzale vrouwen en valt onder Extramammary Paget's disease (EMPD). [1,2] EMPD komt met name anogenitaal of in de oksel voor. [3] Tussen 1989 en 2001 zijn in Nederland 1629 casus van morbus Paget geteld; 229 hiervan betrof EMPD (bij zowel mannen als vrouwen), waarvan 91 vulvaire morbus Paget. [3]

KLINIEK

Vulvaire morbus Paget geeft klachten van jeuk, irritatie, pijn of branderigheid. Bij onderzoek worden meestal op eczeem gelijkende huidafwijkingen gezien; matig scherp begrensde erythemateuze, soms schilferende en soms (nattende) erosieve plaques. Ook plaatselijke hyperkeratose en excoriaties komen voor. De afwijkingen kunnen multifocaal zijn en kunnen confluëren tot grote polycyclische plaques die vele centimeters beslaan. Ze zijn meestal gelokaliseerd op de labia majora, de mons pubis en/of het perineum dan wel de perianale regio. Er kan uitbreiding zijn naar de labia minora en het hele vestibulum vulvae. De gemiddelde tijd tot diagnose is twee jaar, door zowel *patient's* als *doctor's delay*. [4] De diagnose

wordt gesteld door middel van histopathologisch onderzoek van een huidbiopt, en wordt bevestigd indien er zogeheten pagetcellen (grote rond-ovale cellen met licht cytoplasma) aanwezig zijn in de epidermis.

TYPEN MORBUS PAGET

Extramammaire morbus Paget kan, naar de indeling van Wilkinson, worden onderscheiden in drie verschillende typen (tabel 1). [5] Er wordt onderscheid gemaakt in primair cutane morbus Paget (type 1), morbus Paget secundair aan een intestinaal adenocarcinoom (type 2) of morbus Paget secundair aan een urogenitaal carcinoom (type 3). Type 1, primair cutane Paget, wordt verder ingedeeld naar invasie: type 1a voor niet-invasieve morbus Paget, type 1b voor invasieve morbus Paget en type 1c voor morbus Paget met onderliggend adenocarcinoom. Cutane morbus Paget is in veruit de meeste gevallen (74%) niet invasief. [6] Het risico dat een niet-invasieve morbus Paget onttaardt in een invasieve vorm, lijkt op basis van de beschikbare literatuur zeer klein. [6]

GEASSOCIEERDE MALIGNITEITEN

Door de overeenkomstige kliniek tussen mammaire en extramammaire morbus Paget, wordt vulvaire morbus Paget van oudsher geassocieerd met een ductaal mammacarcinoom. De meeste richtlijnen raden daarom aan alle vrouwen met vulvaire morbus Paget te screenen op borstkanker. Tevens wordt aangeraden om patiënten te screenen op onderliggende urogenitale en/of intestinale maligniteiten. Het gelijktijdig voorkomen van een intestinale of urogenitale maligniteit met vulvaire morbus Paget lijkt echter zeldzaam te zijn: respectievelijk 0,8% en 1,3%. [6] Het standaard verrichten van nadere diagnostiek, zoals in richtlijnen wordt geadviseerd, lijkt op basis van deze cijfers overdiagnostiek. In het geval van klachten passend bij een geassocieerde maligniteit is screening uiteraard raadzaam. Het vulvaire adenocarcinoom bij vulvaire Paget is zeer zeldzaam, maar lijkt erg agressief te zijn. [6]

Tabel 1. Indeling van vulvaire morbus Paget volgens Wilkinson. [5]

| | | |
|------------------------|---------|--|
| Primair, cutaan | Type 1a | Niet-invasieve morbus Paget |
| | Type 1b | Invasieve morbus Paget, dermale invasie van pagetcellen |
| | Type 1c | Morbus Paget als manifestatie van een onderliggend vulvaire adenocarcinoom |
| Secundair, niet-cutaan | Type 2 | Morbus Paget ontstaan uit een intestinaal adenocarcinoom |
| | Type 3 | Morbus Paget ontstaan uit een urologische maligniteit |

Namens de landelijke studiegroep van de Paget Trial

¹ Aios, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

² Arts-onderzoeker, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Radboudumc, Nijmegen

³ Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

⁴ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Patholoog, afdeling Pathologie, LUMC, Leiden

⁶ Gynaecologisch oncologe, afdeling Gynaecologie, LUMC, Leiden

⁷ Gynaecologisch oncologe, afdeling Verloskunde & Gynaecologie, Radboudumc, Nijmegen

⁸ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

BEHANDELMOGELIJKHEDEN

Chirurgische behandeling

In de allereerste casus van vulvaire morbus Paget, beschreven door Dubreuilh, werd de patiënte chirurgisch behandeld. [2] Sindsdien wordt het merendeel van de gevallen met een lokale excisie of (skinning) vulvectomie door de gynaecologisch oncoloog behandeld [7], soms met Mohs micrografische chirurgie door de dermatoloog. [8] Het verkrijgen van vrije snijvlakken blijft problematisch, aangezien de pagetcellen

wijdverspreid in de epidermis aanwezig kunnen zijn. Er is dan ook geen duidelijk verband tussen de locatie en omvang van de zichtbare laesie, en de uitgebreidheid van de histologische ziekte. [9] Dit betekent dat er in veel gevallen ook plastische reconstructies nodig zijn. [10] De recidiefkans van vulvaire morbus Paget na excisie is hoog: 34 tot 56%, ook indien de snijvlakken vrij zijn. [11,12] Opvallend is dat er ook recidieven zijn beschreven in plastische reconstructieflaps. [13,14] Deze uitgebreide chirurgie leidt tot veel complicaties, zowel op fysiek als op psychisch vlak. [15,16]

Topicale behandeling

Er is geen tot weinig literatuur beschikbaar over de effectiviteit van topicale behandeling anders dan 5% imiquimodcrème voor vulvaire morbus Paget. In 2002 werd de eerste casus beschreven door Zampogna, die een patiënt met penoscrotale morbus Paget effectief met 5% imiquimodcrème behandelde. [17] In navolging hiervan zijn ondertussen ruim 25 caseseries en twee prospectieve cohortstudies beschreven naar de effectiviteit van 5% imiquimodcrème voor vulvaire morbus Paget, alle met wisselende behandelingschema's, maar met overwegend goede resultaten. [18,19] In de praktijk wordt ook wel 5-fluorouracilcrème gebruikt, maar hier is geen literatuur over beschikbaar.

LANDELIJKE PAGETTRIAL

Gezien de vele complicaties en hoge recidiefcijfers na chirurgische behandeling van vulvaire morbus Paget is er veel behoefte aan alternatieve behandelmogelijkheden. Gezien de overwegend gunstige resultaten die beschreven worden bij gebruik van 5% imiquimodcrème in kleine groepen, is onze groep in 2015 gestart met een landelijke multicenterstudie naar de effectiviteit, veiligheid, kwaliteit van leven en immunologische respons van de behandeling van vulvaire morbus Paget met 5% imiquimodcrème.

Studieopzet

De studie is een multicenter observationele cohortstudie waarbij 25 patiënten via (vulva)poli's van acht Nederlandse centra werden geïncludeerd: Radboudumc Nijmegen, Erasmus MC Rotterdam, Universitair Medisch Centrum Groningen, Leids Universitair Medisch Centrum, het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Maastricht Universitair Medisch Centrum en het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven. Alle patiënten van achttien jaar of ouder, met een histologisch bewezen primaire vulvaire (of perianale) morbus Paget of recidief na chirurgische behandeling, kwamen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek. De inclusie voor deelname sloot in 2017. Deelnemende patiënten zijn zestien weken lang, driemaal per week behandeld met 5% imiquimodcrème. De patiënten worden regelmatig gecontroleerd tot een jaar na het staken van behandeling.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de klinische respons na behandeling met 5% imiquimodcrème. Dit wordt bepaald door middel van de oppervlakte van de huidafwijking twaalf weken na het staken van behandeling. Secundaire uitkomstmaten zijn:

veiligheid, op basis van bijwerkingen en de verdraagzaamheid van de behandeling; kwaliteit van leven, op basis van de resultaten van vragenlijsten afgenomen voor, tijdens en na behandeling; en immunologische respons, op basis van lokale immunologische parameters in de biopsies genomen voor, tijdens en na behandeling. Tijdens de voordracht op de Dermatologendagen 2018 zullen de eerste resultaten van deze trial gepresenteerd worden.

LITERATUUR

1. Crocker H. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Transactions of the Pathological Society of London*. 1889;40:187.
2. Dubreuilh W. Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol* 1901;13:407-13.
3. Siesling S, Elferink MA, van Dijk JA, Pierie JP, Blokx WA. *Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands*. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(8):951-5.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvfv.nl.

SAMENVATTING

Vulvaire morbus Paget is een zeldzame en hinderlijke huidafwijking die meestal gezien wordt bij oudere vrouwen. Van oudsher is de behandeling chirurgisch en extensief. Gezien de vele complicaties en het hoge recidiefpercentage is er veel interesse in andere behandelingsmogelijkheden. Uit dit oogpunt is de multicenter Paget Trial opgezet, waarbij de effectiviteit, veiligheid en immunologische respons van topicale 5% imiquimodcrèmebehandeling wordt onderzocht voor vulvaire morbus Paget. De eerste resultaten van deze trial worden tijdens de Dermatologendagen 2018 gepresenteerd.

TREFWOORDEN

morbus Paget – vulva – 5% imiquimodcrème

SUMMARY

Vulvar Paget's disease is a rare asymptomatic skin tumor occurring mostly in elderly women. The treatment of choice is extensive surgical excision. Because of high recurrence rates and impressive morbidity other (topical) treatment modalities have been explored. The multicenter Paget Trial was initiated, to assess the efficacy, safety and immunological effects of topical 5% imiquimod cream in the treatment for vulvar Paget's disease. The first outcomes of this trial will be presented at "de Dermatologendagen 2018".

KEYWORDS

Paget's disease – vulva – 5% imiquimod cream

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.

CORRESPONDENTIEADRES

Kim Meeuwis

E-mail: kim.meeuwis@radboudumc.nl