

Extramammary Paget disease of the vulva treated with imiquimod

Pozasutkowa choroba Pageta sromu leczona imikwimodem

Krzysztof G. Sadko^{1,2}, Anna Płaszczyńska¹, Justyna Czarny¹

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

²Department of Adult Psychiatry, Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Klinika Psychiatrii Dorosłych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 368–376

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125686>

ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:

Justyna Czarny

Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Wydział Lekarski

Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk, Polska

tel.: +48 666 046 663

e-mail: justyna.czarny@gumed.edu.pl

Introduction: Extramammary Paget disease of the vulva is a rare, malignant skin neoplasm that typically develops in postmenopausal Caucasian women.

Case report: A 70-year-old woman reported to the Dermatology Outpatient Clinic with a history of extramammary Paget disease of the vulva, with positive margins after vulvectomy. Considering non-resectability of the lesion, a decision was made to use imiquimod in local therapy on the remaining extramammary Paget disease foci, clinically corresponding to the areas of whitening within the vulva. After 3 months of local therapy, clinical improvement was achieved, and 10 months after the end of treatment, remission was confirmed in histopathological examination based on biopsy.

Conclusions: Surgical excision of lesions remains the standard procedure in extramammary Paget disease. Subsequent treatment with imiquimod appears to be beneficial in cases of positive excision margins, to avoid further, mutilating surgery.

Key words: topical treatment, extramammary Paget disease, imiquimod.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Pozasutkowa choroba Pageta sromu jest rzadkim, złośliwym nowotworem skóry, który rozwija się zazwyczaj u kobiet rasy białej w wieku pomenopauzalnym.

Opis przypadku: Pacjentka 70-letnia zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu pozasutkowej choroby Pageta sromu z dodatnimi marginesami po zabiegu wulwektomii. Ze względu na nieresekcyjność zmiany zdecydowano o zastosowaniu imikwimodu w terapii miejscowej na pozostałe ogniska tej choroby, klinicznie odpowiadające ogniskom zbieżenia w obrębie sromu. Po 3 miesiącach terapii miejscowej uzyskano poprawę kliniczną, natomiast po 10 miesiącach od zakończenia leczenia potwierdzono remisję w badaniu histopatologicznym na podstawie biopsji.

Wnioski: Standardowym postępowaniem w pozasutkowej chorobie Pageta jest chirurgiczne wycięcie zmian. W przypadku dodatnich marginesów wycięcia, w celu uniknięcia okaleczających zabiegów, można rozważyć leczenie imikwimodem.

Słowa kluczowe: leczenie miejscowe, pozasutkowa choroba Pageta, imikwimod.

INTRODUCTION

Extramammary Paget disease (EMPD) of the vulva is a rare skin cancer that usually develops in women after the menopause. Both the mammary and the extramammary form of the disease are characterized by the presence of the so-called Paget cells, i.e., mucin-producing cancerous intraepithelial cells [1].

Extramammary Paget disease of the vulva is characterized by the presence of erythematous lesions with white hyperkeratotic foci, known as “cake-icing scaling”, the clinical presentation being heterogeneous and covering a wide spectrum of lesions from blotches to plaques, sometimes ulcerated or with superficial warts [1]. In most women, skin lesions are accompanied by symptoms of burning, irritation and itching, and these symptoms do not always correlate with severity of symptoms on physical examination. The asymptomatic course affects 5–15% of patients [1].

OBJECTIVE

To present a case of EMPD of the vulva treated surgically followed by topical imiquimod.

CASE REPORT

A 70-year-old woman with diagnosed EMPD of the vulva, after superficial simple vulvectomy, reported to the Dermatological Outpatient Clinic because of persistent whitening spots on the labia, for further treatment. Physical examination revealed vulvar erythema and the presence of hyperkeratotic white plaques on the labia minora and the posterior commissure (fig. 1).

Changes in the vulva appeared in 2021. The presence of Paget’s cells was found in the biopsy performed in October 2021. In November 2021, a superficial simple vulvectomy was performed, including excision of labia majora and partially the labia minora with suspicious lesions. The histopathological examination revealed Paget disease without any signs of invasion, with insufficient excision. In immunohistochemistry (IHC): CK7+, HER-2+/-, CK20+ (focal). Considering doubts as to the starting point of observed changes, the IHC study was extended: GCDFP-15+, p63-, CK20-, CEA-, HER-2+. The histopathological presentation of the lesion, based on additional examinations, supported primary Paget disease of the vulva. The mammography showed BI-RADS 2 category, no infiltrative or nodular changes, macrocalcifications in the right breast, lymph nodes without lymphadenopathy.

Because of insufficiency of the primary excision, impossibility of obtaining resectability while maintaining the functions and anatomical structures of the

WPROWADZENIE

Pozasutkowa choroba Pageta (*extramammary Paget disease* – EMPD) sromu jest rzadkim nowotworem skóry, który rozwija się zazwyczaj u kobiet po okresie menopauzy. Zarówno sutkowa, jak i pozasutkowa postać choroby charakteryzuje się występowaniem w obrębie jej ognisk tak zwanych komórek Pageta, czyli nowotworowych komórek wewnątrz nabłonkowych, które wytwarzają mucynę [1].

Pozasutkowa choroba Pageta sromu cechuje się obecnością rumieniowych zmian z obecnością białych, hiperkeratotycznych ognisk określanych jako *cake-icing scaling*, przy czym obraz kliniczny jest heterogeny i obejmuje szerokie spektrum zmian od plam do blaszek, niekiedy z owrzodzeniem lub brodawkującą powierzchnią [1]. Zmianom skórnym u większości kobiet towarzyszą objawy pieczenia, podrażnienia oraz świądu, ponadto dolegliwości te nie zawsze korelują z nasileniem objawów w badaniu fizykalnym. Przebieg asymptomatyczny dotyczy 5–15% chorych [1].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku EMPD sromu, leczonego chirurgicznie z następczym zastosowaniem imiquimodu aplikowanym miejscowo.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 70-letnia z rozpoznaną pozasutkową chorobą Pageta sromu, po zabiegu wulwektomii prostej powierzchniowej, zgłosiła się do poradni dermatologicznej w celu dalszego leczenia, z powodu utrzymujących się ognisk zbielenia na wargach sromowych. W badaniu fizykalnym widoczny był rumień w okolicy sromu oraz występowanie hiperkeratotycznych, białych blaszek na wargach sromowych mniejszych oraz spoidle tylnym (ryc. 1).

Początek zmian w obrębie sromu odnotowano w 2021 roku, w wykonanej biopsji w październiku 2021 stwierdzono obecność komórek Pageta. W listopadzie 2021 roku przeprowadzono wulwektomię prostą powierzchniową obejmującą wycięcie warg sromowych większych oraz częściowo mniejszych w zakresie podejrzanych zmian. W badaniu histopatologicznym rozpoznano chorobę Pageta bez cech inwazji, z niedoszczędnością wycięcia. W badaniu immunohistochemicznym (IHC): CK7+, HER-2+/-, CK20+ (ogniskowo). W związku z wątpliwościami co do punktu wyjścia zmian rozszerzono badania IHC: GCDFP-15+, p63-, CK20-, CEA-, HER-2+. Obraz histopatologiczny zmiany na podstawie badań dodatkowych świadczył o pierwotnej chorobie Pageta wywodzącej się ze sromu. W mammografii stwierdzono

vulva, a decision was made to apply imiquimod 5% locally to the vulva 3 times a week.

After a month, an increase in erythema in the vulva region was visible in the follow-up (fig. 2). Because of irritation, the imiquimod therapy was suspended for 2 weeks, and resumed afterwards. At the next follow-up visit after another 2 months of topical therapy, a significant improvement in the local condition, disappearance of erythematous changes and a reduction in whitening lesions were visible (fig. 3). Treatment with imiquimod was carried out for a total of 12 weeks (March–May 2022). During the last follow-up visit (September 2022), sustained clinical remission of lesions in the vulva region was found (fig. 4). A biopsy performed 8 and 10 months after the end of treatment confirms histopathologically maintained clinical remission (fig. 5). The next biopsy was scheduled 12 months after the end of imiquimod treatment.

DISCUSSION

Extramammary Paget disease is rare in Europe, with an incidence of 0.7 cases per 1,000,000 [2]. It is most common in Caucasian women, usually after the menopause [3]. The most commonly, EMPD occurs in the vulva and accounts for 65–80% of all EMPD cases [3–5]. Moreover, EMPD of the vulva constitutes less than 1% of neoplasms in the area of the vulva [6, 7]. Vulvar EMPD is an intraepithelial adenocarcinoma that spreads latently with margins extending beyond the visible margins of the lesion. Most patients with diagnosed vulvar EMPD have a non-invasive form of the disease, and about 20% of patients have invasive EMPD [1]. On the other

kategorię BI-RADS 2, bez zmian naciekowych i guzowatych, obecność makrozwapnień w piersi prawej, węzły chłonne bez cech limfadenopatii.

W związku z niedoszczędnością wycięcia pierwotnego, braku możliwości uzyskania resekcyjności przy zachowaniu funkcji i anatomicznych struktur sromu zdecydowano o zastosowaniu miejscowo na srom imikwimodu 5% 3 razy w tygodniu.

W kontroli przeprowadzonej po miesiącu widoczne było nasilenie rumienia w okolicy sromu (ryc. 2). Z uwagi na podrażnienie zdecydowano o 2 tygodniowej przerwie w terapii imikwimodem. Leczenie następnie wznowiono. Na kolejnej wizycie kontrolnej, po kolejnych 2 miesiącach terapii widoczna była zdecydowana poprawa stanu miejscowego, ustąpienie zmian rumieniowych oraz zmniejszenie się ognisk zbielenia (ryc. 3). Leczenie imikwimodem przeprowadzono łącznie przez 12 tygodni (marzec–maj 2022). Podczas ostatniej wizyty chorej (wrzesień 2022) stwierdzono utrzymującą się remisję kliniczną zmian okolicy sromu (ryc. 4). Biopsja wykonana po 8 i 10 miesiącach od zakończenia leczenia potwierdza histopatologicznie utrzymującą się remisję kliniczną (ryc. 5). Zaplanowano następną biopsję po 12 miesiącach od zakończenia leczenia imikwimodem.

OMÓWIENIE

Pozasutkowa choroba Pageta występuje rzadko w Europie, z częstością 0,7 przypadku na 1 000 000 [2]. Stwierdza się ją najczęściej u kobiet rasy kaukaskiej, zazwyczaj po okresie menopauzy [3]. Pozasutkowa choroba Pageta sromu stanowi 65–80% wszystkich przypadków EMPD [3–5]. EMPD sromu

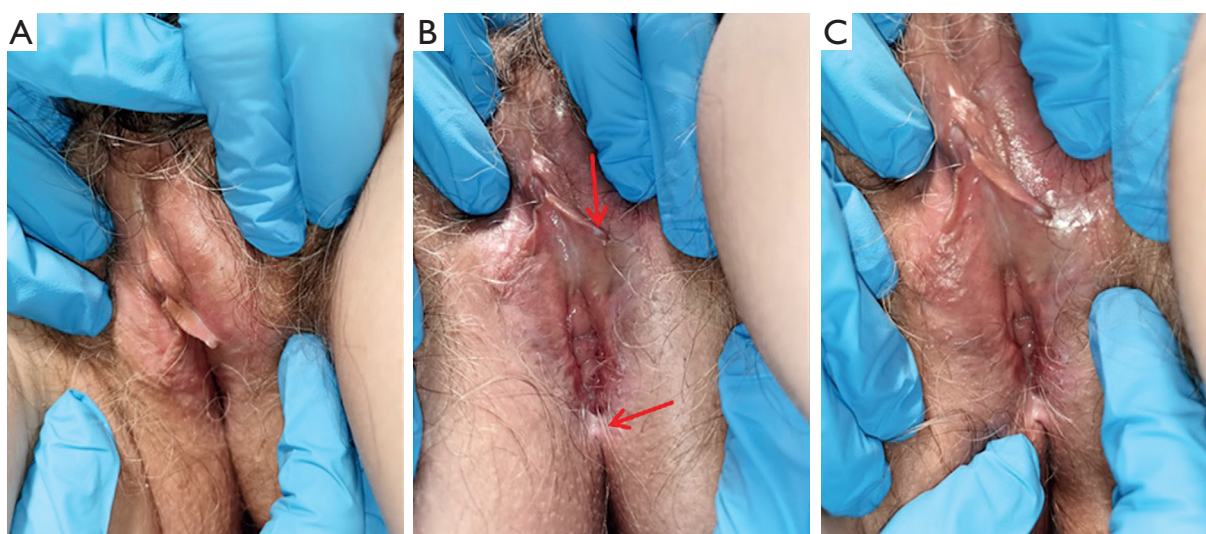


Figure 1. A–C – Clinical presentation of changes in the course of extramammary Paget disease before treatment – visible erythema around the vulva and whitening foci on labia minora and posterior commissure (red arrows)

Rycina 1. A–C – Obraz kliniczny zmian w przebiegu pozasutkowej choroby Pageta przed leczeniem – widoczny rumień w okolicy sromu oraz występowanie ognisk zbielenia na wargach sromowych mniejszych oraz spoidle tylnym (czerwone strzałki)

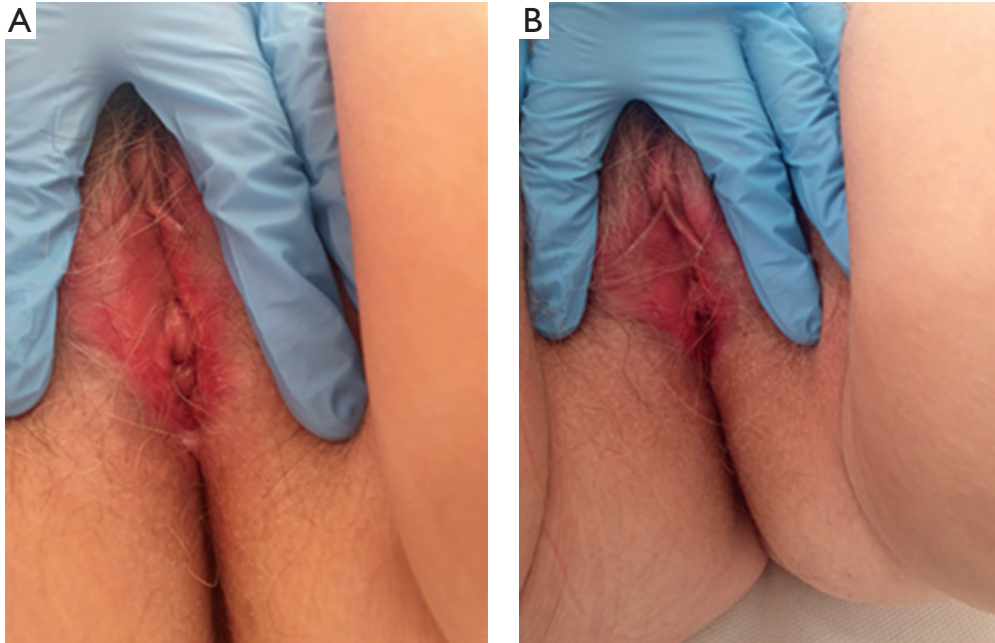


Figure 2. A, B – Clinical presentation during treatment with imiquimod – visible erythema in the vulva area of greater intensity compared to the state before treatment. In addition, reduction of whitening foci on the labia minora and the posterior commissure

Rycina 2. A, B – Obraz kliniczny podczas leczenia imikwimodem – widoczny w okolicy sromu rumień o większym nasileniu w porównaniu ze stanem przed leczeniem. Ponadto zmniejszanie się ognisk zbielenia na wargach sromowych mniejszych oraz spoidle tylnym



Figure 3. Clinical condition after 3 months of treatment with imiquimod – remission of whitening lesions, only a discrete flushing of the vulva is visible

Rycina 3. Stan kliniczny po 3 miesiącach leczenia imikwimodem – remisja ognisk zbielenia, widoczne jedynie dyskretne zarumienienie sromu



Figure 4. Clinical remission – status after 3 months of follow-up after completion of 3-month therapy with imiquimod

Rycina 4. Remisja kliniczna – stan po 3 miesiącach obserwacji po zakończonej trzymiesięcznej terapii imikwimodem



Figure 5. Clinical remission – status after 10 months of follow-up after completion of therapy with imiquimod

Rycina 5. Remisja kliniczna – stan po 10 miesiącach obserwacji po zakończonej terapii imikwimodem

hand, in the study performed by Nasioudis *et al.*, which included 2,602 cases of vulvar extramammary Paget disease, as much as 61.8% were invasive, most of which were at an early stage [8].

The origin of EMPD is not clear. One theory suggests its origin in adnexal structures such as apocrine glands, multipotent epidermal stem cells or hair follicle funnel stem cells. Other researchers say that EMPD arises from mammary-like glands located in the interlabial sulcus. A recent theory suggests the origin of EMPD of vulva from Tokera cells present in the nipple and areola [1]. Wilkinson *et al.* proposed the classification of vulvar EMPD on the basis of histopathological features, in which the primary form (skin-derived; type 1) and the secondary form (extracutaneous; type 2) were distinguished, the latter one being a result of neoplastic growth of another organ, most often adenocarcinoma of the anus, rectum or bladder [9].

Primary forms (type 1) of vulvar EMPD include: intra-epidermal vulvar extramammary Paget disease, invasive vulvar EMPD and EMPD which is a cutaneous manifestation of an underlying vulvar adenocarcinoma [5, 9]. In the WHO cancer classification of 2020, vulvar EMPD was defined as an adenocarcinoma *in situ* of the skin of the vulva, with or without accompanying invasive adenocarcinoma. In the case of secondary vulvar skin involvement, the term secondary EMPD of the vulva is used in the process of infiltration of the neoplastic tumor of the rectum, bladder or cervix [10].

stanowi mniej niż 1% nowotworów stwierdzanych w okolicy sromu [6, 7]. Pozasutkowa choroba Pageta sromu jest śródnaślukowym gruczolakorakiem, który szerzy się w sposób utajony z brzegami sięgającymi poza widoczne krawędzie zmiany. U większości pacjentów z rozpoznaną EMPD sromu stwierdza się nieinwazyjną postać choroby, a u około 20% postać inwazyjną [1]. W badaniu Nasioudisa i wsp., które obejmowało 2602 przypadki EMPD sromu, aż 61,8% miało postać inwazyjną, z czego większość była we wczesnym stopniu zaawansowania [8].

Pochodzenie EMPD nie jest jednoznaczne. Jedna z teorii sugeruje pochodzenie ze struktur przydatków, takich jak gruczoły apokrynowe, multipotentjalne naskórkowe komórki macierzyste lub lejkowate komórki macierzyste mieszka włosowego. Inni badacze twierdzą, że EMPD wywodzi się z gruczołów przypominających gruczoły sutkowe, zlokalizowanych w bruzdach międzywargowych. Ostatnia teoria sugeruje wywodzenie się EMPD sromu z komórek Tokera obecnych w brodawce sutkowej i otoczcze [1]. Wilkinson i wsp. zaproponowali podział EMPD sromu na podstawie cech histopatologicznych, w którym wyróżniono postać pierwotną (wywodzącą się ze skóry; typ 1) oraz postać wtórną (pozaskórną; typ 2) będącej wynikiem rozrostu nowotworowego w innym narządzie, najczęściej odbytu, odbytnicy, pęcherza moczowego [9].

Do postaci pierwotnej (typ 1) EMPD sromu należy: EMPD sromu śródnaślukowy, EMPD sromu inwazyjny oraz EMPD będący manifestacją skórną leżącego u podłoża gruczolakoraka sromu [5, 9]. W klasyfikacji nowotworów WHO z 2020 roku EMPD sromu zdefiniowano jako gruczolakorak *in situ* skóry sromu, z towarzyszącym gruczolakorakiem inwazyjnym lub bez gruczolakoraka inwazyjnego. W przypadku wtórnego zajęcia skóry sromu, w procesie naciekania nowotworowego guza odbytnicy, pęcherza moczowego lub szyjki macicy stosuje się określenie wtórna EMPD sromu [10].

Na podstawie obrazu klinicznego nie można odróżnić inwazyjnej EMPD sromu od wtórnej EMPD z towarzyszącym nowotworem jelitowym lub urotelialnym [1]. W badaniu Nasioudis i wsp. w około 30% przypadków stwierdzono inny guz zdiagnozowany przed rozpoznaniem lub po rozpoznaniu EMPD sromu [8]. W 11–54% przypadkach EMPD sromu jest związane z innymi nowotworami złośliwymi, zwłaszcza nowotworami piersi, pochwy, szyjki macicy, macicy, jajnika, pęcherzyka żółciowego i wątroby, przy czym największe ryzyko zachorowania na drugi nowotwór obejmuje okres pierwszego roku od rozpoznania [1]. Według rekomendacji Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów zaleca się poszerzenie diagnostyki o ocenę gruczołów piersiowych,

On the basis of the clinical picture, we cannot distinguish invasive EMPD of the vulva from secondary EMPD accompanied by intestinal or urothelial neoplasm [1]. In the study of Nasioudis *et al.*, in about 30% of cases another tumor was diagnosed before or after the diagnosis of vulvar EMPD [8]. In 11–54% of cases, EMPD of the vulva is associated with other malignant neoplasms, especially breast, vaginal, cervical, uterine, ovarian, gallbladder and liver neoplasms, with the highest risk of developing the second neoplasm within the first year after diagnosis [1]. According to the recommendations of the American Congress of Obstetricians and Gynecologists, it is recommended to extend the diagnosis to include the assessment of the mammary glands, the genitourinary system and the gastrointestinal tract in women diagnosed with EMPD [11].

In the diagnostic process, dermoscopic evaluation of the lesions may be helpful. Structures described in the EMPD include, but are not limited to: milky-red areas, the presence of vascular patterns (linear, irregular, dotted, glomerular vessels), scales, ulcers, pigmentary structures (gray/brown dots and structureless areas), and white lines and white structureless areas. Compared to changes in eczema, fungal infection and Bowen's disease, milky-red areas and vascular structures (except for Bowen's disease) were statistically more common in EMPD [12]. Mun *et al.* also showed that polymorphic vessels correlated with the invasive form of EMPD [12].

The clinical presentation of vulvar EMPD is uncharacteristic and may resemble many diseases. For this reason, the differential diagnosis should take into account eczema, fungal infection, lichen sclerosus, lichen planus, psoriasis, histiocytosis, genital warts, but also neoplastic changes, differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), squamous cell carcinoma and melanoma. Immunohistochemistry enables the identification of Paget's cells by means of the PAS+ reaction and the usually positive staining of CEA (carcinoembryonic antigen), CK7 (cytokeratin 7) [1]. Paget's cells do not express markers of epithelial cell differentiation such as p63, p40, so they can be distinguished from usual vulvar intraepithelial neoplasia (uVIN) associated with HPV H-SIL infection with pagetoid growth [13, 14]. Absence of expression of typical melanocytic markers (such as Mel-A, HMB45, S100) allows to exclude melanoma *in situ* of the vulva [1].

In the case of secondary vulvar involvement, immunohistochemical staining can help determine the starting point as the presence of CD20, CDX2 and MUC2 expression indicates the presence of adenocarcinoma in the rectum, while the presence of CK20, uroplakin-III and GATA-3 positive indicates exit from the urothelial epithelium [1, 5, 15–17].

układu moczowo-płciowego i przewodu pokarmowego u kobiet z rozpoznaniem EMPD [11].

W procesie diagnostycznym ocena dermoskopowa zmian może być pomocna. Opisywane struktury w EMPD to między innymi mleczno-czerwone obszary, obecność wzorców naczyniowych (naczynia linijne, nieregularne, w kształcie kropek, kłębuszków), łuska, owrzodzenia, struktury pigmentowe (szare lub brązowe kropki i obszary bezstrukturalne) oraz białe linie i białe obszary bezstrukturalne. W porównaniu ze zmianami występującymi w wyprysku, infekcji grzybiczej oraz chorobie Bowena statystycznie częściej w EMPD stwierdzano mleczno-czerwone obszary oraz struktury naczyniowe (z wyjątkiem choroby Bowena) [12]. Mun i wsp. wykazali ponadto, że naczynia polimorficzne korelowały z postacią inwazyjną EMPD [12].

Obraz kliniczny EMPD sromu jest niecharakterystyczny i może przypominać wiele jednostek chorobowych. Z tego względu podczas diagnostyki różnicowej należy wziąć pod uwagę wyprysk, infekcję grzybiczą, liszaj twardzinowy, liszaj płaski, łuszczycę, histiocytozę, kłykciny kończyste, a także zmiany nowotworowe, zróżnicowaną neoplazję sromu i nabłonka (VIN), raka płaskonabłonkowego oraz czerniaka. Badanie immunohistochemiczne umożliwia, za pomocą reakcji PAS+ oraz zwykle dodatnich barwień CEA (antygen karcynoembrionalny), CK7 (cytokeratyna 7), zidentyfikować komórki Pageta [1]. Komórki te nie wykazują ekspresji markerów różnicowania komórek nabłonkowych, takich jak p63, p40, dzięki czemu można odróżnić je od zwykłej śródnabłonkowej neoplazji sromu (*usual vulvar intraepithelial neoplasia* – uVIN) związanej z infekcją HPV H-SIL z pagetoidalnym wzrostem [13, 14]. Brak ekspresji typowych markerów melanocytowych (takich jak Mel-A, HMB45, S100) pozwala wykluczyć czerniaka *in situ* sromu [1].

W przypadku wtórnego zajęcia sromu barwienie immunohistochemiczne może pomóc w określeniu punktu wyjścia, gdyż obecność ekspresji CD20, CDX2 i MUC2 świadczy o rozroście gruczolakoraka w odbytnicy, natomiast stwierdzenie dodatnich CK20, uroplakiny III i GATA-3 wskazuje na wyjście z nabłonka urotelialnego [1, 5, 15–17].

Wycięcie chirurgiczne jest standardowym postępowaniem, najczęściej wykonywane jest szerokie wycięcie sromu z zachowaniem dwucentymetrowego marginesu zdrowych tkanek bez resekcji pachwinowo-udowych węzłów chłonnych [1, 5, 18, 19]. Limfadenektomia pachwinowo-udowa jest wskazana w przypadkach inwazyjnych postaci EMPD, gdy inwazja sięga powyżej 1 mm [1]. Uzyskanie wolnych marginesów chirurgicznych jest niezwykle trudne w przypadku EMPD, gdyż inwazja nowotworowa rozprzestrzenia się mikroskopowo w naskórku i za-

Surgical excision is a standard procedure, the most common is a wide vulva excision with a 2 cm margin of healthy tissue without inguinal-femoral lymph nodes resection [1, 5, 18, 19]. Inguinal-femoral lymphadenectomy is indicated in cases of invasive forms of extramammary Paget disease, when the invasion exceeds 1 mm [1]. Obtaining free surgical margins is extremely difficult in the case of extramammary Paget disease, because the neoplastic invasion spreads microscopically in the epidermis and the range of lesions is usually larger than skin lesions [5, 20].

The Mohs micrographic surgery technique, enabling intraoperative microscopic examination of the entire tumor margin, is a method that is superior to classic surgical procedures due to the much greater effectiveness in obtaining resectability [21]. In doubtful cases, mapping biopsy is often used to reduce the percentage of positive surgical margins [2].

Nasioudis *et al.* carried out a study on a large group of patients with vulvar EMPD ($n = 2,602$) who underwent surgery ($n = 2,383$). A positive margin was found in more than half (53.6%) of this group of patients [8].

The prognosis studies in patients with vulvar EMPD suggest that a positive margin is not related to the recurrence rate or overall survival [8, 22].

In a study by Black *et al.*, out of 28 patients undergoing surgical treatment (radical vulvectomy $n = 3$, simple vulvectomy $n = 18$, wide local excision $n = 7$), positive excision margins were found in 20 women, with relapse of the disease in 14 women from this group (70%). In a subgroup ($n = 8$) of patients with negative excision margins, 3 of them (38%) relapsed. With a median follow-up of 49 months (range: 3–186 months), no correlation was found between disease relapse and the status of the margin ($p = 0.20$) [22]. Regardless of the completeness of the excision, further long-term monitoring of patients is necessary.

In cases where surgery is not possible due to the patient's refusal to consent, poor general condition or comorbidities, conservative treatment methods such as radiotherapy, imiquimod cream or photodynamic therapy are used [2]. Based on the literature data, imiquimod therapy turned out to be a safe therapeutic option with few side effects, allowing for the maintenance of anatomical and functional structures of the vulva, with a wide range of complete remissions from 22% to 90% [5]. Currently, there is no recommendation regarding the duration of imiquimod treatment, literature data show application from 1 to 5 times a week for a period of 3 weeks to a year, but most often it is applied for a period of 16 weeks [5].

Imiquimod is a toll-like 7 receptor (TLR 7) agonist by which it modifies the immune response. It demonstrates anti-tumor activity and inhibits cell proliferation through the autophagy mechanism that leads

kres zmian jest zwykle większy niż widoczne zmiany skórne [5, 20].

Technika chirurgii mikrograficznej Mohsa, umożliwiając śródoperacyjne mikroskopowe zbadanie całego marginesu guza, jest metodą przewyższającą klasyczne postępowanie chirurgiczne z uwagi na zdecydowanie większą skuteczność w uzyskiwaniu resekcyjności [21]. W przypadkach wątpliwych często stosowana jest biopsja mapująca w celu zmniejszenia odsetka pozytywnych wyników marginesów chirurgicznych [2].

W badaniu Nasioudisa i wsp. przeprowadzonym w licznej grupie pacjentek z EMPD sromu ($n = 2602$), u których wdrożono leczenie operacyjne ($n = 2383$), stwierdzono dodatnie marginesy u ponad połowy (53,6%) z tej grupy chorych [8].

Badania dotyczące rokowania u chorych z EMPD sromu sugerują, że dodatni margines nie jest związany z odsetkiem nawrotów lub całkowitym przeżyciem [8, 22].

W badaniu przeprowadzonym przez Blacka i wsp. dodatnie marginesy wycięcia stwierdzono u 20 spośród 28 pacjentek poddanych leczeniu chirurgicznemu (radykałna wulwektomia $n = 3$, prosta wulwektomia $n = 18$, szerokie miejscowe wycięcie $n = 7$), przy czym nawrót choroby dotyczył 14 kobiet z tej grupy (70%) [22]. W podgrupie ($n = 8$) chorych z marginesami wycięcia wolnymi od zmian, u 3 z nich (38%) nastąpił nawrót choroby. Przy medianie obserwacji wynoszącej 49 miesięcy (zakres: 3–186 miesięcy) nie stwierdzono korelacji między nawrotem choroby i stanem marginesu ($p = 0,20$) [22]. Niezależnie od doszczętności wycięcia, dalsza długoterminowa kontrola pacjentów jest konieczna.

Jeżeli zabieg chirurgiczny nie jest możliwy z powodu niewyrażenia zgody przez pacjenta, złego stanu ogólnego lub chorób współtowarzyszących, stosuje się metody leczenia zachowawczego, takie jak radioterapia, leczenie miejscowe imikwimodem lub terapia fotodynamiczna [2]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że leczenie imikwimodem jest bezpieczną opcją terapeutyczną z niewielkimi działaniami niepożądanymi. Pozwala zachować anatomiczne i funkcjonalne struktury sromu, a odsetek całkowitych remisji stwierdzano w szerokim zakresie od 22% do 90% [5]. Aktualnie brakuje rekomendacji dotyczących długości leczenia imikwimodem. Dane literaturowe przedstawiają zastosowanie imikwimodu od 1 do 5 razy w tygodniu przez okres od 3 tygodni do roku, jednak najczęściej czas trwania leczenia wynosił 16 tygodni [5].

Imikwimod jest agonistą receptora toll-like 7 (TLR 7), za pośrednictwem którego modyfikuje odpowiedź immunologiczną. Ma działanie przeciwnowotworowe i hamujące proliferację komórek, przez mechanizm autofagii, który prowadzi bezpośrednio

directly to the induction of apoptosis and tumor cell death [23, 24]. Marchitelli *et al.* investigated the efficacy of imiquimod cream in 10 patients with non-invasive vulvar EMPD treated for 5–7 months [25]. Nine patients achieved a complete clinical and histopathological response and 1 patient had a partial response, but the recurrence rate is unknown. Local skin reactions including pain and ulceration have been reported during treatment, no systemic reactions have occurred. In a study by Iavazzo *et al.*, of 31 patients with extramammary Paget disease, 90% of patients ($n = 28$) with vulval involvement showed clinical efficacy of imiquimod treatment after 14 weeks of therapy, with 20% ($n = 6$) relapse after 10 months [6]. Other affected areas are the anus in 29%, buttocks in 12.9%, the chest in 3.2% and armpits in 3.2% of patients. In this group of patients, local side effects such as pain, erosions, local irritation, erythema, pruritus and flu-like symptoms occurred in about 77% of patients [6]. Algarin *et al.* presented data in which 54% of 110 patients with vulvar EMPD in cohort studies and case series showed a complete clinical response with imiquimod [26]. A study by Cowan *et al.* assessed the effectiveness of topical imiquimod therapy in vulvar EMPD recurrence [27]. Complete clinical and histopathological remission in the observed patients ($n = 8$) was achieved in 6 patients, while in the course of further follow-up after an average of 35 months in 4 women the changes recurred.

In the case reported here, topical treatment with imiquimod was used, with a favorable therapeutic effect in terms of clinical improvement.

CONCLUSIONS

Surgical excision of lesions remains the standard of care for EMPD. Considering the frequently observed non-resectability of the procedure and the high rate of relapse after surgical treatment, it is necessary to conduct further observations regarding the effectiveness of adjuvant treatment. The frequency of long-term relapses of Paget disease of the vulva after topical imiquimod cream is unknown. Based on literature data, imiquimod appears to be effective, but treatment regimens and relapse rates vary considerably between studies, and therefore requires further studies to fully evaluate the effectiveness of this therapy.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

do indukcji apoptozy i śmierci komórek nowotworowych [23, 24]. Marchitelli i wsp. badali skuteczność imikwimodu w kremie u 10 pacjentek z nieinwazyjną EMPD sromu leczonych przez 5–7 miesięcy [25]. U 9 pacjentek uzyskano całkowitą odpowiedź kliniczną i histopatologiczną, a u 1 pacjentki odpowiedź częściową, jednak częstość nawrotów pozostała nieznana. Podczas leczenia zgłoszono miejscowe reakcje skórne, w tym ból i owrzodzenie; nie wystąpiły reakcje ogólnoustrojowe. W badaniu Iavazzo i wsp. u 31 pacjentek z EMPD u 90% z nich ($n = 28$), u których zajęta była okolica sromu, stwierdzono kliniczną skuteczność leczenia imikwimodem po 14 tygodniach terapii, przy czym nawrót dotyczył 20% ($n = 6$) po 10 miesiącach [6]. Inne zajęte chorobowo okolice to okolica odbytu u 29%, okolica pośladków u 12,9%, klatka piersiowa u 3,2% i okolica pachowa u 3,2% pacjentek. W tej grupie kobiet miejscowe działania niepożądane, takie jak ból, nadżerki, miejscowe podrażnienie, rumień, świąd oraz objawy grypopodobne, wystąpiły u 77% z nich [6]. Algarin i wsp. przedstawili dane, w których u 54% ze 110 pacjentów z EMPD sromu w badaniach kohortowych i seriach przypadków osiągnięto całkowitą odpowiedź kliniczną po zastosowaniu imikwimodu [26]. W badaniu przeprowadzonym przez Cowan i wsp. oceniano skuteczność miejscowej terapii imikwimodem wznów EMPD sromu [27]. Całkowitą remisję kliniczną i histopatologiczną uzyskano u 6 pacjentek z obserwowanych 8, natomiast w przebiegu dalszej obserwacji średnio po 35 miesiącach u 4 kobiet doszło do nawrotu zmian.

W przedstawionym przypadku zastosowano leczenie miejscowe imikwimodem z korzystnym efektem terapeutycznym w zakresie poprawy klinicznej.

WNIOSKI

Standardem leczenia EMPD jest wycięcie chirurgiczne zmian chorobowych. Ze względu na często stwierdzaną nieresekcyjność zabiegu oraz wysoki odsetek nawrotów po leczeniu chirurgicznym, konieczne jest prowadzenie dalszych obserwacji dotyczących skuteczności leczenia uzupełniającego. Częstość długoterminowych nawrotów choroby Pageta sromu po zastosowaniu miejscowo imikwimodu w kremie jest nieznana. Na podstawie danych z piśmiennictwa imikwimod wydaje się skuteczny, ale schematy leczenia oraz odsetek nawrotów różnią się znacznie w poszczególnych badaniach. Dalsze badania umożliwią pełną skuteczności tej terapii.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. van der Linden M., Meeuwis K.A., Bulten J., Bosse T., van Poelgeest M.L., de Hullu J.A.: Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016, 101, 60-74.
2. Ishizuki S., Nakamura Y.: Extramammary Paget's disease: diagnosis, pathogenesis, and treatment with focus on recent developments. *Curr Oncol* 2021, 28, 2969-2986.
3. Edey K.A., Allan E., Murdoch J.B., Cooper S., Bryant A.: Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, 6, CD009245.
4. Konstantinova A.M., Kazakov D.V.: Extramammary Paget disease of the vulva. *Semin Diagn Pathol* 2021, 38, 50687.
5. Preti M., Joura E., Vieira-Baptista P., Van Beurden M., Bevilacqua F., Bleeker M.C.G., et al.: The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2022, 26, 229-244.
6. Iavazzo C., Ntziora F., Karachalios C., Evangelia Iavazzo P., Gkegkes I.D.: The clinical evidence and the role of imiquimod in the extramammary Paget disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014, 22, 103-109.
7. Vera-Kellet C., Hasbún C.: Extramammary Paget's disease of the vulva: persistent vulvar itching requires a skin biopsy! *Clin Case Rep* 2020, 8, 1325-1326.
8. Nasioudis D., Bhadra M., Ko E.M.: Extramammary Paget disease of the vulva: management and prognosis. *Gynecol Oncol* 2020, 157, 146-150.
9. Wilkinson E.J., Brown H.M.: Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002, 33, 549-554.
10. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., May D., Schmoeckel E., Horn L.C.: 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021, 81, 1145-1153.
11. ACOG Practice Bulletin No. 93: diagnosis and management of vulvar skin disorders. *Obstet Gynecol* 2008, 111, 1243-1253.
12. Mun J.H., Park S.M., Kim G.W., Song M., Kim H.S., Ko H.C., et al.: Clinical and dermoscopic characteristics of extramammary Paget disease: a study of 35 cases. *Br J Dermatol* 2016, 174, 1104-1107.
13. Yanai H., Takahashi N., Omori M., Oda W., Yamadori I., Takada S., et al.: Immunohistochemistry of p63 in primary and secondary vulvar Paget's disease. *Pathol Int* 2008, 58, 648-651.
14. Hoang L.L., Tacha D., Bremer R.E., Haas T.S., Cheng L.: Uroplakin II (UPII), GATA3, and p40 are highly sensitive markers for the differential diagnosis of invasive urothelial carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015, 23, 711-716.
15. Delport E.S.: Extramammary Paget's disease of the vulva: an annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol* 2013, 54, 9-21.
16. Horn L.C., Purz S., Krumpe C., Bilek K.: COX-2 and Her-2/neu are overexpressed in Paget's disease of the vulva and the breast: results of a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet* 2008, 277, 135-138.
17. Kuan S.F., Montag A.G., Hart J., Krausz T., Recant W.: Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 2001, 25, 1469-1477.
18. Fanning J., Lambert H.C., Hale T.M., Morris P.C., Schuerch C.: Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 180, 24-27.
19. Edey K.A., Allan E., Murdoch J.B., Cooper S., Bryant A.: Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10, CD009245.
20. Gunn R.A., Gallager H.S.: Vulvar Paget's disease: a topographic study. *Cancer* 1980, 46, 590-594.
21. Hendi A., Brodland D.G., Zitelli J.A.: Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51, 767-773.
22. Black D., Tornos C., Soslow R.A., Awtrey C.S., Barakat R.R., Chi D.S.: The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007, 104, 547-550.
23. Dogan A., Hilal Z., Krentel H., Cetin C., Hefler L.A., Grimm C., et al.: Paget's disease of the vulva treated with imiquimod: case report and systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82, 1-7.
24. Jiang J., Dong L., Shi H.T., Guo X.Y., Qin B., Wang Y., et al.: Imiquimod inhibits the growth of SGC 7901 cells in vitro through induction of autophagy and apoptosis. *Mol Med Rep* 2016, 13, 393-397.
25. Marchitelli C., Peremateu M.S., Sluga M.C., Berasategui M.T., Lopez D.G., Wernicke A., et al.: Treatment of primary vulvar Paget disease with 5% imiquimod cream. *J Low Genit Tract Dis* 2014, 18, 347-350.
26. Algarin Y.A., Jambusaria-Pahlajani A., Ruiz E., Patel V.A.: Advances in topical treatments of cutaneous malignancies. *Am J Clin Dermatol* 2022. DOI: 10.1007/s40257-022-00731-x.
27. Cowan R.A., Black D.R., Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Backes F.J., et al.: A pilot study of topical imiquimod therapy for the treatment of recurrent extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2016, 142, 139-143.

Received: 10.07.2022

Accepted: 1.11.2022

Otrzymano: 10.07.2022 r.

Zaakceptowano: 1.11.2022 r.

How to cite this article

Sadko K.G., Płaszczyńska A., Czarny J.: Extramammary Paget disease of the vulva treated with imiquimod. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 368-376. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125686>.