

# Een patiënt met perianale morbus Bowen: een diagnostisch en therapeutisch dilemma

## A patient with perianal Bowen's disease: a diagnostic and therapeutic dilemma

**Auteurs** H.J.G.D. van den Bongard, M. van Beurden, F.A. Zoetmulder, J.L. Peterse en L. Dewit

**Trefwoorden** diagnostiek, imiquimod, perianale morbus Bowen, perianale intra-epitheliale neoplasie, PAIN, therapie

**Key words** diagnosis, imiquimod, perianal Bowen's disease, perianal intraepithelial neoplasia, PAIN, treatment

### Samenvatting

Perianale morbus Bowen of perianale intra-epitheliale neoplasie is een met humaan papillomavirus-type-16-geassocieerde huidafwijking uitgaande van het plaveiselepitheel. Dit artikel beschrijft een patiënt met perianale intra-epitheliale neoplasie, een zeldzame huidaandoening die in 2-6% van de gevallen kan evolueren tot een invasief plaveiscelcarcinoom van de anus. De afwijking bestaat uit verheven, irregulaire, erythemateuze of gepigmenteerde laesies met soms eczemateuze kenmerken. De diagnose wordt gesteld met behulp van histologisch onderzoek van biopten van de aangedane huid en het anale kanaal. De behandeling dient te worden overlegd in een multidisciplinair team gezien het verband met gynaecologische intra-epitheliale neoplasieën. De meest toegepaste behandeling is lokale excisie van de huidlaesies. Andere behandelmogelijkheden zijn CO<sub>2</sub>-laserevaporisatie, topicale fluorouracilapplicatie of radiotherapie. Tevens kan fotodynamische therapie of elektrocoagulatie worden toegepast bij oppervlakkige laesies of als adjuvante behandeling bij restlokalisatie.

Recentelijk is een casuïstiek gepubliceerd met imiquimodcrème (Aldara®), waarvan de toepassing tot regressie van door humaan papillomavirus veroorzaakte cervicale, vulvaire en vaginale intra-epitheliale neoplasieën leidde. Gezien de relatie van perianale intra-epitheliale neoplasie met deze genitale neoplasieën kan imiquimod ook effectief zijn bij perianale intra-epitheliale neoplasie. De hier gepresenteerde patiënt werd met imiquimodcrème behandeld en na vier maanden waren de huidlaesies duidelijk in regressie gegaan. De aanbevolen follow-up van patiënten met perianale intra-epitheliale neoplasie is levenslang een jaarlijkse inspectie van de anogenitale regio. Tevens wordt het nemen van biopten voor histologisch onderzoek aanbevolen indien verdachte afwijkingen ontstaan.

(Ned Tijdschr Oncol 2005;2:188-92)

### Summary

Perianal Bowen's disease or perianal intraepithelial neoplasia is a human papilloma virus type 16 associated intraepithelial squamous cell carcinoma (carcinoma in situ). In this article, a patient with perianal intraepithelial neoplasia is presented, which is an uncommon disease. In 2-6% of the cases, it can evolve to an invasive squamous cell carcinoma of the anus. On clinical examination, the lesion appears as a raised, irregular, erythematous plaque, sometimes with eczematous features.

Biopsy specimens should be obtained from the perianal skin lesions and the anal canal (anal mapping procedure) to confirm the diagnosis. The treatment should be established in a multidisciplinary team given the association with gynaecological intraepithelial neoplasias. The most applied therapy consists of local excision of the abnormal lesions. Alternative treatment modalities can be laser therapy, or sometimes topical application of fluorouracil or radiation therapy. Photodynamic therapy or fulguration can be applied in small, superficial lesions or as adjuvant treatment.

Recently, case reports and preliminary studies suggested the effectiveness of imiquimod cream in the treatment of cervical, vulvar and vaginal intraepithelial neoplasias caused by human papilloma virus. Regarding this relationship, imiquimod might also be effective in perianal intraepithelial neoplasia. The presented patient in this article was treated with topical imiquimod cream. After four months of treatment, the skin lesions regressed. The recommended follow-up period of patients with perianal intra-epithelial neoplasia is lifelong with annual inspection of the anogenital region, and, if necessary, histopathologic examination of any suspicious lesions.



**Figuur 1.** Perianale huidafwijkingen die bestaan uit erythematosquameuze afwijkingen met hyperpigmentatie en condylomata acuminata.

## Casus

Een 52-jarige man presenteerde zich in juli 2004 op de polikliniek Radiotherapie van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis met klachten van perianale pijn en jeuk. De voorgeschiedenis vermeldde dezelfde klachten acht jaar geleden, waarbij elders de diagnose condylomata acuminata werd gesteld. Een jaar nadien werd een excisie verricht, waarmee de diagnose histologisch werd bevestigd. Als toevallsbevinding werd in de afwijking tevens intra-epitheliale neoplasie van het plaveiselcel epitheel (perianale morbus Bowen) vastgesteld, die niet radicaal verwijderd was. Een ruimere locale excisie werd verricht met een huidplastiek. In dit weefsel werd ook een intra-epitheliale neoplasie vastgesteld, die reikte tot in de laterale chirurgische snijvlakken. De patiënt onttrok zich daarna aan verdere vervolgspraken. In 2001 werd wegens opnieuw ontstane pijnklachten gestart met topicale behandeling met podofyllotoxinecrème.

De patiënt werd in juli 2004 naar het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis verwezen met wederom pijnklachten van een perianale hyperkeratotische plaque. Histologisch onderzoek van een biopt toonde wederom intra-epitheliale neoplasie. Tevens werd de aanwezigheid van het humaan papilloma virus (HPV) type 16 vastgesteld met de 'polymerase chain reaction' (PCR) methode. Met een 'anal mapping procedure' (het nemen van blinde bipten in vier kwadranten op drie niveaus van het anale kanaal) werd op vier plaatsen een soortgelijk histologisch beeld gevonden. Bij een lichamelijk onderzoek werd een erythematosquameuze laesie gezien van ongeveer vijf cm die

reikte tot aan de anale marge (zie *Figuur 1*). Tevens waren in de rechterlies vergrote lymfeklieren palpabel. Een echo van deze lymfeklieren toonde een verdikte schors en een cytogeleide punctie hiervan liet een celrijk preparaat zonder tumorcellen zien. Een transanale echoscopie toonde geen afwijkingen in het anale kanaal. De waarde van de tumormarker 'squamous cell carcinoma tumour antigen' 4 (SCC-TA4) in het bloed was niet verhoogd ( $<0,3 \mu\text{g/l}$ ).

In overleg met de gynaecoloog en de chirurg alhier werd het volgende behandelplan voorgesteld. Een lokale excisie werd niet geadviseerd gezien de grote kans op irradicaliteit en beschadiging van de anale sfinctermusculatuur. Allereerst werden nieuwe bipten genomen van de perianale afwijking om een invasief carcinoom uit te sluiten. Indien alleen sprake was van intra-epitheliale neoplasie, werd topicale behandeling met imiquimodcrème (Aldara®, 3M Pharma) overwogen. Bij wel bewezen invasief plaveiselcelcarcinoom werd uitwendige radiotherapie voorgesteld zonder chemotherapie gezien de tumorgrootte en de afwezigheid van invasie in omliggende organen, conform de protocollaire behandeling van het anuscarcinoom.

Uit histologisch onderzoek bleek dat er uitsluitend sprake was van perianale intra-epitheliale neoplasie zonder invasieve component (zie *Figuur 2*). Derhalve werd gestart met 3 x per week ('s avonds) een topicale applicatie van imiquimodcrème. In verband met bijwerkingen (erytheem, pijn, oedeem) en ter preventie van een secundaire infectie werd de patiënt tevens lokaal behandeld met lidocaïne 3% vaselinecrème afgewisseld met zilver sulfadiazine (Flammazine®). Na een maand was er reeds een afname van de huidlaesies, na vier maanden waren de huidlaesies duidelijk in regressie gegaan (zie *Figuur 3*) en was de patiënt klachtenvrij. Gedurende de behandeling had de patiënt geen toename van pijnklachten of andere bijwerkingen. Na vier maanden stopte hij met de behandeling.

## Bespreking

### *Een diagnostisch dilemma*

Perianale morbus Bowen (of perianale intra-epitheliale neoplasie: PAIN) is een zeldzame aandoening die geassocieerd is met cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN), vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) en vaginale intra-epitheliale neoplasie (VAIN).<sup>1</sup> De diagnose wordt op klinische gronden gesteld en bevestigd met een histologisch onderzoek. Differentiaal-diagnostisch moet tevens worden gedacht aan invasief



**Figuur 2.** Histopathologisch onderzoek toont een beeld van een plaveiselcelcarcinoom in situ met verbreding van het epitheel en een kolfvormige uitbreiding in het bindweefsel.

plaveiselcelcarcinoom, extramammaire morbus Paget en condylomata acuminata.<sup>1,2</sup> Vaak presenteert PAIN zich als een verheven, irregulaire, erythemateuze of gepigmenteerde laesie met soms eczemateuze kenmerken.<sup>1,3</sup> In 25-40% van de gevallen is de diagnose een toevalsbevinding bij excisie en histologisch onderzoek van hemorrhoiden of skintags.<sup>1</sup> Het stellen van de diagnose en het vaststellen van de verspreiding van de afwijkingen is mogelijk middels gerichte bipten van de macroscopische huidafwijkingen en het anale kanaal. In 60-80% van de gevallen wordt HPV-DNA aangetoond, meestal type 16. PAIN heeft een geprotraheerd beloop en kan onbehandeld in 2-6% van de gevallen evolueren tot een invasief plaveiselcelcarcinoom van de anus.<sup>1</sup>

#### *Een therapeutisch dilemma*

Wegens de lage incidentie en het geprotraheerde beloop zijn de behandelingen van PAIN zeer uiteenlopend. Meestal is de behandeling erop gericht het proces lokaal te controleren. De meest toegepaste behandeling is locale excisie met zonodig een plastisch-chirurgische correctie.<sup>4-11</sup> Tevens wordt in mindere mate CO<sub>2</sub>-laserevaporisatie, topicale applicatie van de antimetabool fluorouracil of ioniserende straling toegepast.<sup>1,2,5,6,10,12</sup> Deze therapieën hebben een wisselende mate van succes en zijn niet zonder complicaties. De kans op een recidief na lokale excisie varieert van 9-53% en is na laserbehandeling vrij hoog (80%).<sup>4,5,7-10</sup> Fotodynamische therapie en elektrocoagulatie worden met name bij oppervlakkige laesies

of als adjuvante behandeling bij restlokalisatie toegepast.<sup>13,14</sup> Ioniserende straling heeft het voordeel met ruime marges te kunnen worden toegediend, vaak met een zeer aanvaardbaar functioneel en cosmetisch resultaat. Onduidelijk is of radiotherapie daadwerkelijk het beloop van PAIN kan beïnvloeden.<sup>1,2,10</sup> Recentelijk is een retrospectieve studie gepubliceerd waarin het effect van radiotherapie op morbus Bowen bij 44 patiënten is beschreven. Drie van deze patiënten hadden PAIN en er werd geen recidief of toxiciteit door radiotherapie vastgesteld. De follow-upperiode was echter kort (gemiddeld 2,6 jaar) en de patiëntengroep klein.<sup>15</sup> Radiotherapie is echter niet de eerste keus behandeling van PAIN gezien de bijwerkingen en de kleine kans dat PAIN zich ontwikkelt tot een invasief plaveiselcelcarcinoom (2-6%).

PAIN wordt net als CIN, VIN en VAIN vaak door HPV, met name type 16 en 18, veroorzaakt. Bij de genitale intra-epitheliale neoplasieën zijn er aanwijzingen dat het bestrijden van het HPV met imiquimodcrème (Aldara®) tot regressie van de neoplasie kan leiden.<sup>16-20</sup> Imiquimod is een immuunmodulator en vertoont antivirale effecten door inductie van cytokinen en door het versterken van de celgemedeerde immuunrespons.<sup>20</sup> In Nederland is imiquimod



**Figuur 3.** Perianale regio na vier maanden durende lokale applicatie van imiquimodcrème.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Men dient bedacht te zijn op PAIN op basis van klachten (perianale pijn en/of jeuk) en klinische presentatie.
2. De diagnose wordt gesteld middels gerichte bipten en 'anal mapping'.
3. De therapeutische aanpak van PAIN omvat:
  - overleg in multidisciplinair verband;
  - een ruime excisie alleen indien mogelijk, dat wil zeggen zonder veel morbiditeit en met behoud van sfincterfunctie;
  - een topicale behandeling met immuunmodulerende middelen (bijvoorbeeld imiquimod) indien de patiënt therapietrouw wordt geacht;
  - radiotherapie bij een bewezen invasieve component van het plaveiselcelcarcinoom;
  - electrocoagulatie, CO<sub>2</sub>-laserevaporisatie of fotodynamische therapie bij kleine, oppervlakkige laesies die ongeschikt zijn voor locale excisie.
4. Een levenslange follow-up is geadviseerd en bestaat uit:
  - een jaarlijks lichamelijk onderzoek;
  - een jaarlijkse procto-rectoscopie met bipten van nieuwe macroscopische laesies.

geregistreerd voor de behandeling van condylomata acuminata. De frequentie van de applicatie is 2 tot 3x per week gedurende 6 tot 12 weken. De bijwerkingen zijn erytheem, oedeem, pijn en erosie van de huid met secundaire infectie. Deze verschijnselen kunnen effectief bestreden worden met lidocaïne vaselinecrème in combinatie met een bacteriostatisch middel, bijvoorbeeld zilversulfadiazinecrème (Flammazine®). Er is recentelijk een casus beschreven van een patiënt met HPV-type-16-positieve anogenitale morbus Bowen bij wie regressie van de huidlaesies optrad na een vijf maanden durende behandeling met imiquimod.<sup>21</sup>

Indien bij histologisch onderzoek van PAIN een invasieve component van het plaveiselcelcarcinoom wordt gezien, wordt radiotherapie als enige curatieve behandeling beschouwd waarbij de sfincterfunctie wordt behouden. Indien de tumordiameter groter is dan vijf cm en/of invadeert in omliggende organen, wordt radiotherapie gecombineerd met chemotherapie. Dit onderstreept nogmaals het belang van gerichte bipten van een dergelijke huidafwijking om de juiste behandeling te kunnen geven.

De geadviseerde follow-upperiode is levenslang met jaarlijks een inspectie van de anogenitale regio met proctorectoscopie en het nemen van bipten van (nieuwe) macroscopische laesies.<sup>1,2,3</sup>

## Conclusie

PAIN is een zeldzame aandoening die in 60-80% van de gevallen veroorzaakt wordt door HPV. De diagnose wordt gesteld met behulp van histologisch onderzoek van bipten van de huidafwijking en het anale kanaal. De meest toegepaste behandeling is (ruime) lokale excisie. Indien de sfinctermusculatuur door excisie beschadigd kan raken, kan gezien de relatie van PAIN met genitale intra-epitheliale neoplasieën, imiquimod als lokale therapie worden toegepast.

In deze casusbespreking is een patiënt met PAIN beschreven bij wie lokale applicatie met imiquimod gedurende vier maanden is toegepast. Na deze periode waren de huidlaesies verdwenen. Indien naast PAIN tevens invasief plaveiselcelcarcinoom zou zijn aangetoond, zou de patiënt behandeld zijn met lokale radiotherapie volgens de behandelrichtlijnen voor het anuscarcinoom. De geadviseerde follow-up van patiënten met PAIN is levenslang en omvat een jaarlijks lichamelijk onderzoek en het nemen van bipten van nieuwe macroscopische laesies.

## Referenties

1. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler RN, Schuler RN, Lampman RM. Perianal Bowen's disease and anal intraepithelial

- neoplasia. *Dis Colon Rectum* 1999;42:945-51.
2. Lee MM, Wick MM. Bowen's disease. *CA Cancer J Clin* 1990;40:237-42.
  3. Fazio VW, Tjandra JJ. The management of perianal diseases. *Adv Surg* 1996;29:59-78.
  4. Brown SR, Skinner P, Tidy J, Smith JH, Sharp F, Hosie KB. Outcome after surgical resection for high-grade anal intraepithelial neoplasia (Bowen's disease). *Br J Surg* 1999;86:1063-6.
  5. Graham BD, Jetmore AB, Foote JE, Arnold LK. Topical 5-fluorouracil in the management of extensive anal Bowen's disease: a preferred approach. *Dis Colon Rectum* 2005;48:444-50.
  6. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, Schuler JM, Lampman RM. Treatment options for perianal Bowen's disease: survey of American society of colon and rectal surgeons members. *Am Surg* 2000;66:686-8.
  7. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, Goldblum JR, Lavery IC. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1286-93.
  8. Sarmiento JM, Wolff GW, Burgart LJ, Frizelle FA, Ilstrup DM. Perianal Bowen's disease. *Dis Colon Rectum* 1997;40:912-18.
  9. Rasmussen OO, Christiansen J. Conservative management of Bowen's disease of the anus. *Int J Colorect Dis* 1989;4:164-6.
  10. Marfing TE, Abel ME, Gallagher DM. Perianal Bowen's disease and associated malignancies: results of a survey. *Dis Colon Rectum* 1987;30:782-5.
  11. Ramos R, Salinas H, Tucker L. Conservative approach to the treatment of Bowen's disease of the anus. *Dis Colon Rectum* 1983;26:712-5.
  12. Bandieramonte G, Bono A, Zurrada S, Bartoli C, De Palo G. Laser surgery for small perianal neoplasms. *Eur J Cancer* 1993;29A:1528-31.
  13. Petrelli NJ, Cebollero JA, Rodriguez-Bigas M, Mang T. Photodynamic therapy in the management of neoplasms of the perianal skin. *Arch Surg* 1992;127:1436-8.
  14. Runfola MA, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, Dougherty TJ, Petrelli NJ. Photodynamic therapy for residual neoplasms of the perianal skin. *Dis Colon Rectum* 2000;43:499-502.
  15. Van der Spek LA, Pond GR, Wells W, Tsang RW. Radiation therapy for Bowen's disease of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. In press 2005.
  16. Wendling J, Saiag P, Berville-Levy S, Bourgault-Villada I, Clerici T, Moyal-Barracco M. Treatment of undifferentiated vulvar intraepithelial neoplasia with 5% imiquimod cream: a prospective study of 12 cases. *Arch Dermatol* 2004;140:1220-4.
  17. Garlan SM. Imiquimod. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:85-9.
  18. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg* 2002;6:554-60.
  19. Van Seters M, Fons G, Van Beurden M. Imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia 2/3. Results of a pilot study. *J Reprod Med*. 2002; 47:701-5.
  20. Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazetti SC, Dinh TV, Gatalica Z, Tying SK, et al. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical imiquimod 5%. *Clin Cancer Res* 2001;7:3031-3.
  21. Gutzmer R, Kaspari M, Vogelbruch M, Kiehl P, Kapp A, Werfel T, et al. Successful treatment of anogenital Bowen's disease with the immunomodulator imiquimod, and monitoring of therapy by DNA image cytometry. *Br J Dermatol* 2002; 147:160-5.

Ontvangen 27 juni 2005, geaccepteerd 6 september 2005.

## Correspondentieadres

Mw. dr. H.J.G.D. van den Bongard, aios Radiotherapie  
Dr. L. Dewit, radiotherapeut-oncoloog

Afdeling Radiotherapie

Dr. M. van Beurden, gynaecoloog  
Dr. F.A. Zoetmulder, chirurg

Afdeling Heelkundige Oncologische Disciplines

Dr. J.L. Peterse, patholoog

Afdeling Pathologie

Het Nederlands Kanker Instituut -  
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis  
Plesmanlaan 121  
1066 CX Amsterdam  
Tel.: 020 512 17 14  
E-mail: d.vd.bongard@nki.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.