

Случай из клинической практики: прогрессирующее рецидивирующее течение гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна

В.А. Охлопков¹, М.В. Набока¹, В.К. Косенок¹, В.А. Водолазский¹, Ю.А. Новиков², Г.Н. Ивасюк²,
С.Б. Глатко³

¹ ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12

² БУЗ ОО «Клинический кожно-венерологический диспансер»
644001, г. Омск, ул. 5-я Линия, 117 А

³ БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»
644013, г. Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1

Описываются два клинических случая гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна, один из которых закончился летальным исходом. Современные представления о данном дерматозе позволяют рассматривать его как вариант веррукозной карциномы. Развитие опухоли связывают с папилломавирусной инфекцией. В обоих случаях у пациентов был выявлен иммунодефицит. Летальный исход был обусловлен анемией тяжелой степени, интоксикацией и местными осложнениями. Основным методом лечения — хирургический. Однако результаты следует признать неудовлетворительными в связи со слабым ответом на лечение и высоким риском рецидивов. Перспективным является применение современных топических иммуностимуляторов, таких как имиквимод, который помимо основного иммуностимулирующего, возможно, обладает гемостатическим эффектом.

Ключевые слова: **гигантская кондилома Бушке — Левенштейна, имиквимод, папилломавирусная инфекция, иммунодефицит.**

Контактная информация: nabokatah@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (3): 110—115.

A case study: progressive recurrent course of a giant condyloma (Buschke — Lowenstein tumor)

V.A. Okhlopkov¹, M.V. Naboka¹, V.K. Kosenok¹, V.A. Vodolazsky¹, Yu.A. Novikov², G.N. Ivasyuk², S.B. Glatko³

¹ Omsk State Medical Academy
Lenina str., 12, Omsk, 644043, Russia

² Omsk Clinical dermatovenerologic dispensary
5 Line str., 117 A, Omsk, 644001, Russia

³ Omsk Clinical Oncology Dispensary
Zavertyaeva str., 9, Omsk, 644013, Russia

The authors describe two clinical cases of a malignant giant condyloma (Buschke — Lowenstein tumor), one of which resulted in a lethal outcome. Despite its benign histology, this neoplasm demonstrates evident aggressive and malignant clinical characteristics. The development of this tumor is associated with the papilloma viral infection. Immunodeficiency was diagnosed in the patients in both cases. The lethal outcome was a result of severe anemia, intoxication and local complications. Surgery was the main method of treatment. However, the results were unsatisfactory in view of a weak response to treatment and high risk of relapses. Administration of up-to-date topical immunopotentiators such as Imiquimod seems to be promising because in addition to its principal immunopotentiating effect it may also have a haemostatic action.

Key words: giant condyloma (Buschke — Lowenstein tumor), Imiquimod, papilloma viral infection, immunodeficiency.

■ Опухоль Бушке — Левенштейна (синоним — гигантская кондилома Бушке — Левенштейна, веррукозная плоскоклеточная карцинома) — редкое заболевание, ассоциированное с папилломавирусной инфекцией (преимущественно ВПЧ 6 или 11 типов). Опухоль поражает аногенитальную зону, излюбленная локализация — головка полового члена, мошонка, анус [1, 2]. Клинически представляет собой гигантскую экзофитную опухоль, состоящую из массивных вегетаций в форме «цветной капусты» [3]. Наиболее частые клинические симптомы заболевания — жжение и зуд в аногенитальной области, тазовая боль, кровавистые выделения и кровотечения из опухолевых вегетаций, нарушения дефекации. Опухоль характеризуется быстрым ростом [4].

Об истинной природе гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна нет единого мнения. Некоторые авторы утверждают о доброкачественной природе данного образования, другие сообщают о том, что это одна из форм плоскоклеточного рака — веррукозная карцинома. Особенность данной опухоли заключается в том, что клинически она характеризуется быстрым злокачественным местным инвазивным ростом, высоким риском рецидивов, гистологически — пролиферацией высококодифференцированного плоскоклеточного эпителия, выглядящего вполне «доброкачественно», что затрудняет диагностику и требует проведения многократных биопсий для установления диагноза. Характерные морфологические черты веррукозной карциномы — высококодифференцированный гиперпластический эпителий с явлениями минимальной атипии, гиперкератоз, паракератоз, акантоз, зоны эндофитного роста с повышенной митотической активностью в базальном слое [1, 5, 6].

Ряд авторов считает, что гигантская опухоль Бушке — Левенштейна представляет собой пограничную опухоль, способную к местному инвазивному росту и рецидивам, но с низким риском развития метастазов [7, 8].

Лечение опухоли Бушке — Левенштейна можно разделить на три типа: местная терапия (с использованием 5-фторурацила, подофиллина), удаление опухолевой ткани (хирургическим методом, криодеструкцией с жидким азотом, углекислым лазером, электрокаутеризацией) и иммунотерапия (например, системное или внутриочаговое введение интерферонов, применение имиквимода) [9, 10]. Но результаты лечения далеки от идеальных, так как риск локальных рецидивов составляет 67%. Летальность при возникновении осложнений составляет от 20 до 30% [7, 11].

В данной статье вниманию читателей приводится 2 случая тяжелого течения опухоли Бушке — Левенштейна.

Пациент К., 1954 года рождения, считает себя больным с апреля 2008 г., когда впервые заметил на головке полового члена многочисленные остроконеч-

ные образования, субъективно приносящие чувство дискомфорта, безболезненные. Из условий труда и жизни отмечает, что во время службы в армии имел контакт с ракетным топливом (гидразином). Обратился на прием к урологу, был поставлен диагноз кондиломатоза головки полового члена. Получал лечение в виде применения кондилина, отмечал лишь временный регресс образований.

Обратился в онкологический диспансер в сентябре 2009 г. Со слов пациента, наблюдалась отрицательная динамика — дальнейшее разрастание вегетаций, их распространение на тело полового члена, контактная кровоточивость. Была выражена паховая лимфаденопатия, особенно справа. 07.10.2009 проведена операция — расширенная биопсия полового члена, биопсия пахового лимфатического узла справа. Гистологическое исследование образования на головке и теле полового члена № 45871-75; 45868-70: в эпителии папилломатоз, гиперкератоз, глубокий акантоз с формированием роговых кист; эпителий зрелого вида. Строма обильно инфильтрирована клетками воспалительного ряда. В эпителии встречаются клетки типа койлоцитов. Гистологическое исследование увеличенного пахового лимфатического узла слева № 45866-67: в лимфоузле — реактивная гиперплазия. По результатам иммунограммы выявлен дефицит клеточного звена, угнетение интерфероногенеза. При выписке продолжил лечение у дерматовенеролога изопринозином, проводилась деструкция кондилином. Эффекта не отмечал, образования стремительно разрастались. В феврале 2011 г. повторно обратился к онкологу. При осмотре в области полового члена обнаружались разрастания гигантских остроконечных кондилом (сам пенис не определялся). Выражена инфильтрация области мошонки, паховых сгибов, лобка. Над лобковой областью расположены язвы и свищи с распадом тканей, обильным гнойным отделяемым. Было рекомендовано оперативное лечение с иссечением образований. В марте 2011 г. была выполнена ампутация полового члена, троакарная эпицистостомия. При контрольном осмотре в июле 2011 г. — очередной рецидив в виде появления разрастаний в паховых складках и области промежности (рис. 1). При осмотре в январе 2012 г. отмечалось изъязвление вегетаций с формированием раны неправильной формы (рис. 2). Опухолевые вегетации неоднократно подвергались криодеструкции, однако наблюдался лишь временный эффект.

При очередной госпитализации в июле 2013 г. на момент осмотра отмечено прогрессирование в виде дальнейшего распространения опухоли в межъягодичное пространство, инфильтрации тканей ягодиц (рис. 3а, б). Пациент был обсужден на консилиуме в составе ведущих специалистов-дерматовенерологов, онкологов, патоморфологов, иммунологов.



Рис. 1. Папилломатозные разрастания в паховых складках и промежности



Рис. 2. Изъязвление опухолевых вегетаций



а



б

Рис. 3. Распространение опухоли в межъягодичное пространство, инфильтрация ягодич

В связи с тяжелым многолетним рецидивирующим течением, доброкачественными гистологическими чертами при явно злокачественной клинической картине был поставлен диагноз — гигантская кондилома Бушке — Левенштейна области лобка и промежности, осложненная распадом, инфицированием и кровотечениями.

С июля 2013 г. в течение 2 месяцев состояние пациента было средней тяжести за счет токсико-анемического синдрома, оставалось стабильным. 27 сентября 2013 г. после эпизода кровотечения из распадающейся опухоли состояние резко ухудшилось, присоединились прогрессирующие явления сердечной недостаточности, следствием чего явился летальный

исход. Аутопсия не проводилась по религиозным соображениям родственников.

Далее представляем вниманию читателей второй случай гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна.

Пациент Д., 1957 года рождения, считает себя больным около 2 лет, когда впервые с февраля 2012 г. отметил появление на коже копчиковой области безболезненного экзофитного образования в виде «цветной капусты». Опухолевые вегетации быстро разрастались, захватывая кожу крестцовой области и кожу ягодич (рис. 4). Через 7 месяцев появились жалобы на боли в области опухоли, ее изъязвление, нагноение и кровоточивость, присоединился озноб, фебрильная лихорадка, общая слабость. Был госпитализирован в отделение гнойной хирургии, где в процессе диагностического поиска была выполнена эксцизионная биопсия опухоли и мультиспиральная компьютерная томография органов малого таза. По результатам компьютерной томографии от 16.09.2012 выявлены признаки злокачественного новообразования копчиково-анальной области с деструкцией копчика и нижней половины крестца, инфильтрацией мягких тканей тазового дна, стенок анального канала, ягодичной области с признаками распада опухоли. Гистологическое заключение № 14006 от 17.09.2012 — фрагмент кожи с папилломатозной пролиферацией, выраженным гиперкератозом, акантозом. Выявляются роговые «жемчужины», единичные фигуры митоза. По периферии выражена обильная лейкоцитарная инфильтрация. Вследствие диагностической сложности была выполнена повторная биопсия наиболее подозрительных участков опухоли. Патоморфологическое исследование коллегиально проводилось в онкологическом диспансере. Гистологическое исследование № 55808-14 от 03.10.2012 — выраженный акантоз, гиперкератоз с образованием роговых «жемчужин». В поверхностных слоях в акантотических тяжах клетки вытянутые, гиперхромные с единичными фигурами митозов. Выражены явления койлоцитоза. В подлежащей строме ангиоматоз, диффузная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация. Заключение: микроскопическая картина характерна для псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Злокачественного роста не выявлено. Из результатов лабораторных исследований на себя обращает внимание умеренный лейкоцитоз $10,3 \cdot 10^9/\text{л}$, значительное ускорение СОЭ до 73 мм/ч. По результатам иммунограммы была выявлена недостаточность клеточного звена иммунитета, снижение продукции стимулированного гамма-интерферона, признаки иммунного воспаления (возрастание числа малых ЦИК, повышение титра иммуноглобулинов класса А и G).

На основании анамнеза заболевания, клинических и морфологических данных консилиумом дерматовенерологов был поставлен диагноз гигантской

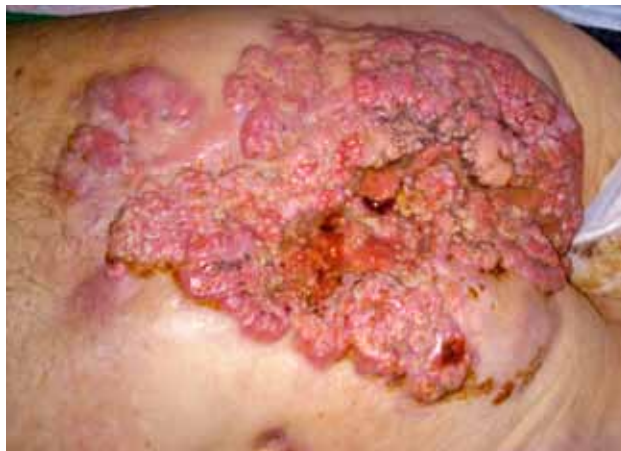


Рис. 4. Опухолевые вегетации кожи крестцовой области и ягодич с изъязвлением, распадом и аррозивной кровоточивостью из сосудов параректального сплетения

кондиломы Бушке — Левенштейна. Методом ПЦР вирус папилломы человека в биоптатах опухоли обнаружен не был, однако такой морфологический феномен, как койлоцитоз, все-таки позволяет предположить его наличие. Пациенту был назначен наружный иммуностимулирующий препарат имиквимод. На фоне его применения отмечалось некоторое уменьшение размеров вегетаций, улучшилось заживление мацерированных поверхностей. Также был отмечен гемостатический эффект препарата, проявляющийся в прекращении контактной кровоточивости из изъязвленных участков опухоли сразу после нанесения имиквимода. Ранее данный фармакологический эффект не был описан и требует дальнейшего изучения.

Несмотря на проведение лечения, состояние пациента в течение одного года остается средней тяжести. Наблюдается периодическое ухудшение состояния, субстратом которого является присоединение вторичной инфекции в области опухоли, ее нагноение, изъязвление, некроз, формирование свищей и фистул. Также тяжесть состояния обусловлена хроническим токсико-анемическим синдромом. Благодаря применению имиквимода было достигнуто снижение выраженной кровоточивости распадающейся опухоли.

Выводы

1. Несмотря на относительно «доброкачественную» морфологическую картину, гигантская кондилома Бушке — Левенштейна проявляет клинические признаки злокачественной опухоли с большим коли-

чеством осложнений, которые в первом случае привели к летальному исходу.

2. У обоих пациентов при иммунологическом исследовании выявлен дисбаланс в клеточном звене иммунитета, который можно расценивать как вторичный иммунодефицит неясного генеза.

3. Имиквимод может быть использован в качестве альтернативного метода лечения данной патологии. Отмечен гемостатический эффект в отношении рас-

падающихся кровоточащих вегетаций опухоли, требующий дальнейшего изучения.

4. Хирургическое лечение является методом выбора при лечении данной патологии, однако не обеспечивает должной радикальности и соблюдения принципов абластики и эффективно лишь в сочетании с другими методами лечения, например, с криодеструкцией, лазерной деструкцией, наружной терапией имиквимодом. ■

Литература

- Hicheri J., Jaber K., Dhaoui M.R. et al. Giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumor). A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriatic* 2006; 15(4): 181—3.
- Tatsuta A., Komine M., Taguchi Y. et al. Case of huge Buschke-Lowenstein tumor. *J Dermatol* 2010; 38(7): 730—2.
- Talwar A., Puri N., Singh M. Giant condyloma acuminatum of Buschke and Lowenstein: successful surgical treatment. *Int J STD AIDS* 2010; 21(6): 446—8.
- Papiu H.S., Dumnici A., Olariu T. et al. Perianal giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). Case report and review of literature. *Chirurgia* 2011; 106(4): 535—9.
- Chu G.-Y., Chang T. C.-C., Chang C.-H. Buschke-Lowenstein tumor (giant condyloma acuminatum) successfully treated by topical photodynamic therapy: a case report. *Dermatologica Sinica* 2013; 31: 91—4.
- Yaman I., Bozdogan A.D., Derici H. et al. Verrucous carcinoma arising in a giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor): ten-year follow-up. *Ann Acad Med Singap* 2011; 40: 104—5.
- Chu Q.D., Vezeridis M.P., Libbey N.P., Wanebo H.J. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the anorectal and perianal regions. Analysis of 42 cases. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(9): 950—7.
- Trombetta L.J., Place R.J. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: trends in epidemiology and management: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(12): 1878—86.
- Paraskevas K.I., Kyriakos E., Poullos E.E. et al. Surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the perianal region. *Dermatol Surg*. 2007; 33(5): 638—44.
- Giomi B., Pagnini F., Cappuccini A. et al. Immunological activity of photodynamic therapy for genital warts. *Br J Dermatol*. 2011; 164(2): 448—51.
- Creasman C., Haas P.A., Fox T.A. Jr., Balazs M. Malignant transformation of anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). *Dis Colon Rectum* 1989; 32(6): 481—7.

об авторах:

В.А. Охлопков — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО ОмГМА

М.В. Набока — ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой терапии ГБОУ ВПО ОмГМА

В.К. Косенок — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии ГБОУ ВПО ОмГМА

В.А. Водолазский — студент ГБОУ ВПО ОмГМА

Ю.А. Новиков — д.м.н., главный врач БУЗ ОО «ККВД»

Г.Н. Ивасюк — заместитель главного врача БУЗ ОО «ККВД» по амбулаторно-поликлинической помощи, врач высшей категории

С.Б. Глатко — заведующий патологоанатомическим отделением БУЗ ОО «КОД», врач высшей категории, заслуженный врач РФ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье