

Grzegorz Słomian, Małgorzata Chrószcz

Oddział Onkologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 3 w Rybniku

Rozległe kłykciny kończyste okolicy odbytu, moszny i prącia z ogniskami raka płaskonabłonkowego — opis przypadku

Giant *condyloma acuminata* of the perianal, scrotal and penile area with the focuses of squamous cell carcinoma — a case report

Adres do korespondencji:

dr med. Grzegorz Słomian
Oddział Onkologii, SPZOZ Wojewódzki
Szpital Specjalistyczny Nr 3
ul. Energetyków 46, 44-200 Rybnik
Tel.: +48 (32) 429 17 50,
Faks: +48 (32) 426 40 89
e-mail: gslomian@szpital.rybnik.pl

STRESZCZENIE

Kłykciny kończyste (*condylomata acuminata*), zwane brodawkami płciowymi, należą do schorzeń wywołanych przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV). Ich kliniczną odmianą są kłykciny Buschkego-Lowensteina, uważane za stadium przedrakowe. Stosunkowo rzadko kłykciny kończyste ulegają zezłośliwieniu i przemianie w raka płaskonabłonkowego. Istnieją różne sposoby leczenia kłykciny kończyste. Jednak ze względu na rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej dokładnie nie ustalono zasad leczenia raka płaskonabłonkowego wywodzącego się z kłykciny kończyste. Tradycyjnie resekcja chirurgiczna była leczeniem z wyboru, ale cechowała się wysokim wskaźnikiem wznów miejscowych. Leczenie systemowe (chemioterapia, immunoterapia) oraz radioterapia — jako samodzielne metody leczenia — także nie przyniosły spodziewanych efektów. W niniejszej pracy opisano przypadek 51-letniego chorego z rakiem płaskonabłonkowym okolicy odbytu, moszny i prącia wywodzącym się z kłykciny kończyste. Ze względu na zaawansowanie choroby pacjenta nie można było zakwalifikować do radykalnego leczenia chirurgicznego, zastosowano zatem leczenie skojarzone — radiochemioterapię. Uzyskano znacznego stopnia regresję zmian, poprawę stanu klinicznego, a także prawie całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych. W prezentacji dokonano krótkiego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego omawianego problemu klinicznego.

Słowa kluczowe: kłykciny kończyste, rak płaskonabłonkowy, radiochemioterapia

ABSTRACT

Condyloma acuminata (CA) called genital warts is caused by human papilloma virus (HPV). The Buschke-Lovenstein tumor (BLT), a clinical variant of CA, is considered to be a premalignant stadium. Relatively rarely, CA undergo malignant transformation into squamous cell carcinoma (SCC). There are many different treatment modalities available for the CA, but standard management is still not established, probably due to small number of treated patients. Traditionally surgical resection was the gold standard but there was the high rate of local recurrences. Neither systemic therapy (chemotherapy, immunotherapy) nor radiotherapy delivered as a single method of treatment brought expected results. This paper presents the case of a 51-years-old patient with the SCC of the perianal, scrotal and penile area subsequent to CA. Patient was not qualified for radical surgery due to local advance of disease and radiochemotherapy was applied. The treatment resulted in objective disease remission, clinical improvement and almost total regression of pain. Short literature review was included to this case presentation.

Key words: *condyloma acuminata*, squamous cell carcinoma, radiochemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 33–36

Wstęp

Kłykciny kończyste (*condylomata acuminata*), zwane brodawkami płciowymi, należą do grupy schorzeń wywołanych przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*). Należą one do rodziny *Papovaviridae* i charakteryzują się wysoką specyficznością w odniesieniu do gatunku ludzkiego, nie infekując żadnych innych organizmów [1]. Są one odpowiedzialne za jedną z najczęstszych chorób skóry — brodawki. Wyróżnia się kilka typów brodawek: zwykłe, płaskie, stóp, mozaikowe, weneryczne, czyli kłykciny kończyste, chorobę Bowena, zmiany brodawkowate błon śluzowych oraz neoplazję śródnabłonkową. Brodawki są miękkie i mają różną barwę, mogą być koloru skóry, czerwone lub brązowe [2]. Zakażenie wirusem HPV może przebiegać w postaci utajonej (latentnej), a infekcja jest wtedy możliwa do wykrycia jedynie po wykonaniu testu na DNA HPV; subklinicznej, wykrywalnej na podstawie badania kolposkopowego i cytologicznego oraz klinicznej z łatwo widocznymi brodawkami. Większość infekcji HPV ma postać utajoną [1]. Zidentyfikowano ponad 100 typów wirusa, spośród których można wyodrębnić wirusy o niskim (np. typ 6, 11) i o wysokim ryzyku onkogenym (typ 16, 18) [3]. Infekcja HPV sama w sobie nie powoduje złośliwej transformacji zajętych komórek. Czynniki współdziałające, takie jak palenie tytoniu, promieniowanie ultrafioletowe, ciąża, niedobór kwasu foliowego oraz niedobory odporności odgrywają znaczącą rolę w procesie kancerogenezy [1]. Zwłaszcza u chorych z upośledzeniem odporności (np. u chorych z HIV/AIDS, po transplantacji narządów, z chorobą Hodgkina, a także u pacjentów poddanych chemioterapii) zakażenie HPV może mieć bardziej niekorzystny przebieg. Wówczas brodawki występują w postaci mnogiej i są bardziej odporne na stosowane leczenie [2, 3]. Kłykciny kończyste najczęściej spowodowane są zakażeniem wirusem HPV 6 i/lub 11. Wirusy te wywołują również kłykciny płaskie szyjki macicy oraz brodawczaki krtani [1, 2, 4]. Podstawową drogą przenoszenia HPV jest kontakt seksualny [4]. Ryzyko infekcji wzrasta wraz ze wzrostem liczby partnerów płciowych oraz częstością odbywanych stosunków. Czynniki sprzyjającymi zakażeniu są: maceracja błon śluzowych i drażnienie. Mikrourazy powstające w czasie stosunku ułatwiają szerzenie się wirusa. Okres inkubacji wynosi od 1–6 miesięcy [1]. Zmiany w postaci brodawek rozwijają się na granicy skóry i błon śluzowych i najczęściej występują u kobiet w okolicy krocza i na wargach sromowych, a u mężczyzn na żołądździ prącia, na napletku i okolicy odbytu, zwłaszcza u homoseksualistów [4]. Nasilenie zmian jest bardzo różne, od niewielkich zmian brodawkowatych do olbrzymich kalafiorowa-

tych tworów. Ich kliniczną odmianą są kłykciny olbrzymie — kłykciny Buschkego-Lowensteina (BLT, *Buschke-Lowenstein tumor*), które uważa się za stadium przedrakowe i które charakteryzują się wieloletnim przebiegiem, niszczeniem i naciekaniem okolicznych tkanek. W badaniu histopatologicznym nie stwierdza się jednak cech atypii, inwazji naczyń krwionośnych i limfatycznych, a w badaniach obrazowych nie wykrywa się odległych przerzutów [1, 6, 7]. Stosunkowo rzadko olbrzymie kłykciny kończyste ulegają zezłośliwieniu i przemianie w raka płaskonabłonkowego [7]. Istnieją prace, których autorzy obserwują transformację nowotworową zachodzącą w kłykcinach kończystych u 30–56% chorych (Creasman — 30%, czyli w 20 analizowanych przypadkach, Trombetta — 50%, czyli w 51 przypadkach, zaś Chu — 56%, czyli w 46 przypadkach olbrzymich kłykciny kończystych) [5, 8, 9]. W żadnym przypadku nie obserwowano odległych przerzutów.

Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 51 lat hospitalizowano na Oddziale Chirurgii Ogólnej w marcu i październiku 2006 r. Wstępne rozpoznanie kliniczne ustalono jako kłykciny kończyste olbrzymie okolicy krocza. W wywiadzie odnotowano od około 10 lat zmiany brodawkowate okolicy odbytu i narządów płciowych, stopniowo powiększające się, okresowo podkrwawiające. W trakcie hospitalizacji chorego 2-krotnie pobrano wycinki z okolicy krocza (H-P, *condylomata acuminata*) oraz wytworzono sztuczny odbyt.

Pacjenta ponownie przyjęto na Oddział Chirurgii Ogólnej w grudniu 2006 roku. Wówczas po kolejnym, 2-krotnym pobraniu wycinków do badania histopatologicznego dokonano częściowej elektrokoagulacji zmiany. Z powodu zaawansowania choroby chorego nie zakwalifikowano do radykalnego leczenia chirurgicznego. Uzyskano rozpoznania mikroskopowe:

- *condylomata acuminata aut carcinoma verrucosum anogenitale*. Ogniskowo widoczne cechy atypii różnego stopnia;
- *carcinoma anogenitale (in situ) aut condylomata acuminata*.

Ze względu na wynik badania histopatologicznego pacjenta w grudniu 2006 r. przyjęto na Oddział Onkologiczny. W chwili przyjęcia stan chorego był średnio ciężki (skala Zubroda — 2), pacjent był osłabiony, wskazywał na ból okolicy krocza. Chory miał trudności z przyjęciem pozycji siedzącej.

W badaniu przedmiotowym odnotowano, że cała okolica odbytu, krocza (z przejściem na worek mosznowy i prącie) były objęte kalafiorowatym, owrzodziałym guzem z cuchnącą, podkrwawiającą wydzie-



Rycina 2. Olbrzymie kłykciny kończyste z ogniskami raka płaskonabłonkowego — stan przed rozpoczęciem leczenia

Figure 2. Giant condyloma acuminata with focuses of squamous cell carcinoma — state before treatment

liną (ryc. 1). Poza tym odnotowano jedynie błądź skóry.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono przewlekłą niedokrwistość niewielkiego stopnia (Hb — 10,0 g/dl), leukocytozę (do $23\,000 \times 10^6/l$), dodatkowo obniżone stężenie białka całkowitego (52,9 g/l). Wyniki pozostałych badań laboratoryjnych były w granicach normy.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie ujawniono zmian.

W tomografii jamy brzusznej i miednicy małej stwierdzono w trzustce zmianę o charakterze torbielowatym z obecnością nacieku zapalnego oraz wzmocnienie kontrastowe mięśnia zwieracza odbytu zewnętrznego, być może o charakterze zapalnym. W pozostałych narządach jamy brzusznej i miednicy małej nie wykazano zmian patologicznych.

Przeprowadzono konsultację w Zakładzie Radioterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach, po której chorego zakwalifikowano do leczenia skojarzonego — radiochemioterapii. Pacjenta leczono, stosując napromienianie fotonami X 20 MV na obszar guza okolicy odbytu z marginesem (df 1,8 Gy/guz do dawki całkowitej 45 Gy/guz). W trakcie radioterapii pacjent otrzymał 2 cykle chemioterapii, w dniach 1.–3. oraz 29.–31. w dawkach: 5 fluorouracyl — 375 mg/m² oraz leukoworyna — 20 mg/m². Obserwowano dobrą tolerancję leczenia.

Dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano znaczne stopnia (około 80%) regresję zmian nowotworowych oraz poprawę stanu klinicznego chorego, a także niemal całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych.

W kontrolnym badaniu, przeprowadzonym 11 miesięcy po zakończonym leczeniu, nadal utrzymywał się uzy-



Rycina 2. Olbrzymie kłykciny kończyste z ogniskami raka płaskonabłonkowego — badanie kontrolne (11 miesięcy po zakończonym leczeniu)

Figure 2. Giant condyloma acuminata with focuses of squamous cell carcinoma — 11 months after finishing treatment

skany paliatywny efekt leczenia, a stan kliniczny chorego pozostawał dobry (ryc. 2).

Dyskusja

Istnieją różne sposoby leczenia kłykciny kończyste. Małe zmiany najczęściej leczy się za pomocą maści ze środkami hamującymi podziały komórkowe (np. cytotatyki: 5-fluorouracyl, bleomycyna, cisplatyna, metotreksat; środki przeciwmiotyczne: podofilina, podofilotoksyna) lub za pomocą związków modułujących odpowiedź immunologiczną (np. interferon α) [10].

U pacjentów z dużymi lub opornymi na leczenie zachowawcze brodawkami stosuje się zabiegi chirurgiczne (elektrokoagulację, laseroterapię, krioterapię). Wyjątkowo zaleca się resekcję całej grubości skóry oraz usunięcie olbrzymich mas guzowych z jednoczesowym przeszczepem skóry [11]. Kuang-Yu Chou i wsp. opisali przypadek chorego z BLT prącia, u którego wykonano rozległy zabieg usunięcia prącia z plastyką cewki moczowej i pokryciem ubytku płatem skórny moszny. Po około 3 tygodniach od operacji stwierdzono nawrót choroby w postaci małego (2×1 cm) guzka na skórze moszny, który leczono elektrokauterizacją. W badaniu kontrolnym przeprowadzonym po upływie 18 miesięcy nie stwierdzono wznowy choroby [12]. W piśmiennictwie opisywano również przypadki olbrzymich kłykciny kończyste (BLT) leczonych radiochemioterapią z następnym zabiegiem operacyjnym [13]. Tytherleigh i wsp. opisali 2 przypadki chorych leczonych w ten sposób. W obu przypadkach u chorych z rozpoznanymi wieloletnimi olbrzymimi kłykciny kończyste okolicy krocza (BLT) zastosowano radio-

chemioterapię (2 cykle chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce 80 mg/m² dzień 1. + 5 FU w dawce 600 mg/m² dni 1.–5. z radioterapią — df 1,8 Gy/guz do dawki całkowitej 45 Gy/guz, a następnie kolejne dwa cykle chemioterapii w takim samym schemacie i dawce — jako konsolidację leczenia), z następowym leczeniem operacyjnym. W pierwszym przypadku była to terapia odroczonej (po 12 miesiącach od zakończonego leczenia) z powodu stwierdzonego nawrotu choroby. Chory ten zmarł 6 miesięcy później z powodu ponownej, nieoperacyjnej wznowy choroby w obrębie jamy brzusznej. W drugim przypadku pacjenta leczono operacyjnie 3 miesiące po zakończonym neoadjuwantowym leczeniu (CT + RT) i w 5-letniej obserwacji nie stwierdzono nawrotu choroby. W niniejszej pracy autorzy zwracają szczególną uwagę na widoczną szybką odpowiedź (w postaci zmniejszenia dolegliwości i masy guza) u obu chorych po zastosowanym leczeniu skojarzonym [13]. Niestety nie istnieje w pełni zadawalająca terapia — zmiany mają zazwyczaj charakter nawrotowy — wskaźnik nawrotu choroby wynosi 67%, a wskaźnik śmiertelności — 20% [5, 7, 14]. Terapia prowadzi najczęściej do czasowej remisji.

Dotychczas ze względu na rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej dokładnie nie ustalono sposobu leczenia raka płaskonabłonkowego wywodzącego się z kłykcin [14]. Tradycyjnie resekcja chirurgiczna była leczeniem z wyboru, ale cechowała się wysokim wskaźnikiem wznów miejscowych. Leczenie systemowe (chemioterapia, immunoterapia) oraz radioterapia — jako samodzielne metody leczenia — także nie przyniosły spodziewanych efektów [7, 14].

Istnieją nieliczne doniesienia dotyczące leczenia neoadjuwantowego (chemioradioterapia) z następowym zabiegiem chirurgicznym [14, 15]. Hyacinthe i wsp. opisali przypadek chorego z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym wywodzącym się z olbrzymich kłykcin kończystych (GCA, *giant condyloma acuminata*) miednicy, który otrzymał leczenie neoadjuwantowe (RT + CT: mitomycyna C w dawce 10 mg/m², dzień 1. + 5 FU w dawce 1000 mg/m², dni 1.–4.) z następowym leczeniem operacyjnym. W kontrolnym badaniu przedmiotowym po 24 miesiącach nie stwierdzono nawrotu choroby [14, 15]. Chao i wsp. opisali przypadek chorego z rakiem płaskonabłonkowym rozwijającym się na bazie GCA okolicy krocza, u którego zastosowano leczenie skojarzone — radiochemioterapię (mitomycynę C w dawce 10 mg/m², dzień 1. + 5 FU w dawce 1000 mg/m², dni 1.–4. w 1. i 5. tygodniu radioterapii), po którym uzyskano kliniczną całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*) i w 12-miesięcznej obserwacji

nie stwierdzono nawrotu choroby. Autorzy podkreślają, że chorego należy objąć ścisłą obserwacją ze względu na wysoki wskaźnik nawrotu choroby [16]. Nadal nie ma ustalonego standardu postępowania u chorych z rakiem płaskonabłonkowym wywodzącym się z kłykcin kończystych.

W niniejszym opisie przypadku u chorego zastosowano leczenie skojarzone (RT + CT) ze względu na fakt, że nie można go było zakwalifikować do leczenia chirurgicznego, a rozległość zmian nie pozwalała na leczenie miejscowe. Zastosowane leczenie pozwoliło uzyskać prawie całkowitą regresję zmian i ustąpienie objawów klinicznych choroby.

Piśmiennictwo

- Mikołajczyk K., Żaba R. Zakażenia HPV jako problem kliniczny. *Przew. Lek.* 2005; 5: 38–47.
- Kowzan-Korman A. Kłykciny kończyste — leczenie. *Post. Derm. Alerg.* 2003; XX: 316–320.
- Mudrikova T., Jaspers C., Ellerbroek P., Hoepelman A. HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always „ordinary” condylomata acuminata. *Nederlands J. Med.* 2008; 66: 98–102.
- Jabłońska S., Chorzeński T. *Choroby skóry*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 123–126.
- 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: 950–957.
- Renzi A., Giordano P., Renzi G., Landolfi V., Genio A., Weis E. Buschke-Lowenstein tumor successful treatment by surgical excision alone: a case report. *Surgical Innovation* 2006; 13: 69–72.
- De Toma G., Cavallaro G., Bitonti A., Polistena A., Onesti M.G., Scuderi N. Surgical management of perianal giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). Report of three cases. *Eur. Surg. Res.* 2006; 38: 418–422.
- Creasman C., Haas P.A., Fox T.A., Balazs M. Malignant transformation of anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). *Disease of the Colon & Rectum* 1989; 32: 481–487.
- 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: 1878–1886.
- Stanley A.G. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2001; 9: 149–154.
- Teneta L., Czopik J., Duda W. Rozległe kłykciny kończyste prącia i moszny imitujące raka. *Urologia Polska* 1981; 34: 1.
- Chou K.Y., Hwang T.I.S. Buschke-Lowenstein Tumor of the Penis: A Case Report. *JTUA* 2004; 15: 173–175.
- Tytherleigh M.G., Birtle A.J., Cohen C.E., Glynne-Jones R., Livingstone J., Gilbert J. Combined surgery and chemoradiation as a treatment for the Buschke-Lowenstein tumor. *Surgeon* 2006; 4: 378–383.
- Hyacinthe M., Karl R., Copolla D. i wsp. Squamous cell carcinoma of the pelvis in giant condyloma acuminatum: use of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection. *Dis. Colon. Rectum* 1998; 11: 1450–1453.
- Butler T., Gefter J., Kleto D., Shuck E., Ruffner B. Squamous-cell carcinoma of the anus in condyloma acuminatum. *Dis. Col. Rect.* 1987; 30: 293–295.
- Chao M.W.T., Gibbs P. Squamous cell carcinoma arising in a giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). *Asian J. Surg.* 2005; 28: 238–240.