

Raritní případ gigantických kondylomat (Buschke-Löwenstein) v urologické praxi

Case report of giant condyloma acuminatum
(Buschke-Löwenstein tumor)

Matuš Mlynarčík¹, Ivan Trávníček¹, Tomáš Pitra¹, Denisa Kacerovská², Milan Hora¹

¹Urologická klinika, LF UK a FN Plzeň

²Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Došlo: 9. 9. 2020

Přijato: 5. 11. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Matuš Mlynarčík

Urologická klinika FN Plzeň

Edvarda Beneše 1128/13, 305 99 Plzeň

e-mail: mlynarcikm@fnplzen.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování této práce nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Mlynarčík M, Trávníček I, Pitra T, Kacerovská D, Hora M. Raritní případ gigantických kondylomat (Buschke-Löwenstein) v urologické praxi.

Prezentujeme kazuistiku gigantických získaných kondylomat (Buschke-Löwenstein tumor). Léze způsobená infekcí HPV (lidský papilomavirus) velikosti 25 cm byla řešena chirurgickou excízi ve spolupráci s plastickým chirurgem. Buschke-Löwenstein tumor je premaligní léze perigenitální oblasti způsobující lokální destrukci tkání s maligní transformací až v polovině případů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Gigantické condylomata accuminata, Buschke-Löwenstein tumor, lidský papilomavirus.

SUMMARY

Mlynarčík M, Trávníček I, Pitra T, Kacerovská D, Hora M. Case report of giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor).

We present a case report of giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor). HPV (Human Papillomavirus) related lesion about the size of 25 cm was treated by wide radical excision. Buschke-Löwenstein tumors are classified as premalignant lesions of the perigenital area cause local destruction of tissues with the possibility of malignant transformation in half of the cases

KEY WORDS

Giant condyloma acuminatum, Buschke-Löwenstein tumor, human papilloma virus.

.....

ÚVOD

Gigantická condylomata accuminata neboli Buschke-Löwenstein tumor (BLT) jsou vzácnými lézemi perigenitální a perianální oblasti (1). Prvně byl BLT popsán Ludwigem Löwensteinem a Abrahamem Buschkem v roce 1925, podle kterých sdílí určité histopatologické znaky jak s dlaždicobuněčným karcinomem, tak s condylomata accuminata, ale současně se od nich

liší klinickou manifestací (7). Pomalým růstem tumorálních hmot verukózní morfologie, často gigantických rozměrů, dochází k lokální destrukci přilehlých tkání s jejich nekrózou, sekundární infekcí a tvorbou abscesů a píštělí (4). Ve 30–56 % nálezů dochází k maligní transformaci původně benigní léze, nebyly však popsány případy metastatického šíření (2, 7).

BLT se vyskytuje třikrát častěji u mužů, nežli u žen. Predisponujícím faktorem vzniku je porucha imunity u pacientů s nádorovým onemocněním, diabetem mellitem nebo infekcí HIV (Human Immunodeficiency Virus). Malhygiena, promiskuita, chronická iritace kůže a recidivující condylomata patří mezi další rizikové faktory (1, 2).

Podle nové WHO (World Health Organisation) klasifikace zhoubných novotvarů z roku 2016 jsou nádorové léze penisu děleny podle přítomnosti infekce HPV (lidský papilomavirus) na HPV indukované a HPV neindukované (tab. 1). Přítomnost HPV infekce lze prokázat použitím PCR (polymerázová řetězová reakce) nebo imunohistochemickým průkazem overexprese proteinu p16 (1, 10). Dle onkogenního potenciálu dělíme HPV viry na nízké rizikové a vysoce rizikové typy (1). V preparátech BLT jsou nejčastěji prokázány nízké rizikové typy 6 a 11 a vysoce rizikový typ 16 (7).

Zařazení BLT ve spektru karcinomu penisu se v průběhu času změnilo. Pro svou histologickou podobnost se BLT nejprve akceptoval jako jedna z forem verukózního karcinomu (7). Následně pro společnou HPV indukovanou patogenезi byl zařazen do podskupiny kondylomatózních (warty) karcinomů (7, 10). Dle poslední WHO klasifikace z roku 2016 je BLT premaligní kožní HPV indukovanou lézí (3). Histopatologické jednotky se však ve svých charakteristikách dosti prolínají, a proto jsou často jako BLT označovány

léze obecně gigantických rozměrů, které histologicky odpovídají verukóznímu, kondylomatóznímu nebo také papilárnímu karcinomu (10).

Prezentujeme kazuistiku pacienta s gigantickými kondylomaty, včetně diagnostického postupu, předoperační rozvahy a operační léčby.

KAZUISTIKA

Šedesátiletý muž léčící se s diabetem mellitem, ischemickou chorobou srdeční, chronickou obstrukční plicní nemocí a hepatopatií etylické etiologie byl hospitalizovaný na lůžku dlouhodobě nemocných. Ze známých rizikových faktorů přispívajících k imunosupresi a vzniku BLT lze u pacienta jmenovat diabetes mellitus a hepatopatii.

K urologickému vyšetření odeslán pro zvětšující se kondylomata v oblasti hráze a šourku. Vstupní vyšetření odhalilo perigenitální kondylomatózní léze velikosti přibližně 15 cm v maximálním rozměru a nález byl indikován ke kompletní chirurgické excizi. Z důvodu plánovaného přenosu tkání ke krytí vzniklého defektu byl pacient hospitalizován na oddělení plastické chirurgie.

Pacient se k operaci dostavil dva měsíce od prvního vyšetření. Pozorována byla další výrazná progresse velikosti léze, která nyní dosahovala rozměrů kolem 25 cm. Nález kondylomatózních formací zasahoval od perianální oblasti, přes levou polovinu skróta k levému tříslu (Obr. 1 A, B).

V důsledku malhygieny a sekundární infekce byla na povrchu léze patrná purulentní sekrece. Z povrchu léze proveden peroperačně stěr a odeslán k mikrobiologickému vyšetření. V kooperaci

Tab. 1. WHO 2016 klasifikace dlaždicobuněčného karcinomu penisu (10)

Tab. 1. The 2016 WHO classification of penile squamous cell carcinoma

HPV neindukovaný	HPV indukovaný
Klasický typ	Bazaloidní typ
Pseudohyperplastický typ	Papilárně-bazaloidní typ
Pseudoglandulární typ	Kondylomatózní typ
Verukózní typ	Kondylomatózně-bazaloidní typ
Papilární typ	Světlobuněčný typ
Sarkomatoidní typ	Lymfoepiteliomu podobný typ
Adenoskvamózní typ	

s plastickým chirurgem byla provedena kompletní excize léze od levého třísla, s odstraněním částí skrota a obnažením levého varlete, až k těsné blízkosti anu. Excize v levém tříslu provedena na svalovou fascii m. adductor longus.

Kompletní primární sutura nebyla pro rozsah defektu možná. Rána ponechána částečně k hojení per secundam intentionem s plánem krytí dermoepidermálním štěpem v druhé době. Cípy defektu adaptovány stehy Vicryl Plus 2/0 a rezidu-

ální dehiscence v centru velikosti 10 cm obložena rouškami s 0,5 % Persterilem (Obr. 1C).

Peroperačně byla podávána empiricky zvolená antibiotická léčba (i. v. amoxicilin – klavulanát 1,2 g i. v. à 8 hod., gentamicin 160 mg i. v. à 24 hod.), která byla dle výsledku kultivačního sčtu navýšena o i. v. metronidazol 500 mg à 12 hod. Výsledek peroperačně odebraného sčtu odhalil směs aerobních (*Proteus species*, *Enterobacter species*) a anaerobních (*Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus species*) mikrobiálních kmenů.



Obr. 1. Condylomata accuminata giganteum – předoperační nález rozsáhlých kondylomat na povrchu s purulentní sekrecí (A, B), operační rána obložena rouškami s Persterilem (C), excidovaný preparát (D)

Fig. 1. Giant condyloma acuminatum – preoperative finding of extensive condylomas presenting with purulent secretion on their surface (A, B), wound filled by drapes impregnated by Persteril (C), surgically removed lesion (D)

Operace o délce 80 minut byla zatížena krevní ztrátou 1 500 ml, která byla během výkonu hrazena podáním tří transfuzních jednotek resuspendovaných erytrocytů. V pooperačním období podávána analgetická a přechodně antipyretická terapie pro vzniklé febrilie s maximem 38,5 °C. Infuzní terapie roztoky balancovaných krystaloidů (Ringerfundin a Plasmalyte roztok) byla ukončena třetí pooperační den. Pooperační komplikace dle Clavien-Dindo klasifikace dosáhly stupeň II.

K opakovaným převazům po výkonu byl použit roztok 0,5‰ Persterilu (kyselina peroctová). Rána zhojena per secundam intentionem v horizontu pěti týdnů. Po konzultaci s plastickým chirurgem štěp neaplikován pro nevyhovující lokalitu, obtížné ošetřování a vysoké riziko infekce štěpu. V průběhu sledování provedena chirurgická re-excize drobné recidivy kondylomat v okolí původní operační rány (Obr. 2).

Histologicky nález hodnocen jako Buschke-Löwenstein tumor s exofyticky rostoucími výběžky, které jsou kryté hyperplastickým povrchoým epitelem s protaženými, zakulacenými a nápadně rozšířenými epidermálními lištami. V takto změněném povrchovém epitelu prokázaná bazální a parabazální výraznější hypercelularita s mitoticky

aktivními keratinocyty. V horních partiích povrchového epitelu byly přítomny koilocyty. Na povrchu patrná ložiskově parakeratóza, místy pouze hyperortokeratóza. V některých řezech přítomna zánětlivá celulizace s převahou purulentní komponenty a průnikem neutrofilních granulocytů do povrchového epitelu. V blocích č. 14 a 15 nebylo možné vyloučit již přítomnou incipientní mikroinvazi přesahující bazální membránu (Obr. 3).

Imunohistochemicky byl preparát pozitivní pro nukleární p53 v bazální vrstvě keratinocytů. Genetické vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) prokázalo přítomnost HPV typu 11. Onkogeny E6 a E7 vysoce rizikových HPV typů 16, 18, 33, 33, 35, 45 nebyly přítomny.

DISKUZE

Condylomata accuminata giganteum, známé též jako Buschke-Löwenstein tumor, jsou vzácnou HPV indukovanou lézí perigenitální oblasti. Charakteristický je růst kondylomat často rozsáhlé velikosti s lokální destrukcí tkání. Vykazuje-li známky maligní transformace, má vždy nízký maligní potenciál bez metastatického šíření (5, 6).



Obr. 2. Průběh hojení tři týdny od operace s drobnou recidivou kondylomat

Fig. 2. The course of healing 3 weeks after surgery with apparent small recurrence of condyloma

Vzhledem k vzácnému výskytu jsou dostupné zahraniční zdroje ve formě kazuistik a menších souborů pacientů. Největší soubor, celkem 38 pacientů, prezentoval Zhang et al. (2019), který srovnává klinické a patologické charakteristiky pacientů s BLT. Společné histologické rysy byly acantóza, hyper- a parakeratóza, keratinové cysty a přítomnost neutrofilní zánětlivé odpovědi. Dyskeratóza a keratinové cysty mohou sloužit k odlišení od klasických condylomat, u kterých se tyto znaky běžně nevyskytují (7).

Z histologického hlediska je přesná terminologie i nadále diskutovaná. BLT byl dříve klasifikován jako podskupina verukózního karcinomu. Na rozdíl od BLT je ale verukózní karcinom pokládán za lézi nesusouvisející s HPV infekcí. Buňky verukózního karcinomu také postrádají maligní atypie, nejsou přítomné koilocyty a je patrná jasná hranice mezi nádorem a zdravou tkání (tzv. pushing borders). Následně byl pro společnou HPV indukovanou onkogenezi zařazován do podskupiny kondylomatózní (warty) varianty dlaždicobuněčného karcinomu penisu. I ve srovnání s warty variantou lze v histologickém obraze pozorovat několik odlišností (umístění koilocytů, rozhraní tumor/stroma) (7). Dle WHO histopatologické klasifikace z roku 2016 a dle EAU (European Association of Urology) guidelines z roku 2020 je BLT premaligní HPV indukovanou kožní lézí s rizikem maligní transformace. Léčit by se měl jako dobře diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom (3, 6).

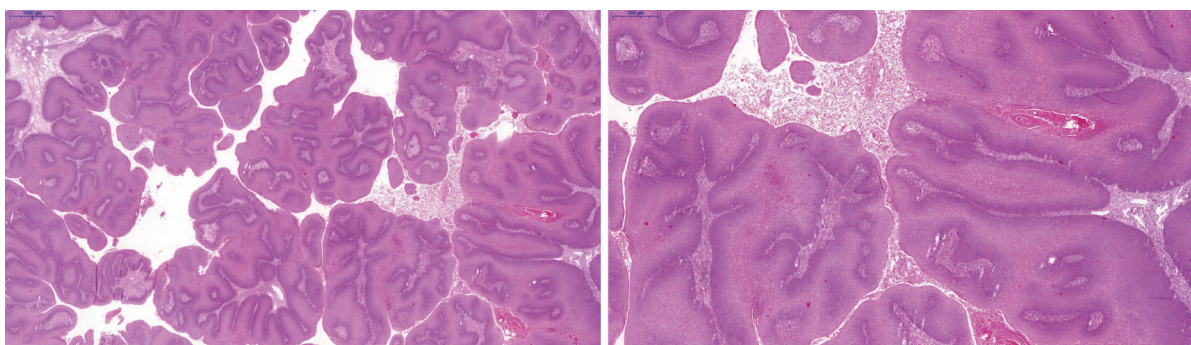
U BLT je přítomná mikroinvazivní komponenta u poloviny případů, která koreluje s přítomností high-risk HPV virů (7). Především u invazivního BLT jsou pak

přítomné atypické mitózy a ložiska mikroabscesů v povrchových vrstvách (7). U prezentovaného pacienta byl přítomný invazivní růst i přes low-risk HPV infekci, v histologickém obraze nadále typické struktury koilocytů, mikroabscesů, ložiska para- i hyperkeratózy.

Zlatý standard léčby BLT představuje kompletní excize ložiska. I přes kompletní odstranění dochází k recidivě onemocnění v průběhu sledování u 23–60 % pacientů (7).

Radikální excize je pro svou lokalitu a rozsah mutilujícím výkonem, rizikovým pro často morbidní pacienty s komplikovaným hojením. K dispozici jsou další méně invazivní techniky léčby BLT, které mají své omezené místo u lézí menších velikostí nebo u vysoce rizikových nemocných, nicméně za cenu výrazně nižší lokální kontroly. Mezi tyto modalitty patří ablační techniky (elektrokoagulace, laserová ablace) a topická aplikace látek, jako podofylin, imiquimod, 5-fluorouracil (5, 9). U polymorbidních pacientů a při anatomicky méně přístupných lokalizacích lze ablační techniky využít s vědomím vyššího rizika recidiv (8). Topicky aplikované látky lze pro jejich schopnost penetrovat kožní bariérou a způsobovat systémové nežádoucí účinky, použít jen u lézí menších velikostí s variabilním efektem. Podofylin se svými cytotoxickými účinky lze aplikovat na plochu o maximální velikosti 10 cm² a 5-fluorouracil na plochu maximálně 25 cm² (8).

Zevní aktinoterapie prokázala svou účinnost u některých pacientů s vědomím zvýšeného rizika transformace v anaplastický typ karcinomu (6). Systémová chemoterapie (5-fluorouracil a cis-platina) v kombinaci se zevním ozářením měla v několika



Obr. 3. Objemná papilárně uspořádaná exofytická léze s low-grade morfologií a prominujícími fibrovaskulárními papilami, tzv. „pushing“ bází

Fig. 3. Exophytic papillary lesion of low grade morphology with prominent fibrovascular papillae, so called „pushing borders“

souborech výrazný efekt, nedosahovala ale výsledků chirurgické léčby. Nejslibnější výsledky v omezeném souboru pacientů dosahovala kombinace radikální excize s adjuvantní chemoradioterapií (6). Nicméně tento přístup komplikoval u polymorbidních pacientů rekonvalescenci a hojení rány (6). Vzhledem k vzácnému výskytu BLT jsou dostupné jen omezené soubory pacientů a nelze vydat jasné doporučení z hlediska managementu těchto pacientů. Obecně je ale jako modalita první volby akceptována samotná kompletní excize (6).

Před vlastní excizí je vhodné provedení zobrazovacího vyšetření (CT, MRI) k identifikaci rozsahu léze, která může destruovat hluboce uložené struktury, jako v našem případě fascii adduktorů. Na základě těchto poznatků lze v multidisciplinárním týmu určit

typ a rozsah výkonu, možnost krytí vzniklého defektu štěpem a šetření přilehlých struktur. Pooperačně si vysoká míra recidivy vyžaduje pečlivou dispenzarizaci (6, 9).

ZÁVĚR

Gigantická condylomata patří mezi raritní HPV indukované léze s nízkým maligním potenciálem, ale vykazující tendenci lokální destrukce tkání. Důležitým bodem v péči o pacienta s BLT je mezioborová spolupráce s dermatologem, plastickým nebo všeobecným chirurgem. Základem léčby je radikální excize lézí. Pro vysokou míru recidivy by měl být pacient i nadále pečlivě dispenzarizován.

LITERATURA

1. Ahsaini M, Tahiri Y, Tazi MF, et al. Verrucous carcinoma arising in an extended giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein Tumor): a case report and review of literature. *J Med Case Rep* 2013; 7: 273–277.
2. Pinenda-Murillo J, Lugo-García JL, Martínez-Carrillo G, et al. Buschke-Löwenstein tumor of the penis. *African Journal of Urology* 2019; 25(1).
3. Sewell A, Oxley J. An overview of benign and premalignant lesions of the foreskin. *Diagn Histopathol* 2019; 25: 390.
4. Guoshen L, Brian N. Giant Condyloma Acuminatum (GCA; Buschke-Löwenstein Tumor): A New Case and Review. *J Translational Clin Case Rep Fam Physician* 2016; 2(2): 13–16.
5. Aristóteles M, Carolina A. Giant Condyloma Acuminata (Buschke-Loewenstein Tumor): Case Report and Literature Review. *J Med-Clin Res & Rev* 2020; 4(2): 1–4.
6. Elboukhari K, Elloudi S, Dahhouki S, et al. Bushke-Lowenstein Tumor Transforming To an Aggressive Squamous Cell Carcinoma: A Case Report with Literature Review. *Saudi J Med Pharm Sci* 2019; 5(11).
7. Zhang D, Gonzalez RS, Feely M, et al. Clinicopathologic features of Buschke-Löwenstein tumor: a multi-institutional analysis of 38 cases. *Virchows Archiv* 2019; 1–8.
8. Litvik R. Léčba akuminátních kondylomat. *Remedia* 2017; 27(3): 232–236.
9. Agarwal S, Nirwal G, Singh H. Buschke-Lowenstein tumour of glans penis. *International journal of surgery case reports* 2014; (5)5: 215–218.
10. Cubilla A, Velaszquez A, Epstein J. The World Health Organisation 2016 classification of penile carcinomas: a review and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. *Histopathology* 2018; 72(6): 893–904.