

В.П. Молодцова, А.А. Ильин, Н.В. Казаков, А.П. Литвинов, А.Л. Акопов

Рецидивирующий респираторный папилломатоз с трансформацией в рак легкого и трахеи

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) дыхательных путей — редкое заболевание с непредсказуемым течением. Этиология процесса связана с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). Случаи злокачественной трансформации папиллом крайне редки.

Представлены два клинических наблюдения трансформации папиллом в рак. В первом наблюдении у пациента 22 лет с длительным анамнезом РРП, поражением нижних дыхательных путей и легких, развился плоскоклеточный рак легкого. Во втором наблюдении имело место развитие плоскоклеточного рака из папилломы трахеи у больного 35 лет. Проводимое агрессивное локальное эндобронхиальное лечение носило симптоматический характер, прогноз заболевания остается пессимистичным в связи с отсутствием этиопатогенетической терапии РРП. Тщательное наблюдение за больными, включая ВПЧ-типирование, является обязательным, так как инфицирование агрессивными штаммами ВПЧ приводит к быстрой пролиферации папиллом и злокачественной трансформации.

Ключевые слова: рецидивирующий респираторный папилломатоз; вирус папилломы человека; малигнизация; эндобронхиальное лечение

Введение

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) дыхательных путей — редкое заболевание с непредсказуемым течением. Этиология процесса связана с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1], в подавляющем большинстве клинических наблюдений поражается гортань; распространение процесса на трахею и главные бронхи наблюдаются в 2-29% наблюдений, а поражение паренхимы легкого — в 1-7% случаев [2]. Чаще всего при данной патологии выявляются ВПЧ 6 и 11 типов [3], реже обнаруживаются 16 и 18 типы ВПЧ, которые определяют риск злокачественной трансфор-

мации папиллом [4, 5, 6]. Ювенильные формы РРП в высокой степени склонны к рецидивированию и агрессивному течению [7], а РРП взрослых реже распространяется на нижние отделы респираторной системы и реже рецидивируют [8]. Крайне редки случаи злокачественной трансформации папиллом, поражающих нижние дыхательные пути.

Клиническое наблюдение №1. Пациентка Ш., 1996 года рождения; диагноз: ювенильный (с 2-х летнего возраста) рецидивирующий папилломатоз гортани, трахеи. Трахеоканюляр. Перенесла более 100 внутрисветовых операций на гортани. В 4 года установлена трахеостома, в 17 лет — Т-образный стент трахеи. С 17 лет при КТ органов грудной полости в легких выявляются множественные очаги, сухие и жидкостные полости размером до 0,5 см. Через год при трахеобронхоскопии — дистальный и проксимальный концы Т-образной трубки прикрыты на 1/2-2/3 диаметра папилломатозными разрастаниями, исходящими из передней и боковых стенок трахеи. Выполнена эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция (АПК) папиллом трахеи, фотодинамическая терапия. Произведена браш-биопсия из субсубсегментарных бронхов, ведущих к одной из полостей в легком. Методом ПЦР установлено наличие ВПЧ типов 6,11,18,39,45,59. В последующем, регулярно проводилось эндоскопическое удаление папиллом, консервативное лечение (глюкокортикоиды).

В сентябре 2018 г. появились жалобы на общую слабость, онемение правой верхней конечности, боль в правой половине грудной клетки, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, одышку. Состояние средней тяжести, астенизирована, увеличены надключичные лимфоузлы слева. КТ органов грудной полости — двухсторонние нодулярно-полостные изменения (проявления легочного папилломатоза), новообразование верхней доли правого легкого с инвазией в средостение (рис. 1). При бронхоскопии — на стенках трахеи стелющиеся папилломы, обтурация устья В1 правого легкого папилломатозными разрастаниями (рис. 2), в которых при

гистологическом исследовании выявлен высококодифференцированный плоскоклеточный рак, развившийся в плоскоклеточной папилломе стенки бронха (рис. 3).

Несмотря на проведение противоопухолевой химиотерапии, пациентка скончалась через 11 мес.

Клиническое наблюдение №2. Пациент З., 35 лет, экстренно госпитализирован в сентябре 2019 г. с жалобами на стридорозное дыхание, кровохаркание. Со слов больного в 1,5 летнем возрасте лечился по поводу папилломатоза трахеи. Далее жалоб не предъявлял, к врачам не обращался.

При гибкой бронхоскопии: гортань без патологических изменений, дистальнее 2,5 см от

голосовых складок несколько плотных мелкобугристых легко кровоточащих образований на широком основании, протяженностью 5–6 см (рис. 4 а). Просвет трахеи на этом уровне имеет щелевидную форму. На уровне бифуркации трахеи два дополнительных образования, перекрывающих просвет трахеи на 2/3 диаметра (рис. 4 б). Заключение: множественные папилломы трахеи, декомпенсированный стеноз верхней трети трахеи, стеноз нижней трети.

Биопсия из новообразования верхней трети трахеи, гистологическое заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак, развившийся на фоне папилломатоза слизистой трахеи. В ткани опухоли слабо выраженная экспрессия антигенов HPV 6,11,16,18 типов.



Рис. 1. КТ картина двусторонних нодулярно-полостных изменений в легких (проявления легочного папилломатоза), новообразования верхней доли правого легкого с инвазией в средостение



Рис. 2. Обтурация устья V1 правого легкого папилломатозными разрастаниями

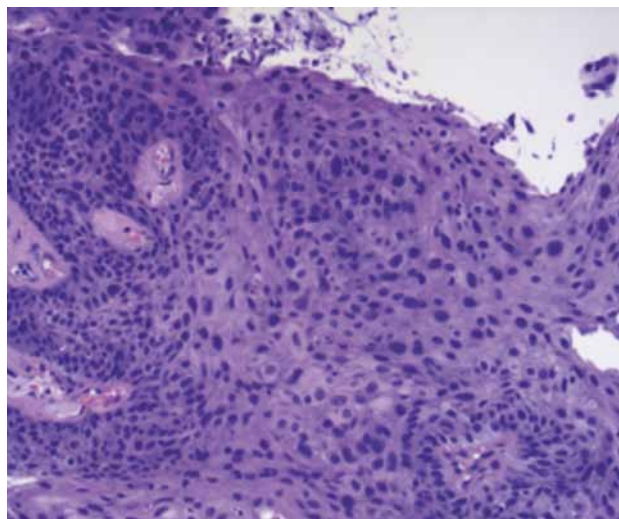


Рис. 3. Высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак, развившийся в плоскоклеточной папилломе стенки бронха (гематоксилин-эозин, x 200)

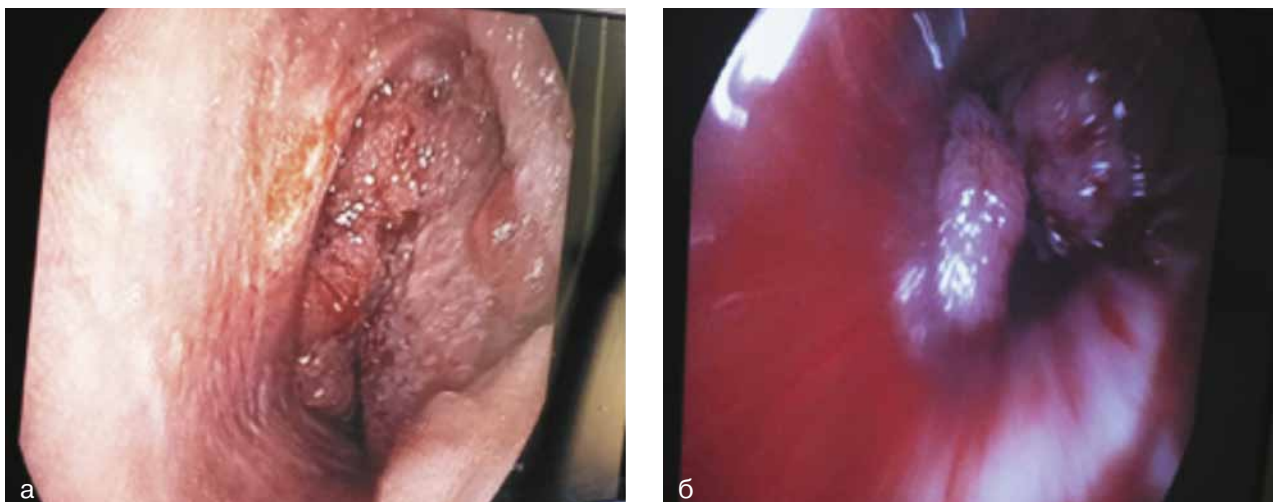


Рис. 4. Эндоскопическая картина верхней (а) и нижней (б) трети трахеи



Рис. 5. Новообразования верхней и нижней трети трахеи

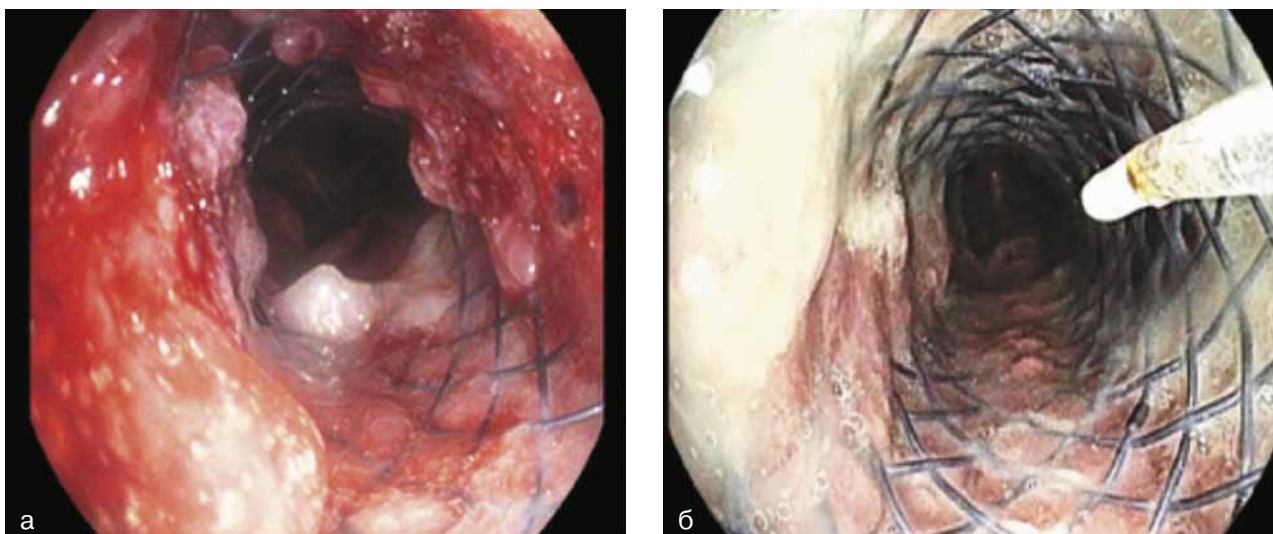


Рис. 6. Эндоскопическая картина до (а) и после (б) лучевой терапии

При КТ на всем протяжении шейного и грудного отделов трахеи, крупных бронхов отмечается неравномерное утолщение стенок трахеобронхиального дерева; на 3,5 см ниже голосовых складок внутрисветное новообразование протяженностью 5 см с распространением патологических масс за пределы стенки трахеи и инфильтрацией окружающей жировой клетчатки. Аналогичное по своим характеристикам, но меньших размеров, новообразование выявляется над кариной (рис. 5). В легких — единичные двусторонние кисты как проявление папилломатозного поражения.

Произведена эндоскопическая АПК и электрохирургическое удаление новообразований трахеи, эндотрахеальная фотодинамическая терапия, после чего просвет нижней трети трахеи свободен, обозрима устья обоих главных бронхов. Состояние больного значительно улучшилось, кровохарканье прекратилось.

К сожалению, вследствие быстрого роста новообразований через 2 мес. потребовалось стентирование зоны стеноза трахеи линейным металлокаркасным стентом (ES-BR-0-12-40 “Endo-Stars”). Начато проведение противоопухолевой химиотерапии (эндоксан), без эффекта. Еще через 2 мес. проксимальный конец стента практически полностью obturирован «подрастающими» малигнизированными папилломными разрастаниями. Выполнена АПК новообразований трахеи. Больной направлен на дистанционную лучевую терапию, облучение на ЛУЭ Varian Unique в два этапа. 1 этап: ДЛТ на опухоль (пораженного органа) и регионарные коллекторы шеи с двух сторон, РОД=2,0 Гр, СОД=46,0 Гр. 2 этап: ДЛТ локально на опухоль, РОД=2,0 Гр, СОД=20,0 Гр, всего за курс СОД=54,0 Гр.

После лучевой терапии при бронхоскопии отмечается освобождение стента от патологических опухолевых разрастаний (рис. 6). При КТ — существенное уменьшение паратрахеальных патологических масс на уровне трахеи, единичные двусторонние кисты легких (в рамках легочных проявлений папилломатоза). Через 6 мес. после завершения лучевой терапии состояние больного стабильное, продолжается эндоскопическое и КТ наблюдение.

Обсуждение

Распространение РРП в нижние дыхательные пути может быть связано с несколькими факторами: 1. высокая пролиферативная активность вирусной инфекции; 2. частые хирургические вмешательства, в том числе трахеостомия; 3. длительность и агрессивность заболевания. Злокачественная трансформация РРП, при этом описывается крайне редко [2, 6, 9], а средний

интервал между первичной диагностикой РРП и развитием рака составляет от 4 до 45 лет [2].

У обоих пациентов выявлены типы ВПЧ высокого онкогенного риска [8, 9]. В первом случае злокачественная трансформация в легком диагностирована у пациентки в 22 года с длительностью РРП около 20 лет и через 5 лет после вовлечения легочной паренхимы. Во втором случае, у мужчины 35 лет с отсутствием отчетливого анамнеза и лечения, вероятно, наблюдалась длительная спонтанная ремиссия РРП с последующим агрессивным проявлением вирусной инфекции и малигнизацией папиллом в трахее при отсутствии патологических изменений в гортани.

КТ и виртуальная бронхоскопия используются при тяжелых формах РРП для оценки скорости распространения процесса, что может уменьшить риск распространения вируса в нижние дыхательные пути по сравнению с традиционной бронхоскопией. Однако только инвазивные методы дают возможность получить материал для гистологического исследования и типирования ВПЧ и проводить лечебные вмешательства [10, 11, 12]. К сожалению, ни один из лечебных подходов не обеспечивает этиопатогенетического лечения заболевания [13]. В последние годы разрабатываются и исследуются новые противовирусные, иммунологические агенты, а также вакцины HVP, но существенного улучшения результатов пока не достигнуто [14]. При малигнизации папиллом химио- и лучевая терапия могут применяться с целью замедления прогрессирования заболевания, прогноз при этом остается пессимистичным [15, 16].

Таким образом, РРП является относительно редким заболеванием, которое может угрожать жизни из-за нарушения проходимости дыхательных путей. Вовлечение в процесс нижних дыхательных путей свидетельствует о плохом прогнозе. Клиницисты должны предполагать вероятность малигнизации у больных РРП. Тщательное наблюдение за больными, включая ВПЧ-типирование, является обязательным, так как инфицирование агрессивными штаммами ВПЧ приводит к быстрой пролиферации папиллом и злокачественной трансформации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reeves W.C., Ruparelia S.S., Swanson K.I. et al. National registry for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(9):976-982.

2. Gelinas J.F., Manoukian J., Cote A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papulomatosis: a systematic review of the literature. *Jnt J Pediatr Otorinolaringol.* 2008;72(4):433-452.
3. Lee D.W., Anderson M.E., Wu S., Lee J.H. Development of an adenoviral vaccine against E6 and E7 oncoproteins to prevent growth of human papillomavirus — positive cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(12):1316-1323.
4. Lee J.H., Smith R.J. Recurrent respiratory papulomatosis. Pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13:354-359.
5. Shibuya H., Kutomi T., Kujime K. et al. An adult case of multiple squamous papillomas of the trachea associated with human papilloma virus type 6. *Inter. Med.* 2008;47:1535-1538.
6. Katsenos S., Beeker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: A rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: Apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol.* 2011;4:162-171.
7. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В. и др. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии.* 2009;4:66-71 [Soldatskiy Yu., Onufrieva E., Strigina E. et al. Recurrent respiratory papillomatosis: current state. *Vestnik otorinolaringologii.* 2009;4:66-71 (In Russ.)].
8. Molodtsova V., Ryabova M., Dvorakovskaya I. et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Respir Med Case Rep.* 2018;25:323-326.
9. Shiau E.L., Li M.F. Hsu J.H., Wu M.T. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement and malignant transformation. *Thorax.* 2014;69 (3):302-303.
10. Молодцова В.П., Акопов А.Л., Двораковская И.В. и др. Современные бронхологические методы диагностики и лечения рецидивирующего папилломатоза трахеи, бронхов и легких взрослых. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2018;24(3):42-57 [Molodtsova V.P., Akopov A.L., Dvorakovskaya I.V. et al. Modern bronchological methods for the diagnosis and treatment of recurrent papillomatosis of the trachea, bronchi and lungs of adults. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2018;24(3):42-57 (In Russ.)].
11. Dutau H., Duman J-Fr. Airway stenting revisited: 30 Years, the age of reason? *J Bronchol Interv Pulm.* 2017;24:257-259.
12. Glisinski K., Kurman J. S., Spandoffer A. et al. Photodynamic therapy for the treatment of tracheobronchial papillomatosis: a multicenter experience. *Photodiagnosis and Photodynamic therapy.* 2020:101711.
13. Goon P., Sonnex C., Jani P et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008;265(2):147-151.
14. Carifi M., Napolitano D., Morandi M., Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:731-738.
15. Harris K., Chalhoub M. Tracheal papillomatosis: what do we know so far? *Chronic Resp Dis.* 2011;8(4):233-235.
16. Onyirioha K.M., Segnaias A. A 16-years-old a rare respiratory papillomatosis complication. *Pediatric Annuals.* 2016;43/3:e78-e80.

*V.P. Molodtsova, A.A. Ilyin, N.V. Kazakov,
A.P. Litvinov, A.L. Akopov*

Recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St. Petersburg

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a rare disease with an unpredictable course. The etiology is associated with the human papillomavirus (HPV). Malignant transformation of papillomas is extremely rare.

Two clinical cases of RRP malignization are presented. In the first case, 22-year-old woman with a long history of RRP and the lower respiratory tract lesions, squamous cell lung cancer developed. Second case — development of squamous cell carcinoma from the tracheal papilloma in a 35-year-old patient. Aggressive local endobronchial treatment was carried out; however, the prognosis remains pessimistic due to the absence of etiopathogenetic therapy for RRP. Careful monitoring including HPV typing is mandatory, since infection with aggressive HPV strains leads to rapid proliferation of papillomas and malignant transformation.

Key words: recurrent respiratory papillomatosis; human papillomavirus; malignancy; endobronchial treatment