

OPIS PRZYPADKU

Czerniak złośliwy cewki moczowej u kobiety — przykład trudności diagnostycznych i terapeutycznych

Janusz Skowronek, Andrzej Roszak, Adam Śliwiński*

z Oddziału Radioterapii Ginekologicznej

Ordynator: dr med. A. Roszak

* z Pracowni Patologii Nowotworów

Kierownik: dr med. D. Bręborowicz

Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

Dyrektor: dr n. przyr. J. Malicki

Opisano przypadek 55-letniej kobiety leczonej w Wielkopolskim Centrum Onkologii — pierwotnie z powodu carcinoma urotheliale infiltrans urethrae po zabiegu nieradykalnego wycięcia guza. W przebiegu choroby, po wycięciu guzów przerzutowych zmieniono rozpoznanie na melanoma malignum urethrae. Chora leczona jest DTIC i Nolvadexem od 3 lat. Obecnie w całkowitej remisji. Omówiono ponadto dotychczasowe wyniki leczenia czerniaka złośliwego żeńskiej cewki moczowej. Wyniki te są złe ze względu na tendencję czerniaka do naciekania okolicznych tkanek i do rozsiewu we wczesnym stopniu zaawansowania.

Malignant melanoma of female urethra — difficulties in diagnosis and therapy

Abstract

A case of 55 years old woman with urethra cancer treated in Wielkopolski Center of Oncology is described. In course of disease after resection of metastases diagnosis was changed in melanoma malignum. The patient is cured with DTIC and Nolvadex since 3 years. Now in complete remission. Published results of treatment for localised melanoma of the female urethra are discussed. This results are poor because of tends to metastasize et an early stage of urethral melanoma to adjacent area and regional lymph nodes.

Wstęp

Nowotwory złośliwe żeńskiej cewki moczowej stanowią mniej niż 1% nowotworów układu moczowego u kobiet oraz mniej niż 0,02% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet [1]. Czerniak złośliwy w tej lokalizacji występuje bardzo rzadko [2-4]. Stanowi mniej niż 0,2% lokalizacji wszystkich czerniaków. Od roku 1896 do 1993 opisano 47 przypadków pierwotnego czerniaka złośliwego cewki moczowej, w tym 6 o przeżyciu chorych powyżej 5-iu lat [3-8]. Wiek chorych sięgał od 32 do 80 lat, średnio 64 lata [4].

Większość czerniaków żeńskiej cewki moczowej rozwija się w dystalnej części cewki lub w ujściu [4, 9]. Najczęstsze objawy kliniczne, z którymi zgłasza się chora to: zaburzenia oddawania moczu (utrudnienia w oddawaniu moczu, dysuria, zaburzenia częstości, ból przy oddawaniu moczu), krwawienie z cewki lub plamienie, krwimocz i obecność guza [4, 10]. Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na badaniu klinicznym. Guz uwidacznia się najczęściej w ujściu cewki w postaci brodawkowatego ciemnego guza często z owrzodzeniem. W badaniu ginekologicznym wyczuwa się często przez górną ścianę pochwy w rzucie cewki zgrubienie różnej wielkości i spoistości. We wczesnym zaawansowaniu nacieki trudno odróżnić od przewlekłego lub ostrego stanu zapalnego, w znacznym zaawansowaniu przy przejściu na ścianę pochwy lub srom trzeba określić punkt wyjścia przy pomocy badania histopatologicznego.

Rokowanie w tej lokalizacji jest złe ze względu na skłonność czerniaka we wczesnym stadium zaawansowania do przerzutowania zarówno do węzłów chłonnych jak i do rozsiewu drogą krwionośną oraz skłonność do naciekania okolicznych tkanek [2, 3].

W pracy przedstawiono przypadek kliniczny chorej leczonej z powodu czerniaka złośliwego cewki moczowej oraz omówiono proponowane metody leczenia w tej lokalizacji.

Opis przypadku

55-letnia kobieta przyjęta została 07.09.1993 r. na Oddział Radioterapii Ginekologicznej Wielkopolskiego Centrum Onkologii z rozpoznaniem *Carcinoma urethrae post operationem non radicale* (rozpoznanie histopatologiczne: *ca urotheliale infiltrans G3*). Z informacji podanej przez chorą wynikało, że od kilku lat leczyła się z powodu częstych stanów zapalnych dolnych odcinków dróg moczowych. Zgłosiła się na Oddział Chirurgiczny Szpitala Rejonowego gdzie stwierdzono zmianę wychodzącą z cewki moczowej i wypełniającą przedsionek pochwy. 19.08.1993 r. wykonano zabieg usunięcia guza bez wystarczającego marginesu zdrowych tkanek. Przy przyjęciu chorej do Wielkopolskiego Centrum Onkologii w badaniu ginekologicznym stwierdzono nierówność oraz uwypuklenie dolnej i prawej ściany cewki moczowej średnicy około 1x1,5 cm, częściowo przechodzące na przedsionek. Węzły chłonne dostępne badaniu były niepowiększone, w pozostałym badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłeń od normy. W badaniach laboratoryjnych i radiologicznych nie stwierdzono odchyłeń od normy.

Po analizie przypadku zaplanowano i przeprowadzono radioterapię łącząc brachyterapię z teleterapią. Brachyterapią objęto obszar zajęty pierwotnie nowotworem (wg opisu zabiegu) łącznie z marginesem, tzn. przednią ścianą pochwy, cewką moczową oraz przedsionkiem pochwy w jej części przedniej. Korzystano z aparatu Selectron LDR/MDR stosując Cez-137 – podano 8 frakcji po 530,7 cGy/T, dawkę mierzono na głębokości 0.5 cm od powierzchni aplikatora. Chora otrzymała łącznie 4245,6 cGy/T. Teleterapia polegała na napromienianiu fotonami 9 MV z dwóch pól przeciwległych o wymiarach 18 na 15 cm obszaru miednicy mniejszej z objęciem węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych. Z uwagi na wynik kontrolnego KT jamy brzusznej

(22.11.1993 r.), w którym wykryto powiększone węzły chłonne okołoaortalne (nie przekraczające 2 cm), napromieniono polami przeciwnymi o wymiarach 10 na 19 cm węzły chłonne okołoaortalne do wysokości przepony. Chora otrzymała 2250 cGy/T na okolicę okołoaortalną (15 dawek frakcyjnych po 150 cGy/T) i 3000 cGy/T na obszar miednicy mniejszej (15 dawek frakcyjnych po 200 cGy/T) – planowanej dawki końcowej (3500 cGy/T i 4000 cGy/T) nie podano ze względu na złą tolerancję napromieniania. W kontrolnym KT po zakończeniu radioterapii (14.01.1994 r.) nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych.

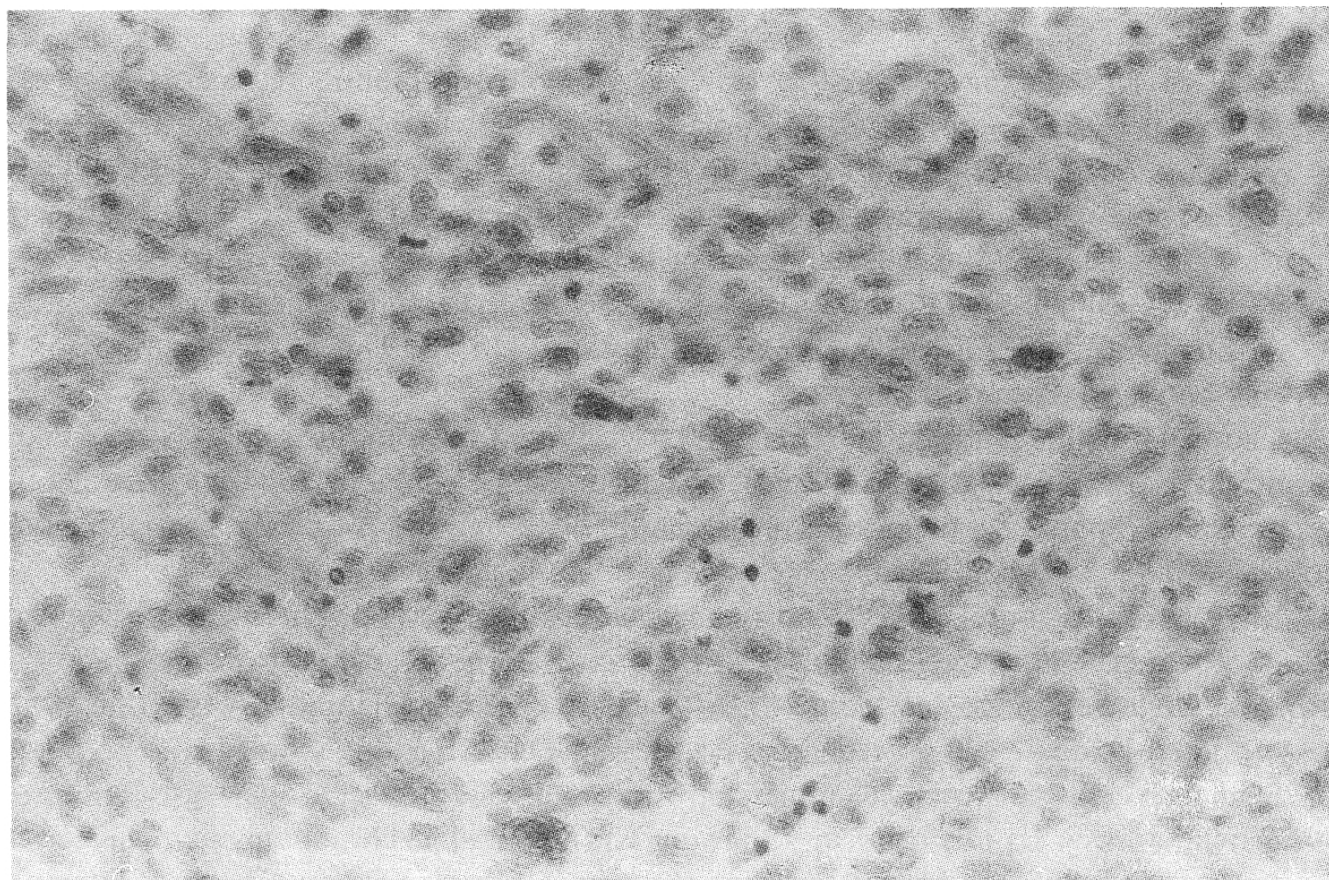
Chorą ponownie przyjęto na oddział 30.08.1994 r. z powodu guza tkanek miękkich podbrzusza prawego o wielkości 3 x 5 cm. Chirurgicznie usunięto guz i po konsultacji wszystkich preparatów zmieniono rozpoznanie histologiczne na *melanoma malignum* (obecny antygen HMB-45 i białko S-100) [ryc. 1, 2].

13.10.1994 r. u chorej wykryto powiększone obustronnie węzły chłonne pachwinowe (w wykonanej biopsji cienkoigłowej stwierdzono komórki przerzutowe czerniaka). Rozpoczęto leczenie cytostatykiem – DTIC w dawce 1200,0 dziennie co 4 tygodnie oraz włączono Nolvadex 2 x 20 mg dziennie. Po VII serii DTIC u chorej stwierdzono przerzut czerniaka na wardze sromowej mniejszej oraz ponownie powiększone węzły chłonne w pachwinie lewej. Usunięto chirurgicznie guz wraz z układem chłonnym pachwiny lewej i kontynuowano chemioterapię oraz hormonoterapię. Obecnie chora jest po XX kursach chemioterapii – otrzymała łącznie 24000 mg DTIC oraz nadal pobiera Nolvadex. Pozostaje obecnie 3 lata pod kontrolą onkologiczną. Nie stwierdza się cech wznowy oraz obecności przerzutów odległych.

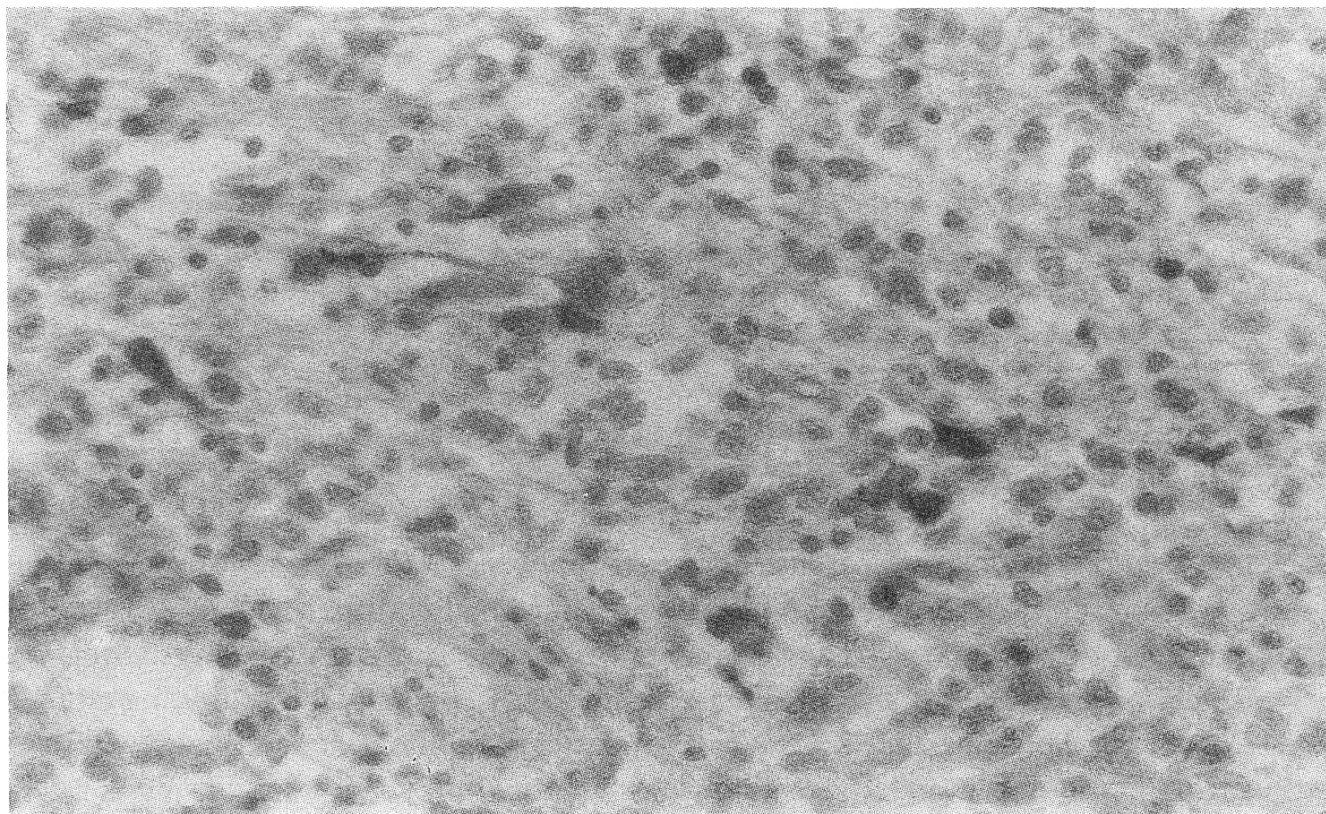
Omówienie

Czerniak złośliwy występuje w cewce moczowej bardzo rzadko. Rozpoznanie kliniczne i histopatologiczne bywa bardzo trudne, w razie wątpliwości konieczne jest zastosowanie technik immunohistochemicznych na obecność markerów czerniaka – najczęściej oznacza się w materiale tkankowym antygen HMB-45 i białko S-100.

Ze względu na tendencję czerniaka do wczesnego naciekania podścieliska oraz przerzutowania we wczesnym stadium zaawansowania do okolicznych węzłów chłonnych a także, rzadziej, drogą krwionośną do narządów odległych rokowanie najczęściej jest złe [2-4]. Czerniak złośliwy w tej lokalizacji stwarza dwa podstawowe problemy lecznicze: zakres zabiegu chirurgicznego oraz prewencję rozsiewu choroby. Zakres i rodzaj zabiegu chirurgicznego jest częściej uzależniany od lokalizacji zmiany w cewce niż od stopnia zaawansowania. Na rodzaj zabiegu wpływa też wiek i stan ogólny chorej. Wg niektórych autorów [11-13] lepiej rokują zmiany umiejscowione w ujściu lub dystalnej części cewki niż w pozostałej części cewki. Proponują oni subtotalne wycięcie cewki wraz z obustronną limfangiektomią pachwinową zwłaszcza w przypadku lokalizacji w ujściu [12]. W części subtotalnych zabiegów okazało się jednak, że nacieki nowotworowe dochodził do przedniego końca cewki lub przechodził na ścianę pęcherza moczowego [9].



Ryc. 1. Fragment guza przerzutowego w tkankach miękkich podbrzusza prawego, dodatnia reakcja na antygen HMB-45, powiększenie 400x.



Ryc. 2. Fragment guza przerzutowego w tkankach miękkich podbrzusza prawego, dodatnia reakcja na białko S-100, powiększenie 400x.

Z tego powodu niektórzy autorzy w uzasadnionych przypadkach zalecają szeroki zabieg wycięcia cewki moczowej z częścią pęcherza moczowego aż do przedniego wytrzewienia miednicy [11, 13]. Obecnie część autorów zaleca niezależnie od lokalizacji zmiany całkowite usunięcie cewki moczowej wraz z obustronnymi węzłami chłonnymi pachwinowymi [3, 7].

Katz i Grabstald [4] przedstawili przypadek 10-letniego przeżycia 61-letniej chorej, u której przed radykalnym zabiegiem przedniego wytrzewienia miednicy wraz z wykonaniem ureterosigmoidostomii napromieniono fotonami całą miednicę mniejszą do dawki 4400 cGy/T.

Większość chorych z pierwotnym czerniakiem złośliwym cewki moczowej umiera z powodu przerzutów odległych. Część autorów uważa, że w leczeniu czerniaka w stadium rozsiewu stosowanie radioterapii oraz chemioterapii jest mało skuteczne [3, 8, 12]. Jednakże w niektórych przypadkach zastosowania radioterapii przerzutów czerniaka do węzłów chłonnych udaje się uzyskać długotrwałe remisje. Zaleca się wtedy stosować wysokie dawki frakcyjne (najczęściej 2 x 600 cGy w tygodniu) do dawki 3600 cGy [14-16]. Z cytostatyków za najbardziej aktywny w leczeniu czerniaka uważa się DTIC [17]. Stosując ten lek uzyskuje się odsetek remisji całkowitych w granicach 20%, jednak średni czas remisji nie przekracza roku. W leczeniu systemowym stosuje się w niektórych ośrodkach interferon-alfa w monoterapii lub łącznie z cytostatykami (DTIC, cyklofosfamid, winkrystyna). Skuteczność samego Interferonu-alfa sięga od 3 do 23% (średnio 15%). Kim Jang Ch i wsp. (1993) zalecają rozpoczęcie leczenia uzupełniającego (interferon-alfa i chemioterapia) bezpośrednio po zabiegu nawet bez wykładników rozsiewu choroby [3]. Jako leczenie uzupełniające stosowany jest tamoxifen, jednak skuteczność tego leku budzi wątpliwości [17].

Dotychczasowe metody leczenia pozwoliły jedynie w 6 opisanych przypadkach uzyskać 5-letnie przeżycia ogółem [3-8].

Opisany przez nas przypadek chorej z czerniakiem cewki moczowej dowodzi znaczenia wnikliwej diagnostyki nowotworów tej okolicy, w tym dokładnego rozpoznania histopatologicznego usuniętego guza. U chorej rozpoznano pierwotnie raka co skłoniło chirurga do miejscowego wycięcia guza bez rewizji regionalnych pachwinowych węzłów chłonnych. Następnie chora była poddana radioterapii dawką frakcyjną nie stosowaną w leczeniu czerniaka. Po zmianie rozpoznania histopatologicznego kontynuowane jest podawanie cytostatyku (DTIC) oraz tamoxifenu ze względu na złe rokowanie w tej lokalizacji czerniaka oraz utrzymujący się okres remisji. Chora znajduje się pod ścisłą kontrolą onkologiczną.

Piśmiennictwo

1. Javadpour N (red.). *Principles and Management of Urologic Cancer*. Baltimore/London: Williams and Wilkins. 1983, 598-620.
2. Iversen K, Robins RE. Mucosal malignant melanomas. *Am J Surg* 1980; 139: 660-664.
3. Jang Kim Ch, Pak K, Hamaguchi A i wsp. Primary Malignant Melanoma of the Female Urethra. *Cancer* 1993; 71: 448-451.

4. Katz JI, Grabstald H. Primary malignant melanoma of the female urethra. *J Urol* 1976; 116: 454-457.
5. Block NL, Hotchkiss RS. Malignant melanoma of the female urethra, report of a case with 5-year survival and review of the literature. *J Urol* 1971; 105: 251-255.
6. Glenn JF. Malignancy of the female urethra: a report of eight cases. *North Car Med J* 1953; 14: 201-204.
7. Gupta TD, Grabstald H. Melanoma of the genitourinary tract. *J Urol* 1965; 93: 607-614.
8. Mayer R, Fowler JE, Clayton M. Localised urethral cancer in women. *Cancer* 1987; 60: 1548-1551.
9. Ostergard DR, Townsend DE. Malignant melanoma of the female urethra treated by cryosurgery with radical vulvectomy and anterior exenteration. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 75-78.
10. Arai K, Joko M, Kagebayashi Y i wsp. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1993; Feb 23: 74-77.
11. Nissenkorn I, Servadio C, Avidor I i wsp. Malignant melanomas of female urethra. *Urology* 1987; 29: 562-565.
12. Stein BS, Kendall AR. Malignant melanoma of the genitourinary tract. *J Urol* 1984; 132: 859-868.
13. Yoshida K, Tsuboi N, Akimoto M. Primary malignant melanoma of female urethra: report of a case and review of the literature. *Acta Urol Jpn* 1986; 32: 105-111.
14. Creagan ET, Cupps RE, Ivins IL i wsp. Adjuvant Radiation Therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1978; 42: 2206-2210.
15. Meder J, Fijuth J, Dańczak-Ginalska Z. Ocena wyników napromieniania chorych na czerniaka złośliwego wysokimi dawkami frakcyjnymi. *Nowotwory* 1985; 35: 42-46.
16. Skowronek J, Cerkaska-Głuszak B, Matecka-Nowak M. Wyniki paliatywnej radioterapii czerniaka złośliwego. *Nowiny Lekarskie* (w druku).
17. Madej G. (red.). *Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci*. Warszawa: PZWL, 1994; 212-215.

Otrzymano 9 września 1996 r.

Przyjęto do druku 4 listopada 1996 r.

Adres do korespondencji: dr n. med. Janusz Skowronek
Zakład Radioterapii z Oddziałem
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań