

RAK SROMU U CHORYCH LECZONYCH W PRZESZŁOŚCI NA RAKA SZYJKI MACICY

JANUSZ SKOWRONEK¹, ANDRZEJ ROSZAK²

Rozwój drugiego nowotworu jest coraz częściej przedmiotem badań ze względu na wzrastającą liczbę chorych wyleczonych z pierwotnego nowotworu. 10 chorych z grupy 180 chorych leczonych w latach 1965 - 1993 z powodu raka sromu było w przeszłości leczonych z powodu raka szyjki macicy. 5 lat od wykrycia raka przeżyło 6/10 chorych (60,0%), w tym 5-iu bezobjawowo (50,0%). Omówiono dane kliniczne oraz wyniki leczenia chorych na raka sromu, u których w przeszłości stosowano radioterapię z powodu nieoperacyjnego raka szyjki macicy. Analizie poddano zagadnienie wpływu poprzednio stosowanego leczenia na rozwój i zaawansowanie raka sromu.

Rozwój drugiego nowotworu u chorych leczonych w przeszłości z powodu innego nowotworu jest często celem badań. Wynika to z narastającej liczby chorych wyleczonych z choroby nowotworowej oraz coraz dłuższych okresów obserwacji tej grupy chorych. Zaobserwowano i opisano zależność pomiędzy stosowanymi metodami leczenia a ryzykiem rozwoju drugiego nowotworu w wielu umiejscowieniach. U chorych na ziarnicę złośliwą leczonych pochodnymi nitrozomocznika, winkrystyną, prokarbazyną stwierdzono wzrost zachorowań na chłoniaki limfocytarne, u chorych na raka sutka leczonych napromienianiem opisano rozwój mięsaków ściany klatki piersiowej. Inną grupę stanowią chorzy z genotypem predysponującym do rozwoju wielu nowotworów (geny BRCA 1, BRCA 2, gen p53). Również niektóre czynniki etiologiczne, np. palenie tytoniu, są odpowiedzialne za wieloogniskową karcynogenezę w różnych narządach i rozwój drugiego nowotworu.

Nowotwory kobiecych narządów płciowych są grupą chorób, do których powstania często przyczyniają się te same czynniki etiologiczne (3, 6, 14). Ponadto stosowane leczenie, przede wszystkim radioterapia, może mieć wpływ na wtórną karcynogenezę w sąsiadujących tkankach (2, 5, 12, 13, 18). Niewystarczająco znany jest zakres występowania tego zjawiska.

Do stanów przedrakowych raka sromu zalicza się dysplazję sromu w różnym stopniu nasilenia (VIN I,II,III - vulvar intraepithelial neoplasma). Choroba Bowena oraz erytroplazja Queyrata są zaliczane do raków śródnabłonkowych (VIN III). Czynniki ryzyka rozwoju raka sromu to zaawansowany wiek chorej, obniżona sprawność układu odpornościowego, długotrwała dystrofia sromu, przebyta infekcja wirusa HPV oraz przebyty rak szyjki (1, 10, 17). W etiopatogenezie raka sromu oraz raka szyjki macicy podkreśla się rolę infekcji wirusowych (HPV oraz HSV-2). DNA HPV w rakach sromu wykrywa

¹ z I Oddziału Radioterapii Ogólnej,

² z Oddziału Radioterapii Ginekologicznej, Wielkopolskiego Centrum Onkologii, w Poznaniu; dyrektor: dr hab. J. Malicki

się rzadziej w porównaniu do raków szyjki macicy (27-50% w porównaniu z 90% w raku szyjki) (11, 14, 15). Częściej infekcja HPV wykrywana jest u chorych poniżej 55 roku życia. Chore na raka sromu z obecnością HPV są młodsze (35 do 55 lat), w guzie stwierdza się często VIN oraz wieloogniskową karcynogenezę.

Podobnie do raka szyjki macicy ryzyko zachorowania na raka sromu wzrasta ze wzrostem liczby partnerów seksualnych – przy 5 i więcej partnerów ryzyko wzrasta 2 do 3-krotnie w porównaniu do braku lub jednego partnera, wzrasta również z wcześniejszym rozpoczęciem życia płciowego i niskim statusem socjoekonomicznym (5).

Przyczyną wystąpienia u tej samej chorej dwóch nowotworów może być obecność tych samych czynników ryzyka (7,14,15)

Inny niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka sromu są kłykciny, wcześniejsze nieprawidłowe wyniki wymazów Papanicolau (względne ryzyko 1,8) oraz palenie papierosów (względne ryzyko 2,0). Jednoczesne palenie papierosów oraz obecność kłykciny wpływa na 35-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka sromu (4). Uważa się, że etiopatogeneza raka sromu jest złożona i wieloczynnikowa.

Rozpoznanie raka sromu jako drugiego nowotworu może mieć wpływ na zastosowane leczenie.

CEL PRACY

Omówienie danych klinicznych oraz wyników leczenia chorych na raka sromu, u których w przeszłości stosowano radioterapię z powodu nieoperacyjnego raka szyjki macicy. Analizie poddano zagadnienie wpływu poprzednio stosowanego leczenia na rozwój i zaawansowanie raka sromu.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1965 - 1993 leczono w Wielkopolskim Centrum Onkologii 180 chorych na płaskonabłonkowego raka sromu.

10 chorych (5,6%) w przeszłości leczono napromienianiem z powodu nie operacyjnego raka szyjki macicy. Wiek chorych na raka sromu wyniósł średnio 61,2 lata i sięgał od 52 do 77 lat (tabela I).

Wiek chorych na raka szyjki macicy wyniósł średnio 51 lat i sięgał od 36 do 66 lat. Chore z rakiem szyjki macicy były pierwotnie w Ib stopniu zaawansowania wg FIGO (1 chora), w stopniu Iib (4 chore) i w stopniu IIIb (5 chorych). Zaawansowanie raka sromu przedstawiało się następująco: 1 chora w stopniu IB wg FIGO, 5 chorych w stopniu II i 4 chore w stopniu III (tabela II). W 6 przypadkach raka sromu histopatolog rozpoznał raka płaskonabłonkowego, w 2 rogowacenie białe z ogniskami raka, w 1 gruczo-

Tabela II. Dane kliniczne chorych na raka sromu

Wiek	Umiejscowienie	Rozpoznanie histopatologiczne
58	lechtaczka, górna część warg sromowych	ca spinocellurale
70	spoidło tylne, okolica przedsionka	ca spinocellurale keratodes
55	lewa warga sromowa większa	leucoplakia in ca vertens
62	przedsinek pochwy, lewa warga sromowa	ca spinocellurale
56	wargi sromowe większe, krocze	ca intra epitheliale et
74	spoidło tylne w okolicy przedsionka	adenocarcinoma cylinrocellulare
52	spoidło przednie	ca spinocellurale
77	warga sromowa większa prawa	ca planoepitheliale
71	spoidło tylne, warga sromowa większa lewa	leucoplakia in ca vertens
60	warga sromowa prawa, naciek pochwy	ca planoepitheliale

Tabela II. Wyniki leczenia chorych na raka sromu (cechy kliniczne)

Okres pomiędzy oboma okresami	Rak szyjki macicy wg FIGO	Rak sromu wg FIGO	Lokalizacja raka sromu	Przeżycie > 5 lat lub w miesiącach
22 lata	II	II	łechtaczka, górna część warg sromowych	9 msc
4 lata	II	II	spoidło tylne, okolica przedsionka	TAK
3 msc	IIIb		lewa warga sromowa większa	TAK
14 lat	III	III	przedsinek pochwy, lewa warga sromowa	TAK
6 lat	IIIb	II	wargi sromowe większe, krocze	TAK
17 lat	I	II	spoidło tylne w okolicy przedsionka	TAK
13 lat	IIIb	II	spoidło przednie	TAK
36 lat	IIb	III	warga sromowa większa prawa, spoidło tylne	6 msc
11 lat	IIb	III	warga sromowa większa lewa	10 msc
6 lat	IIIb	II	warga sromowa prawa, naciek pochwy	48 msc
				6/10 (60,0 %)

lakoraka, w 1 raka śródnabłonkowego. W większości przypadków rak zajmował więcej niż jedną okolicę anatomiczną sromu (tabela I). W leczeniu napromienianiem raka szyjki macicy stosowano brachyterapię - rad w dawkach: na pochwę 26,4 - 30,09 mcd, w jamie macicy 20,24 - 26,1 mcd w skojarzeniu z teleterapią przy użyciu promieniowania ortowoltażowego lub gamma (Co-60), w dawce łącznej 4000 do 4400 R lub cGy (radów).

W omawianej grupie chorych jako jedyną metodę leczenia raka sromu stosowano leczenie operacyjne: radykalne wycięcie sromu u 3 chorych, elektrokoagulację (proste wycięcie sromu) u 5 chorych i wycięcie sromu paliatywne (obejmujące guz z marginesem) u 2 chorych.

WYNIKI

Okres pomiędzy wystąpieniem obu nowotworów wyniósł średnio 14 lat i 4 miesiące i wahał się od 4 miesięcy do 36 lat (tabela II). W 6 przypadkach raka sromu rozpoznano po upływie ponad 10 lat od wystąpienia pierwszego nowotworu, tylko w jednym przypadku przed upływem jednego roku.

5 lat od wykrycia raka sromu przeżyło 6 chorych (60,0%), w tym 5-iu bezobjawowo (50,0%) (tabela III).

Tabela III. Wyniki leczenia w porównaniu z metodą leczenia

Leczenie raka szyjki macicy	Leczenie raka sromu	Przeżycie > 5 lat lub w miesiącach
brachyterapia + telterapia	elektrokoagulacja	9 msc
brachyterapia	elektrokoagulacja	TAK
brachyterapia + telterapia	radykalne wycięcie sromu	TAK
brachyterapia + telterapia	elektrokoagulacja	TAK
brachyterapia + telterapia	radykalne wycięcie sromu	TAK
brachyterapia + telterapia	elektrokoagulacja	TAK
brachyterapia + telterapia	paliatywne wycięcie sromu	TAK
brachyterapia + telterapia	paliatywne wycięcie sromu	6 msc
brachyterapia + telterapia	elektrokoagulacja	10 msc
brachyterapia + telterapia	radykalne wycięcie sromu	48 msc

brachyterapia: leczenie radem, dawki: pochwa 26,4 - 30,09 mcd, macica 20,24 - 26,1 mcd
telterapia: promienie RTG, promienie Co-60, dawki: na przymaciecz: 4000-4400 (R, rad)

U jednej chorej po 4 latach od zakończenia leczenia raka sromu (II stopień kliniczny) wycięto zmienione przerzutowo węzły chłonne pachwinowe obustronne, chora żyła następnie jeszcze 2 lata. Okres przeżycia nie zależał od długości okresu pomiędzy oboma nowotworami ani od stopnia zaawansowania klinicznego.

W grupie 6 chorych z okresem przeżycia dłuższym niż 5 lat w jednym przypadku skuteczną metodą leczenia okazało się paliatywne wycięcie sromu.

DYSKUSJA

Rak sromu stanowi od 1 do 5% wszystkich nowotworów narządów płciowych u kobiet. Zachorowalność na raka sromu wynosi w Polsce około 1,8 na 100 000 kobiet rocznie. Występuje znacznie rzadziej niż rak szyjki macicy, częściej u kobiet w zaawansowanym wieku. Średnia wieku zachorowania na zaawansowanego raka sromu wynosi 65 do 70 lat, na raka sromu „in situ” około 20 lat wcześniej (1,18).

Średnia zachorowania na raka sromu (61,2 lata) w przedstawianym materiale była nieco niższa niż średnia zachorowania na pierwotnego raka sromu, jednak sytuowała się w pobliżu dolnej granicy publikowanej w piśmiennictwie.

Ryzyko rozwoju drugiego nowotworu u chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy oceniono w jednym z doniesień na 6,5% w ciągu 5-8 lat obserwacji. Odsetek ten był wyższy o 40% od prognozowanego ryzyka rozwoju nowotworu w populacji kobiet stanu Michigan (9). W innym doniesieniu (18) w grupie 125 chorych leczonych napromienianiem z powodu raka szyjki macicy w jednym przypadku wykryto raka sromu w ciągu od 2 do 10 lat obserwacji. W naszym materiale rak sromu pojawił się u 5,6% chorych leczonych w przeszłości na raka szyjki macicy, jednak okres obserwacji był znacznie dłuższy u niektórych chorych przekraczając 30 lat.

Rozwój raka sromu u chorych leczonych w przeszłości napromienianiem z powodu raka szyjki macicy może nastąpić w różnym okresie po zakończeniu leczenia. Inaczej, niż w przypadku wielu innych nowotworów, okres pomiędzy wystąpieniem raka sromu i raka macicy sięga często wielu lat, co może sugerować rozwój drugiego pierwotnego nowotworu (8,16). Wśród chorych leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii aż w 7/11 przypadkach rak sromu został rozpoznany po upływie co najmniej 10 lat od rozpoznania pierwszego nowotworu, w dwóch przypadkach po upływie 17 lat, w jednym po upływie 22 lat, w jednym po upływie 36 lat. Należy domniemywać brak związku pomiędzy pierwotnie zastosowanym leczeniem raka szyjki macicy a rozwojem raka sromu. Konieczne jest jednak przeprowadzenie obserwacji na większej grupie chorych.

Zaawansowanie kliniczne pierwszego nowotworu (rak szyjki macicy) nie miało istotnego wpływu zarówno na długość okresu do wystąpienia raka sromu jak i na zaawansowanie kliniczne oraz długość przeżycia chorych na raka sromu.

Podstawową metodą leczenia raka sromu pozostaje leczenie chirurgiczne. Rodzaj zabiegu chirurgicznego zależy między innymi od stopnia zaawansowania. W stopniu I u młodych pacjentek z wczesną postacią raka bez cech anaplazji zaleca się miejscowe wycięcie guza z około 3 cm marginesem. U pacjentek w starszym wieku z anaplastyczną postacią nowotworu wskazane jest całkowite wycięcie sromu z usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych powierzchwniowych. W II stopniu zaawansowania klinicznego rutynowo stosuje się radykalne, głębokie wycięcie sromu wraz z węzłami chłonnymi pachwinowymi powierzchwniowymi i głębokimi. Bardziej radykalny zabieg (w stopniu III i IV) metodą Brunshwiga - Way'a polega na usunięciu sromu wraz z obustronnym wycięciem węzłów chłonnych pachwinowych powierzchwniowych i głębokich oraz biodrowych i zasłonionych. W tej grupie stosuje się radioterapię pooperacyjną.

W grupie 10 omawianych chorych metodą leczenia raka sromu było radykalne (n=3) lub proste (n=5) wycięcie sromu bez usunięcia węzłów chłonnych pachwinowych. Powodem tego był prawdopodobnie brak klinicznych cech zajęcia tych węzłów oraz fakt rozpoznania drugiego nowotworu. Pomimo to uzyskano w 6 przypadkach przeżycie chorych ponad 5 lat.

Ze względu na retrospektywny charakter pracy nie dokonano analizy czynników etiopatogenetycznych.

WNIOSKI

1. Rak sromu u chorych leczonych w przeszłości napromienianiem z powodu raka szyjki macicy stanowił 5,6% ogółu chorych leczonych na raka sromu.
2. Leczeniem chirurgicznym uzyskano 60,0% 5-letnich przeżyć.
3. Rak sromu może pojawić się w późnym okresie po zakończeniu leczenia raka szyjki macicy; z tego powodu chorzy wymagają ścisłych kontroli onkologicznych do końca życia.

SECOND VULVAR CANCER AFTER TREATMENT FOR CERVICAL CANCER

J. Skowronek, A. Roszak

Summary

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the incidence of subsequent vulvar cancer in a group treated previously for cervical cancer.

Material and Methods: Between 1965 and 1993 180 patients with vulvar cancer were treated in Greta Poland Cancer Center. 10 of them were irradiated earlier for inoperable cervical cancer. Median age of patients with second cancer was 61,2 years old, ranging from 52 to 77 years. Period between occurrence of both tumors ranged from 4 months to 36 years (median - 14 years and 4 month).

Results: 5 - year survival rate was 60,0% (6/10), 5 of the patients survived this period without symptoms, one was treated successfully surgically. Length of time passed between first and second cancer seems to have no influence on the survival rate, other correlations not being found.

Conclusions: 1. Second vulvar cancer can develop at different times after recognizing of the first. Long-term careful clinical controlling of groups of patients treated for cervical cancer is necessary.

2. In 6 cases (60,0%) patients were treated successfully by surgery.

PIŚMIENNICTWO

1. Ansink A. Vulvar squamous cell carcinoma. *Semin-Dermatol* 1996; 51-59. – 2. Arai T, Nakamo T, Fukuhisa K et al. Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1991; 67: 398-405. – 3. Bergfeldt K, Einhorn S, Rosendahl I, Hall P. Increased risk of second primary malignancies in patients with gynecological cancer. A Swedish record-linkage study. *Acta Oncol* 1995; 34: 771-777. – 4. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K et al. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet-Gynecol.* 1990; 859-866. – 5. Champion MJ, Clarkson P, McCance DJ. Squamous neoplasia of the cervix in relation to other genital tract neoplasia. *Clin Obstet Gynaecol* 1985; 12: 265-280. – 6. Chao KH, Chang DY, Chen RJ, Lin HH et al. Vulvar neoplasia associated with other primary malignancies. *J Formos Med Assoc* 1993; 92: 772-774. – 7. Curtis RE, Hoover RN, Kleinermann RA, Harvey EA. Second cancer following cancer of the female genital system in Connecticut 1935-1982. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 113-137. – 8. Czeźnin K,

Wronkowski Z. *Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer. Gynecol Oncol* 1978; 6: 309-315. – 9. Fisher G, Harlow SD, Schottenfeld D. *Cumulative risk of second primary cancers in women with index primary cancers of uterine cervix and incidence of lower anogenital tract cancers, Michigan, 1985-1992. Gynecol-Oncol.* 1997; 213-223. – 10. Hou XH, Qian HN. *Genital carcinoma after radiotherapy for carcinoma of the cervix. Report of two cases. Clin Med J* 1991; 104: 350-352.

11. Kędzia W, Goździcka-Józefiak A, Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. *Czy obecność DNA HPV w rakach sromu może mieć wartość diagnostyczną? Gin Pol* 1998; 69: 313-316. – 12. Kleinermann RA, Curtis RE, Boice JD, et al. *Second cancers following radiotherapy for cervical cancer. J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 1027-1033. – 13. Lee JY, Perez C, Ettinger N, Fineberg BB. *The risk of second primaries subsequent to irradiation for cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 207-211. – 14. Mitchell MF, Prasad CJ, Silva EG et al. *Second genital primary squamous neoplasms in vulvar carcinoma: viral and histopathologic correlates. Obstet Gynecol* 1993; 81: 13-18. – 15. Petry KU, Kochel H, Bode U, Schedel I et al. *Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. Gynecol Oncol* 1996; 60: 30-34. – 16. Storm HH. *Second primary cancer after treatment for cervical cancer. Cancer* 1988; 61: 679-688. – 17. Werner-Wasik M, Bornstein LE, Schmid C et al. *Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(suppl 1): 288-295. – 18. Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein LE, Madoc-Jones H. *Inreased risk of second malignant neoplasms outside radiation fields in patients with cervical carcinoma. Cancer* 1995; 75: 2281-2285.

Otrzymano: 2000-10-20

Zaakceptowano do druku: 2001-08-08

ADRES AUTORÓW: Wielkopolskie Centrum Onkologii, I Oddział Radioterapii Ogólnej,
61-866 Poznań, ul. Garbary 15

HASŁA PRZEDMIOTOWE: rak sromu, rak szyjki macicy, drugi nowotwór

KEY WORDS: vulvar neoplasm, cervical cancer, second cancer