



## Mięsak popromienny trzonu macicy - opis przypadku

Małgorzata Klimek<sup>1</sup>, Zbigniew Kojs<sup>1</sup>, Krzysztof Urbański<sup>1</sup>, Andrzej Gruchała<sup>2</sup>, Grzegorz Miller<sup>3</sup>, Paweł Blecharz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, <sup>2</sup>Zakład Patologii Nowotworów Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, <sup>3</sup>Oddział Radioterapii Onkologicznej, Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny w Brzozowie, ul. ks. J. Bielawskiego 12, 36-200 Brzozów

Rep Pract Oncol Radiother **2004;9:313-15, case report**

Received January 28<sup>th</sup>, 2002; received in a revised form April 23<sup>rd</sup>, 2004; accepted December 20<sup>th</sup>, 2004

### Streszczenie

Nowotwory indukowane napromienianiem są rzadkim powikłaniem odległym radioterapii. Histologicznie są to w ogromnej większości mięsaki tkanek miękkich lub kości. Przypadki zlokalizowane w miednicy mniejszej są zwykle późno rozpoznawane i roją źle. Opisujemy przypadek popromiennego mięsaka trzonu macicy u chorej leczonej 7 lat wcześniej napromienianiem z powodu raka szyjki macicy, która pomimo przeprowadzonego chirurgicznego leczenia radykalnego zmarła wkrótce z powodu gwałtownej progresji. Przedstawiamy krótki przegląd aktualnego piśmiennictwa o częstości występowania, najczęstszych typach histologicznych, a także możliwych mechanizmach powstania wtórnych nowotworów popromiennych. Kontrola chorych po skutecznym leczeniu napromienianiem powinna być prowadzona przez wiele lat. Wiedza o możliwości rozwoju wtórnych nowotworów upowszechniona wśród lekarzy pierwszego kontaktu może pozwolić na wcześniejsze rozpoznanie i skuteczniejsze leczenie tych nowotworów.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, napromienianie, mięsak popromienny.

## Sarcoma corporis uteri after radiation therapy

### Summary

Postirradiation tumors are rare kind of late complication of radiation therapy. The most of them are histologically confirmed sarcomas of bones or soft tissues. The pelvic location of malignance are usually recognised late and has poor prognosis. We report a case of the postirradiation sarcoma developing in uterus 7 years after radiation therapy for cervical cancer. The rapid progresion was cause of death of observed patient, nevertheless radical surgery treatment. A short references review, concerning frequency, the most common histological types and possible mechanisms of secondary postirradiation malignancies has been presented. According to recurrence, dissemination and secondary malignancies risks the follow-up after radiation therapy should last for many years. Acknowledgement of the nature of postirradiation malignancies among primary care doctors may result in earlier diagnosis and better treatment efficacy.

**Key words:** cervical cancer, irradiation, postirradiation sarcoma.

### Wstęp

Postęp w leczeniu chorób nowotworowych prowadzi do zwiększenia liczby chorych wyleczonych i do prawie normalnej długości ich życia. Równocześnie wzrasta liczba wyleczonych chorych, u których rozpoznaje się wtórne nowotwory. Wiąże się to przede wszystkim z długim czasem przeżycia chorych wyleczonych z pierwszego nowotworu. Część wtórnych nowotworów uwarunkowana jest genetycznie, wśród czynników egzogennych ważną rolę odgrywa między innymi przebyte leczenie napromienianiem i/lub cytostatykami. W odniesieniu do indywidualnego chorego trudno jest oszacować ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu będącego w przyczynowym związku z zastoso-

wanym leczeniem onkologicznym. Jak wynika z rozważań Trotta [1], między 6 a 8 dekadą życia częstotliwość zachorowania na nowotwór złośliwy wzrasta rocznie od około 0.8% do 1.6% w przypadku kobiet i do około 3% w przypadku mężczyzn. Skuteczne wyleczenie nowotworu u chorego w wieku 65 lat i oczekiwanie, że z dużym prawdopodobieństwem będzie on żył mniej więcej do 80 roku życia powoduje, że ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu wzrasta u tego chorego do 25% w przypadku mężczyzn i do 15% w przypadku kobiet. Wiek jest bowiem najważniejszym czynnikiem związanym z wystąpieniem wtórnych nowotworów.

Celem pracy jest przedstawienie przypadku popromiennego nowotworu u chorej leczonej napromienianiem z po-

wodu raka szyjki macicy oraz krótki przegląd danych z piśmiennictwa.

### Opis przypadku

66 letnia chora została przyjęta w czerwcu 1988 r. do Kliniki Ginekologii Onkologicznej Instytutu Onkologii Oddział w Krakowie z rozpoznaniem raka szyjki macicy w IIA stopniu zaawansowania według klasyfikacji FIGO. Wynik badania histopatologicznego wycinka z szyjki macicy: carcinoma planoeitheliale (nr 166827 Zakład Patologii Nowotworów Instytutu Onkologii Oddział w Krakowie). Badanie radiologiczne klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej, a także podstawowe badania biochemiczne nie wykazały odchyżeń od normy. W okresie od 14.06.1988 do 12.07.1988 r. przeprowadzono teleterapię. Chora otrzymała dawkę 40 Gy w warunkach terapii megavoltowej, techniką dwóch pól przeciwstawnych. W okresie od 23.09.1988 do 25.10.1988 r. w Instytucie Onkologii Oddział w Gliwicach przebyła leczenie wewnątrzjamowe źródłami kobaltowymi o wysokiej mocy dawki. Otrzymała 20 Gy w 2 frakcjach w izodozie leczenia (1 cm od powierzchni aplikatora domacicznego) oraz 63 Gy w 7 frakcjach w odległości 1 cm od powierzchni aplikatora pochwowego. Leczenie przebiegało bez powikłań. Następnie chora pozostawała w kontroli do lipca 1992 r., w późniejszym okresie informowała listownie o dobrym stanie zdrowia. W dniu 23.09.1994 r. (6 lat po leczeniu napromienianiem) chora, w tamtym czasie w wieku lat 72, została ponownie przyjęta do Kliniki Ginekologii Onkologicznej Instytutu Onkologii Oddział w Krakowie z objawami zagrażającej niedrożności. W wywiadzie podawała bóle brzucha, zatrzymanie gazów i stolca. Badaniem ginekologicznym stwierdzono w miednicy mniejszej elastyczny opór średnicy około 10 cm odpowiadający powiększonemu trzonowi macicy. W tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono w miednicy mniejszej guz torbielowaty, z proliferacją do wnętrza torbieli. Guz wyrastał ponadpęcherzowo, był otorbiony, największy jego wymiar wynosił 11.7 cm. Nie stwierdzono naciekania struktur przyległych. Innej patologii nie ujawniono. Badanie radiologiczne klatki piersiowej nie wykazało cech rozsiewu. Chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Po otwarciu jamy brzusznej stwierdzono znacznie powiększony trzon macicy, o średnicy około 12 cm, wypełniająca całe podbrzusze, przymacicza zwłókniałe popromiennie. Ocena przydatków nie była możliwa ze względu na wielkość macicy. Stwierdzono ponadto, że otrzewna ścienna, powierzchnia jelit i powierzchnia wątroby były gładkie. Węzły chłonne biodrowe i okołoaortalne nie były powiększone. W pierwszym etapie w celu zmniejszenia objętości macicy zachowując zasady aseptyki onkologicznej przez obłożenie dodatkowymi chustami Mikulicza nacięto pionowo mięsień macicy i ewakuowano około 1/2 kg szarej, galaretowatej masy. Uzyskano dostęp do naczyń macicznych i stwierdzono, że przydatki obustronnie są drobne i atroficzne. Wyko-

nano proste wycięcie macicy z przydatkami na wysokości sklepień pochwy. Przebieg pooperacyjny był nie powikłany. W dziewiątej dobie chorą wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym. Obraz makroskopowy materiału operacyjnego stanowiła macica wraz z przydatkami. W miejscu tarczy części pochwowej widoczne było kraterowate owrzodzenie. Kanał szyjki i jama macicy wypełnione były kruchymi, miękkimi masami, częściowo naciekającymi ścianę szyjki i trzonu. Badaniem histologicznym stwierdzono guz mezenchymalny o jednokierunkowym różnicowaniu zbudowany w większości z drobnych, wydłużonych komórek. Niewielkie pola komórek wykazujących wakuolizację naśladowały fazę miotuby rozwoju mięśni. Ogniskowo nowotwór zmieniał układ na lity okrągłokomórkowy bez widocznych granic międzykomórkowych. W utkaniu widoczne były, zarówno rozproszone, jak i w skupieniach, okrągłe mioblasty z obfitą cytoplazmą i jądrem ułożonym centralnie bądź obwodowo. W tym komponentie często występowały formy wielojądrzaste, monstrualne. Utkanie o wysokiej aktywności mitotycznej (21 mitoz/10 hpf) i nasilonej apoptozie komórkowej dzieliły pola masywnej martwicy. Nabłonek endometrialny z cechami atypii dużego stopnia stwierdzono tylko ogniskowo na powierzchni guza od strony macicy. Drobne, okrągłe komórki nowotworu wykazywały ekspresję wimentyny i myf-4, większe mioblasty dodatkowo zawierały desminę i aktynę sarkomeryczną. Keratyna i wspólny antygen nabłonkowy (EMA) obecne były jedynie w nabłonku endometrium, komórki nowotworowe nie zawierały tych białek. Do oceny ultrastruktury pobrano materiał formalinowy, co w znacznym stopniu ograniczyło możliwości diagnostyczne. W cytoplazmie komórek, bez lokalizacji w szczególności w rejonie znaleziono obfity materiał włóknkowy. Mając na uwadze wszystkie wymienione cechy morfologiczne i wyniki reakcji immunohistochemicznych wykazano różnicowanie guza w kierunku mięśni prążkowanych i rozpoznano mięsaka heterologicznego trzonu macicy - rhabdomyosarcoma. Z uwagi na wiek chorej i przebyte leczenie napromienianiem odstąpiono od leczenia uzupełniającego. Dwa miesiące po zabiegu operacyjnym stan chorej uległ pogorszeniu, badaniem ginekologicznym stwierdzono nacieki wypełniający miednicę mniejszą. Dwa tygodnie później chora zmarła wśród objawów progresji nowotworu. Przeżyła 2.5 miesiąca po zabiegu operacyjnym.

### Dyskusja

Kryteria, które określają popromienny charakter wtórnego nowotworu to: rozwój nowotworu w terenie uprzednio napromienianym, odmienna histologia niż w przypadku nowotworu pierwotnego oraz czas jaki upłynął od napromieniania, minimum 5 lat [2]. Opisany przez nas przypadek odpowiada tym kryteriom. W latach 80 i 90-tych opublikowano wyniki dwóch dużych badań epidemiologicznych dotyczących wtórnych nowotworów u chorych po leczeniu raka szyjki macicy [3,4]. Boice [3] w populacji prawie 50000

kobiet leczonych napromienianiem odnotował wzrost występowania nowotworów odbytnicy, pęcherza moczowego, a także białaczek. Kleinerman [4] w grupie 3750 kobiet obserwowanych co najmniej 30 lat po radioterapii raka szyjki macicy stwierdził dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów w terenie napromienianym, głównie raka odbytnicy, pęcherza moczowego, a także pochwy, sromu, jajnika, kości i białaczek. Z kolei Lagrange [5], Robinson [6], Mark [7], a także inni autorzy [8,9] zwracają uwagę na ryzyko mięsaków popromiennych kości i tkanek miękkich miednicy mniejszej, które mogą się ujawniać nawet 60 lat po radioterapii i na które zapadalność waha się od 0.5 do 1.6%. Autorzy ci stwierdzili, że najczęstszymi postaciami histologicznymi mięsaków popromiennych są: osteosarcoma, fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, angiosarcoma. W dostępnym piśmiennictwie nie spotkaliśmy typu opisanego przez nas tj. rhabdomyosarcoma. Macara [10] i Lee [11] nie stwierdzili częstszego występowania nowotworów popromiennych u chorych poddanych radioterapii z powodu raka szyjki macicy. Większość cytowanych doniesień potwierdza związek przyczynowy między przebytą radioterapią a zwiększoną zapadalnością na wtórne nowotwory. Ważną rolę ma odgrywać promocyjny efekt atrofii (zaniku) i przewlekłego zapalenia, które są charakterystycznym morfologicznym wykładnikiem popromiennego uszkodzenia tkanek zdrowych [1]. Według modelu dwóch mutacji [12] istotne znaczenie mają mutacje zachodzące w komórkach stem. Wśród innych czynników predysponujących do wtórnych nowotworów zwraca się uwagę przede wszystkim na czynniki genetyczne i styl życia. Ryzyko wystąpienia popromiennego nowotworu jest niewielkie, w porównaniu z korzyściami wynikającymi z radykalnego lub uzupełniającego leczenia napromienianiem, również skojarzonego z cytostatykami, co zgodnie podkreślają autorzy cytowanych przez nas prac. Niemniej jednak konieczne jest poszukiwanie optymalnego leczenia, które zapewni wysoką wyleczalność i możliwie niskie ryzyko indukcji wtórnych nowotworów jak w przypadku radioterapii konformalnej, która w porównaniu z radioterapią konwencjonalną umożliwia zmniejszenie objętości sąsiadujących z nowotworem tkanek zdrowych, otrzymujących wysokie dawki promieniowania. Natomiast IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) może powodować wzrost ryzyka wtórnych nowotworów między innymi z uwagi na wzrost objętości tkanek zdrowych otrzymujących niskie dawki promieniowania. [13]. Trott [1] uważa, że wysoka dawka promieniowania w odbytnicy podana w czasie radykalnej radioterapii raka szyjki macicy (i tym samym masywna sterylizacja komórek narządu zdrowego) powinna wiązać się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka powstania nowotworu w tym narządzie. Nowotwory popromienne w terenie miednicy mniejszej są późno rozpoznawane i mają złe rokowanie. Dotyczy to przede wszystkim mięsaków. Dążenie do wczesnego rozpoznania i leczenie operacyjne to podstawowe zasady postępowania. Powtórna radioterapia,

chemioterapia mają bardzo ograniczone zastosowanie. Pięcioletnie przeżycia chorych po powtórny leczeniu wahają się od 8.7% do 22%. Kontrola chorych po skutecznym leczeniu napromienianiem powinna być prowadzona przez wiele lat. Wiedza o możliwości rozwoju wtórnych nowotworów upowszechniona wśród lekarzy pierwszego kontaktu może pozwolić na wcześniejsze rozpoznanie i skuteczniejsze leczenie tych nowotworów.

#### Piśmiennictwo

1. Trott KR, Gershkevitch E. Second cancers and leukaemia after curative radiotherapy of cancer. *Progress in Radio-Oncology VII*. Editors Kogelnik HD, Lukas P, Sedlmayer F. *Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Meeting on Progress in Radiooncology ICRO/OGRO 7 Salzburg, Austria, May 15-19, 2002:733-42*.
2. Cahan WG, Woodward HW, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: Report of eleven cases. *Cancer* 1948;1:3-29.
3. Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H et al.. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat. Res.* 1988;116:3-55.
4. Kleinerman RA, Boice JD, Storm HH, Sparen P, Amdersen A, Pukkala E, et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995; 76:442-52.
5. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau M C, Marchal C, Resbeut M, Richaud P et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. *Radiation Therapist and Pathologist Groups the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiology* 2000;1:197-205.
6. Robinson E, Neugut AL, Wylie P. Clinical aspects of post-irradiation sarcomas. *J Nat Cancer Inst* 1988;80:233-40.
7. Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Heaps J, Parker RG. Post-irradiation sarcoma of the gynecologic tract. A report of 13 cases and a discussion of the risk of radiation-induced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1996;19:59-64.
8. Inoue YZ, Frassica FJ, Sim FH, Unni KK, Petersen IA, McLeod R. Clinicopathologic features and treatment of postirradiation sarcoma of bone and soft tissue. *J Surg Oncol* 2000;75:42-50.
9. Ohno T, Sakurai H, Saito Y, Takahashi M, Fukusato T, Mitsuhashi N et al. Secondary malignant fibrous histiocytoma following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix: report of two cases. *Radiat Med* 1997;15:229-33.
10. Macara LM, Lamont D, Symonds RP. Second malignancies in cervical cancer patients in the west of Scotland. *Scott Med J* 1998;43:16-28.
11. Lee JY, Perez CA, Ettinger N, Fineberg BB. The risk of second primaries subsequent to irradiation for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:207-11.
12. Holt PD. Consideration of tissue response in the application of the two- mutation model to radiation carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* 1997;71:203-13.
13. Hall EJ, Wu ChS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2003; 56:83-8.

