

Porównanie flory bakteriologicznej sromu kobiet operowanych z powodu raka sromu oraz pacjentek operowanych z powodu łagodnych schorzeń ginekologicznych

The comparison of bacteriological flora between women with vulvar cancer and women with benign gynaecological diseases

Anita Olejek¹, Anna Nowowiejska-Wiewióra², Iwona Kozak-Darmas¹, Sylwia Kellas-Ślęczka¹, Łucja Dyla³, Andrzej Wiczkowski³, Wojciech Król²

¹Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny; kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. med. Anita Olejek, prof. SUM

²Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny; kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. med. Wojciech Król

³Laboratorium Bakteriologiczne, Szpital Specjalistyczny nr 2 w Bytomiu; kierownik Laboratorium: prof. dr hab. med. Andrzej Wiczkowski

Przegląd Menopauzalny 2008; 4: 190–193

Streszczenie

W etiologii różnych nowotworów zwraca się uwagę na związek pomiędzy rozwojem raka a współwystępowaniem przewlekłej infekcji bakteryjnej bądź wirusowej. Związek pomiędzy przewlekłym stanem zapalnym a procesem nowotworzenia jest dobrze zbadany i udowodniony m.in. w raku szyjki macicy, wątroby lub żołądka. Rak sromu występuje stosunkowo rzadko u młodych kobiet, natomiast najczęściej rozpoznaje się go u pacjentek w okresie pomenopauzalnym. U młodych kobiet jego obecność wiąże się z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego, którego kancerogenne działanie w przypadku wielu nowotworów zostało potwierdzone. Wśród czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka sromu u starszych kobiet wymienia się przewlekłe, zaniedbane bakteryjne i wirusowe infekcje okolicy urogenitalnej.

Celem pracy było porównanie flory bakteryjnej sromu kobiet operowanych z powodu raka sromu oraz pacjentek operowanych z powodu łagodnych schorzeń ginekologicznych.

Słowa kluczowe: rak sromu, przewlekły stan zapalny

Summary

Inflammation and infection have been linked to the pathogenesis of some cancers. For example, in cervical, liver and stomach cancer the relationships between chronic infections and carcinogenesis have been described.

Vulvar cancer is rare in young women, and then it involves human papilloma virus. This kind of cancer occurs mostly in older women and there is a relationship between vulvar cancer and chronic bacterial infections.

The aim of the study was to analyse the vaginal bacterial flora in women with vulvar cancer and in women with benign gynaecological diseases.

Key words: vulvar cancer, chronic inflammation

Wstęp

Rak sromu stanowi ok. 3–5% nowotworów narządów płciowych u kobiet [1–3]. Zajmuje 4. miejsce po nowotworach szyjki macicy, jajnika oraz trzonu macicy [4]. Najczęściej stwierdza się raka płaskonabłonkowego stanowiącego ok. 90% wszystkich nowotworów sromu [5, 6].

Transformacja nowotworowa komórek jest procesem złożonym i wieloetapowym. Uważa się, że powstanie nowotworu złośliwego jest wynikiem predyspozycji organizmu oraz narażenia na działanie kancerogenów. Blisko 2/3 wszystkich nowotworów złośliwych występuje po 60. roku życia [7]. Z jednej strony wynika to z sumowania się efektów działania wszystkich kancerogenów oraz obniżania się odpor-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. **Anita Olejek**, prof. SUM, Katedra i Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Batorego 15, 41-902 Bytom

ności immunologicznej, z drugiej przyczyną jest niedobór hormonów w okresie pomenopauzalnym [8, 9]. Nowotworzeniu sromu sprzyjają również infekcje [10]. Wśród drobnoustrojów mogących mieć wpływ na rozwój raka sromu najczęściej wymienia się wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) i wirusa opryszczki typu 2 (HSV-2) [11]. Powodzenie leczenia raka sromu w dużym stopniu jest uzależnione od stopnia zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania choroby. Często rozpoznanie ustalane jest zbyt późno. Wynika to z faktu, że większość kobiet zgłasza się do lekarza ze znacznie zaawansowanym procesem nowotworowym. Metodą z wyboru stosowaną w leczeniu raka sromu jest leczenie chirurgiczne. Wiąże się ono ze stosunkowo dużą liczbą powikłań pooperacyjnych, z których najczęściej obserwuje się nieprawidłowe, opóźnione gojenie rany pooperacyjnej [12]. Przerwanie ciągłości skóry powoduje, że bytujące na niej drobnoustroje wnikają w głąb tkanek i mogą inicjować proces zapalny. Dodatkowo u chorych na raka sromu często rozwijający się guz nowotworowy ulega martwicy i zakażeniu patogenną florą bakteryjną, będącą przyczyną nieprawidłowego gojenia w okresie pooperacyjnym. Uważa się, że u kobiet z rakiem sromu infekcja rany występuje u co najmniej 60%, z czego ok. 20% przypadków to zakażenia o ciężkim przebiegu [13].

Cel pracy

Celem pracy było porównanie flory bakteryjnej sromu kobiet operowanych z powodu raka sromu oraz pacjentek operowanych z powodu łagodnych schorzeń ginekologicznych.

Materiał i metody

Badaniami objęto 40 kobiet operowanych z powodu raka sromu, u których guz był ograniczony do sromu i/lub krocza, bez makroskopowych cech martwicy i rozpadu. Grupę kontrolną stanowiło 35 pacjentek operowanych z powodu schorzeń nienowotworowych – mięśniaków macicy bądź wypadania narządu rodowego. Badania przeprowadzono wśród chorych leczonych na Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej SUM w Katowicach od sierpnia 2001 r. do maja 2007 r.

U pacjentek z obu grup pobrano wymaz bakteriologiczny ze sklepienia tylnego pochwy oraz z bocznych ścian 1/2 górnej części pochwy. Wymaz pobierano rano, przed pierwszą mikcją lub 3 godz. po oddaniu moczu. Pacjentki przed pobraniem wymazu nie stosowały zabiegów higienicznych, dopochwowych środków odkażających czy leczniczych. W przypadku chorych na raka zwracano szczególną uwagę na pobranie wymazu z pominięciem najbliższej okolicy guza. Wszystkie kobiety z patologicznymi wynikami posiewu były w okresie przedoperacyjnym leczone zgodnie z antybiogramem. Wszystkim pacjentkom pobierano także wymaz z bocznych powierzchni

ścian pochwy do badania cytohormonalnego, aby ocenić stan hormonalny pacjentek (barwienie metodą Shorra). Do oceny użyto indeksu dojrzewania, kariopyknozy oraz eozynofilii. Pacjentki nie stosowały terapii hormonalnej.

Analizie poddano wyniki posiewów bakteriologicznych z pochwy badanych kobiet, ich wiek oraz stan hormonalny.

Wyniki

Grupę badaną stanowiło 40 kobiet w wieku 58–89 lat z rakiem płaskonabłonkowym sromu, natomiast grupę kontrolną 35 pacjentek w wieku 60–81 lat hospitalizowanych z powodu mięśniaków macicy bądź wypadania narządu rodowego. Średni wiek kobiet z rakiem płaskonabłonkowym sromu wynosił 68,8 roku, a pacjentek w grupie kontrolnej 67,2 roku. Chore w grupach badanych nie różniły się istotnie statystycznie wiekiem.

Wymazy cytohormonalne pobrane do oceny stanu hormonalnego badanych kobiet wykazały podobny stopień estrogenizacji pochwy. Indeks dojrzewania, kariopyknozy oraz eozynofilii wykazały, że wszystkie pacjentki były w okresie menopauzy.

Wśród kobiet z rakiem sromu patologiczną florą bakteryjną w wymazach z pochwy stwierdzono u 34 (85%) pacjentek. Wśród patogenów najczęściej obserwowano: *Streptococcus β haemolyticus* gr. B – 27 przypadków (67,5%), *Staphylococcus epidermidis* – 21 (52,5%), *Escherichia coli* – 19 (47,5%), *Escherichia coli haemolyticum* – 11 (27,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – 8 (20%), *Morganella morgani* – 7 (17,5%), *Gardnerella vaginalis* – 7 (17,5%), *Proteus mirabilis* – 4 (10%), *Staphylococcus aureus* – 4 (10%), oraz *Proteus vulgaris* – 3 przypadki (7,5%).

W wymazach pobieranych z pochwy 23 kobiet z rakiem sromu występował więcej niż jeden patogen (57,5%).

W grupie kontrolnej najczęściej stwierdzano: *Streptococcus β haemolyticus* gr. B – 11 przypadków (31,4%), *Staphylococcus epidermidis* – 8 (22,8%), *Gardnerella vaginalis* – 8 (22,8%), *Escherichia coli* – 5 (14,3%), oraz *Morganella morgani* – 2 przypadki (5,7%). U 7 kobiet z grupy kontrolnej występował więcej niż jeden patogen w wymazach pobieranych z pochwy (20%).

Częstość występowania poszczególnych gatunków grzybów drożdżopodobnych oraz bakterii beztlenowych stwierdzonych w wymazach w grupie badanej i kontrolnej była podobna. Wśród gatunków izolowanych obserwowano *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Peptococcus species*, *Prevotella bifida* oraz *Bacteroides ovatus*.

Dyskusja

Nowotwory złośliwe są jedną z głównych przyczyn zgonów. Rak sromu zajmuje 4. miejsce wśród nowotworów żeńskich narządów płciowych, a współczynnik umieralności wynosi 0,5/100 tys. [4]. Najczęściej występuje u kobiet w okresie pomenopauzalnym [7, 14]. Podobnie

wyniki prezentowanych badań wykazały, że średnia wieku kobiet z rakiem sromu wynosi ok. 68 lat.

Jako jeden z czynników związanych z procesem nowotworzenia jest wymieniany przewlekły stan zapalny, prowadzący do uszkodzenia komórek i zaburzenia ich cyklu rozwojowego. Wielu autorów zwraca uwagę na współwystępowanie przewlekłych infekcji bakteryjnych oraz wirusowych z różnego typu nowotworami [15, 16]. Herrera i wsp. szacują, że ok. 13–20% wszystkich nowotworów jest związanych z przewlekłym stanem zapalnym wywołanym przez niektóre wirusy, bakterie i pasożyty, np. przez wirus brodawczaka ludzkiego, *Helicobacter pylori* czy przywrę krwi – *Schistosoma haematobium* [17].

U starszych kobiet rak sromu często rozwija się w przebiegu przewlekłych, zaniedbanych stanów zapalnych sromu. Zarówno srom, jak i pochwa są siedliskiem wielu różnych bakterii, wirusów i grzybów, których skład nie jest stały i zmienia się podczas całego życia. W sprzyjających warunkach, m.in. przy spadku odporności, te potencjalnie patogenne mikroorganizmy mogą stać się przyczyną poważnych komplikacji zdrowotnych. Przewlekłe procesy zapalne zaburzają trofikę sromu, a będąc przyczyną świądu, często prowadzą do mechanicznych uszkodzeń nabłonka. Wszystkie chore z nowotworami narządu rodowego znajdują się w grupie wysokiego ryzyka zakażeń pooperacyjnych. Prawidłowy skład flory bakteryjnej pochwy ma istotne znaczenie w procesie gojenia ran pooperacyjnych, gdyż postępowaniem z wyboru w leczeniu tego nowotworu jest operacja [2]. Okolica urogenitalna charakteryzuje się znacznym zanieczyszczeniem bakteryjnym, dlatego częściej niż w przypadku innych okolic obserwuje się przedłużone gojenie ran pooperacyjnych.

W badanej grupie chorych z rakiem sromu w wymazach pobranych z pochwy w okresie poprzedzającym operację patologiczną florę bakteryjną stwierdzono u 85% kobiet. Najczęściej hodowano *Streptococcus β haemolyticus* gr. B, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli haemolyticum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii* oraz *Gardnerella vaginalis*. W grupie chorych na raka sromu częściej niż u kobiet z łagodnymi schorzeniami ginekologicznymi występowały nieprawidłowe wyniki posiewów. Wymazy nie były pobierane z guza nowotworowego ani z jego najbliższego sąsiedztwa, gdyż guzy te często ulegają nadkażeniu i dochodzi w nich do rozwoju martwicy.

Przewlekłe stany zapalne wg niektórych autorów mogą *promować* nowotworzenie poprzez produkcję związków potencjalnie kancerogennych, np. wolnych rodników [18] prowadzących do powstania m.in. nitrozamin, różnych związków azotu i wolnych rodników [19], które uszkodzają kwasy nukleinowe DNA i RNA [20]. Niektórzy autorzy wskazują np. na 8-nitroguaninę jako na potencjalny biomarker ryzyka kancerogenezy w przebiegu zapalenia [20]. Zwraca się także uwagę na zmianę ekspresji niektórych genów związanych z onkogenezą a infekcją, np. *Chlamydia trachomatis*. Obserwuje się

m.in. zmniejszenie ekspresji mRNA genu supresorowego kodującego kaweolinę 1 i wzrost ekspresji mRNA onkogeny *C-myc* [21].

Dokładne zbadanie mechanizmów leżących u podłoża kancerogenezy w przebiegu przewlekłych infekcji bakteryjnych pozwoli w przyszłości udoskonalić diagnostykę i zoptymalizować leczenie wielu nowotworów [22].

Dzięki uzyskanym wynikom posiewów bakteriologicznych w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny pacjentki były leczone zgodnie z antybiogramem, a leczenie było utrzymane także w okresie pooperacyjnym.

Wnioski

U chorych na raka sromu flora bakteryjna wykazuje znaczny udział bakterii o dużym potencjale patogennym. Pacjentki z rakiem sromu wymagają dokładnej diagnostyki bakteriologicznej okolicy urogenitalnej i ewentualnego leczenia zgodnego z posiewem w celu zmniejszenia liczby powikłań pooperacyjnych, m.in. w postaci upośledzonego gojenia ran.

Piśmiennictwo

- Dhar KK, Woolas RP. Changes in the management of vulvar cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17: 529-42.
- Olejek A, Kozak-Darmas I, Ziółkowski A, Rembielak-Stawecka B. Surgical treatment of vulvar cancer in 101-year old patient – a case report. Ginek Pol 2002; 73: 908-12.
- Sasco AJ, Gendre I. Current epidemiology of vulvar cancer. Contracept Fertil Sex 1998; 26: 858-64.
- Nowotwory złośliwe w Polsce w 1999 roku. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W, Katoński W (red.). Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2002.
- Pinto AP, Signorello LB, Crum CP, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva in Brazil: prognostic importance of host and viral variables. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8: 839-40.
- Skowronek J, Roszak A. Rak inwazyjny sromu u chorych leczonych w przeszłości na raka szyjki macicy. Gin Pol 2002; 73: 698-703.
- Gottwald L, Kindah Mo Akoel, Wójcik-Krowiranda K i wsp. Nowotwory złośliwe narządów płciowych u kobiet w okresie senium. Ginek Pol 2003; 74: 714-717.
- Sherman KJ, Daling JR, McKnight B, et al. Hormonal factors in vulvar cancer. A case control study. J Reprod Med 1994; 39: 857-61.
- Weiss NS, Hill DA. Postmenopausal estrogens and progestogens and the incidence of gynecologic cancer. Maturitas 1996; 23: 235-9.
- Spaczyński M, Nowak-Markwitz E, Basta A, et al. Polish Gynecology Society Guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer. Ginek Pol 2007; 78 (suppl 1-6): 185-90.
- Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. Am Fam Physician 2002; 66: 1269-74.
- Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, et al. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. J Am Coll Surg 2003; 196: 442-50.
- Brooker DC, Savage JE, Twigg LB, et al. Infectious morbidity in gynecologic cancer. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 513-20.
- Bieńkiewicz A, Gottwald L, Kindah Mo Akoel, et al. Analiza kliniczna 105 przypadków raka sromu. Ginek Pol 2002; 76: 913-18.
- Kundu SD, Lee C, Billips BK, et al. The toll-like receptor pathway: a novel mechanism of infection-induced carcinogenesis of prostate epithelial cells. Prostate 2008; 68: 223-29.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer 2006; 118: 3030-44.
- Herrera LA, Benítez-Bribiesca L, Mohar A, Ostrosky-Wegman P. Role of infectious diseases in human carcinogenesis. Environ Mol Mutagen 2005; 45: 284-303.

18. Sawa T, Ohshima H. Nitrate DNA damage in inflammation and its possible role in carcinogenesis. *Nitric Oxide* 2006; 14: 91-100.
19. Valyshev AV, Elagina NN, Bukharin OV. Anaerobic microflora of the female reproductive tract. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2001; 4: 78-84.
20. Kawanishi S, Hiraku Y. Oxidative and nitrate DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1047-58.
21. Schlott T, Eiffert H, Bohne W, et al. Chlamydia trachomatis modulates expression of tumor suppressor gene caveolin-1 and oncogene C-myc in the transformation zone of non-neoplastic cervical tissue. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 409-19.
22. Vogelman R, Amieva MR. The role of bacterial pathogenesis in cancer. *Curr Opin Microbiol* 2007; 10: 76-81.