

Ryszard Krynicki<sup>1</sup>, Agnieszka Nalewczyńska<sup>1</sup>, Bogusław Lindner<sup>2</sup>,  
Magdalena Kowalska<sup>1</sup>, Beata Śpiewankiewicz<sup>1</sup>

Received: 07.06.2016

Accepted: 22.06.2016

Published: 29.07.2016

## Możliwości radiochemioterapii przedoperacyjnej w zaawansowanym raku sromu

### Neoadjuvant chemoradiotherapy in advanced vulvar carcinoma

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

<sup>2</sup> Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska. Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski

Adres do korespondencji: Dr n. med. Ryszard Krynicki, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: ryszard.krynicki@interia.pl

<sup>1</sup> Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Beata Śpiewankiewicz, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Teleradiotherapy, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Zbigniew Szutkowski, MD, PhD

Correspondence: Ryszard Krynicki, MD, PhD, Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, e-mail: ryszard.krynicki@interia.pl

#### Streszczenie

**Wstęp:** W zaawansowanym raku sromu przy nieresekwalnych zmianach trwałe wyleczenie jest rzadkością. W przeszłości szansą na poprawę wyleczalności były rozległe zabiegi egzenteracyjne, prowadzące do znacznego okaleczenia i upośledzenia funkcjonowania chorych. Alternatywnym sposobem leczenia zaawansowanego raka sromu stała się przedoperacyjna lub samodzielna radiochemioterapia. Chemiowrażliwość raka sromu jest dość dobrze udokumentowana. Zastosowanie synchronicznej chemioterapii nasila co prawda wczesne odczyny popromienne, ale redukcja dawek całkowitych o 15–20% w stosunku do tych, jakie należy podawać w przypadku samodzielnego napromieniania, pozwala na uzyskanie korzystnego indeksu terapeutycznego. **Celem pracy** było ustalenie miejsca radiochemioterapii w przedoperacyjnym leczeniu zaawansowanego raka sromu. **Materiał i metoda:** Od 2005 do 2013 roku w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczono napromienianiem 24 chore w wieku 48–81 lat (średnia: 64 lata) z płaskonabłonkowym rakiem sromu o zaawansowaniu FIGO III i IV. Pacjentki były napromieniane fotonami X 15 MeV i (lub) elektronami o energiach 9–15 MeV na obszar sromu oraz węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy. Dawki całkowite na srom to 54–65 Gy (w zależności od rozległości nacieku), na węzły chłonne miednicy i pachwinowe – 45–65 Gy. Chemioterapia: 5-fluorouracyl w 96-godzinny wlew w dobowej dawce 750–1000 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyna w dawce 50–75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, podawane w 1. i 5. tygodniu napromieniania. **Wyniki:** Całkowitą regresję guza uzyskano u 11 (46%) pacjentek, częściową – u 12 (50%); u 1 (4%) chorej stwierdzono progresję choroby. U 12 kobiet z częściową regresją po operacji nie stwierdzono raka, u 3 (25%) – jedynie popromienne uszkodzenia. Nawroty choroby leczono operacyjnie, a w przypadku braku zgody pacjentki albo zaawansowania uniemożliwiającego operację wdrażano leczenie systemowe. **Wnioski:** W zaawansowanym raku sromu radiochemioterapia przedoperacyjna z wysokim odsetkiem odpowiedzi powinna być metodą z wyboru. Regresja nowotworu po napromienianiu pozwala na wykonanie mniej okaleczającego zabiegu chirurgicznego. Decyzję o kwalifikacji do leczenia w zaawansowanym raku sromu powinni podejmować wspólnie ginekolodzy onkolodzy i radioterapeuci – sprzyja to wyborowi optymalnej metody.

**Słowa kluczowe:** zaawansowany rak sromu, radiochemioterapia przedoperacyjna, regresja guza, odczyny popromienne

#### Abstract

**Introduction:** In advanced vulvar carcinoma with unresectable lesions, permanent curing is rare. In the past, extensive exenteration surgeries offered a chance for improvement but led to considerable mutilation and impairment of functioning. An alternative method of treating advanced vulvar carcinoma is neoadjuvant chemoradiotherapy or sole chemoradiotherapy. At present, chemosensitivity of vulvar carcinoma is well-documented. The application of synchronous chemotherapy with total dosage reduction by 15–20% in relation to radiotherapy allows for obtaining a favorable diagnostic index. **The aim of the study** was to determine the position of chemoradiotherapy in preoperative treatment of vulvar carcinoma.

**Material and methods:** From 2005 to 2013, radiation therapy was applied in 24 patients aged 48–81 (mean age was 64) with squamous cell carcinoma of the vulva in FIGO stage III and IV. The therapies were conducted in the Department of Gynecologic Oncology of the Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw (Poland). The patients' vulvar region as well as inguinal and pelvic lymph nodes were irradiated with 15 MeV photons and/or 9–15 MeV electrons. The total doses used on vulva ranged from 54 to 65 Gy depending on the extensiveness of the infiltration. The dose used on the pelvic and inguinal lymph nodes ranged from 45 to 65 Gy. Chemotherapy: 750–1,000 mg/m<sup>2</sup> of 5-FU administered as a 96-hour infusion and 50–75 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin on day 1 administered in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> weeks of radiotherapy. **Results:** Complete regression was obtained in 11 (46%) patients, partial regression in 12 (50%) patients and in 1 (4%) case, disease progression was observed. After the surgery, no carcinoma was detected in 3 (25%) out of 12 patients with partial regression; merely post-radiation damage was found. The instances of relapse were treated surgically and when the patient had not given consent or when the progression of the disease prevented surgery, systemic treatment was applied. **Conclusions:** In advanced vulvar carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy with a high proportion of response should be a method of choice. Regression of carcinoma after irradiation allows for performing less mutilating surgeries. For optimal treatment selection, a decision concerning qualification for treatment in advanced vulvar carcinoma should be made together by a gynecologic oncologist and radiotherapist.

**Key words:** advanced vulvar carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy, tumor regression, radiation reaction

## WSTĘP

Rak sromu jest chorobą rzadko występującą; stanowi około 2,5–5% wszystkich nowotworów narządów płciowych u kobiet. W Polsce w 2010 roku odnotowano 491 nowych zachorowań i 273 (55,6%) zgonów z powodu tej choroby<sup>(1)</sup>. Polskie pacjentki z rakiem sromu zbyt późno zgłaszają się do lekarza. Dużą grupą chorych są kobiety starsze, obciążone licznymi chorobami współistniejącymi, z rejonów wiejskich, często o niskim statusie społecznym. Rak sromu wykazuje tendencję do szerzenia się przede wszystkim drogą naciekania sąsiednich struktur i przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowo-udowych. Radykalne usunięcie wszystkich zmian nowotworowych wymaga bardzo rozległych zabiegów, nierzadko okaleczających. W niskich stopniach klinicznego zaawansowania raka sromu podstawową metodą leczenia jest chirurgia. Radykalne wycięcie sromu i węzłów chłonnych pachwinowo-udowych w I i II stopniu zaawansowania choroby daje szansę na uzyskanie około 80% przeżyć 5-letnich. W przypadku stopni III i IV odsetek ten drastycznie spada, a przy stwierdzeniu nieresekwalnych zmian trwałe wyleczenia należą do rzadkości<sup>(2)</sup>. W przeszłości szansą na poprawę wyleczalności były rozległe zabiegi egzenteracyjne, prowadzące do znacznego okaleczenia i upośledzenia funkcjonowania chorych. Wobec powyższego priorytetem stało się opracowanie alternatywnych metod leczenia. Tą alternatywną metodą jest obecnie przedoperacyjna lub definitywna radiochemioterapia. Od pewnego czasu radiochemioterapia stosowana w leczeniu chorych na zaawansowanego raka sromu stanowi przedmiot intensywnych badań<sup>(3–5)</sup>. Dotychczasowe doświadczenia związane z wykorzystaniem radiochemioterapii w leczeniu nowotworów o wielu innych lokalizacjach potwierdziły wysoką skuteczność tych schematów terapeutycznych. Chemowrażliwość raka sromu jest dość dobrze udokumentowana<sup>(6)</sup>. Zastosowanie synchronicznej chemioterapii nasila co prawda wczesne odczyny popromienne, ale redukcja dawek

## INTRODUCTION

Vulvar carcinoma is a rare neoplasm. It accounts for 2.5–5% of all genital neoplasms in women. In 2010, 491 new cases were diagnosed in Poland and 273 (55.6%) deaths were reported due to vulvar carcinoma<sup>(1)</sup>. Patients suffering from this disease report to the physician too late. A large group of patients are elderly women, burdened with numerous concomitant diseases, frequently residing in the rural areas with low social status. Vulvar carcinoma spreads by expansion into adjacent structures and gives metastases to the inguinal and femoral lymph nodes. A radical resection of all neoplastic lesions requires very extensive and frequently mutilating procedures. In early stages of clinical advancement, surgery is the prime method of treatment. A radical resection of the vulva as well as inguinal and femoral lymph nodes in stages I or II offers a chance for 5-year survival in 80% of patients. In stages III and IV, this percentage drops drastically and when unresectable lesions are detected, curing the disease permanently is extremely rare<sup>(2)</sup>. In the past, extensive exenteration surgeries offered a chance for a better prognosis but led to considerable mutilation and impairment of functioning. Therefore, a search for alternative treatment methods has become a priority. This alternative method is neoadjuvant chemoradiotherapy or definitive chemoradiotherapy. For some time, chemoradiotherapy in the treatment of advanced vulvar carcinoma has been the subject of intensive research<sup>(3–5)</sup>. Current experience with the usage of chemoradiotherapy in various other localizations confirms high effectiveness of such therapy regimens. As of today, chemosensitivity of vulvar carcinoma is well-documented<sup>(6)</sup>. The application of synchronous chemotherapy intensifies early radiation reactions, but total dosage reduction by 15–20% in relation to radiotherapy used on its own allows for obtaining a favorable diagnostic index.

całkowitych o 15–20% w stosunku do tych, jakie należy podawać w przypadku samodzielnego napromieniania, pozwala na uzyskanie korzystnego indeksu terapeutycznego.

## CEL PRACY

Celem pracy było ustalenie miejsca radiochemioterapii w przedoperacyjnym leczeniu zaawansowanego raka sromu w stopniu III i IV według FIGO.

## MATERIAŁ I METODA

W latach 2005–2013 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczono napromienianiem 24 chore z mikroskopowo potwierdzonym zaawansowanym rakiem sromu. U wszystkich pacjentek potwierdzono raka płaskonabłonkowego. Chore napromieniano z pól zewnętrznych wiązkami fotonowymi o energii 15 MeV i (lub) elektronami o energiach 9–15 MeV (tzw. wiązkami mieszanymi) na obszar sromu oraz węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy metodą zmniejszających się pól. Zmniejszanie pól następowało po dawce 45–56 Gy, tak aby na ognisko pierwotne została podana dawka całkowita około 65 Gy. Dawki frakcyjne wynosiły 1,8 Gy, a przy zastosowaniu zmniejszonych pól – 2,0 Gy, w celu skrócenia całkowitego czasu leczenia. Chemioterapia podawana była według schematu: 5-fluorouracyl (5-FU) w dawkach 1000 mg/m<sup>2</sup>/d w 96-godzinnym wlewie w 1. i 5. tygodniu napromieniania oraz cisplatyna w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu w 1. i 5. tygodniu leczenia. Chemioterapia w tych dawkach została podana 11 pacjentkom; u 6 chorych z uwagi na wiek, stan ogólny i choroby współistniejące dawka 5-FU została zmniejszona do 750 mg/m<sup>2</sup>, a cisplatyny – do 50 mg/m<sup>2</sup>, z myślą o lepszej tolerancji leczenia.

Ocenę skuteczności przeprowadzano 6–8 tygodni po leczeniu. Przy trudnościach w ocenie wyników terapii pomocna była wulwoskopia z 3-procentowym kwasem octowym.

Analizowaną grupę stanowiły 24 chore w wieku 48–81 lat (średnia: 64 lata) z rakiem sromu w III i IV stopniu zaawansowania według klasyfikacji FIGO z 2009 roku. Pacjentki z lat 2005–2009 reklasyfikowano. Średni wymiar guza sromu wynosił 7 cm (przedział 4–16 cm).

Wczesne i późne odczyny popromienne skóry okolicy kroczka, pęcherza moczowego i jelit oraz powikłania hematologiczne oceniał ten sam zespół lekarzy: w trakcie leczenia raz w tygodniu, a po jego zakończeniu podczas każdego badania kontrolnego. Stosowano skalę odczynów według klasyfikacji EORTC/RTOG.

## WYNIKI

Spośród 24 napromienianych chorych całkowitą regresję guza (*complete regression*, CR) uzyskano u 11 (46%). Częściową regresję (*partial regression*, PR) odnotowano u 12 (50%) pacjentek. U 1 (4%) chorej stwierdzono

## AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to determine the relevance of chemoradiotherapy in preoperative treatment of FIGO stage III and IV vulvar carcinoma.

## MATERIAL AND METHODS

From 2005 to 2013, 24 patients with microscopically confirmed advanced vulvar carcinoma received radiation therapy in the Department of Gynecologic Oncology of the Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw (Poland). All patients were diagnosed with squamous cell carcinoma. The patients underwent external radiation therapy of the vulva as well as inguinal and pelvic lymph nodes with 15 MeV photon beams and/or 9–15 MeV electron beams (so-called mixed-beam radiotherapy) employing shrinking field technique. Field-shrinking took place after the dose of 45–56 Gy so that a total dose of 65 Gy was administered to the primary focus. Fractional doses constituted 1.8 Gy. When employing decreased fields, the fractional dose constituted 2.0 Gy in order to reduce the total duration of treatment. Chemotherapy was administered according to the following regimen: 1,000 mg/m<sup>2</sup>/daily of 5-fluorouracil (5-FU) in a 96-hour infusion in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> weeks of radiotherapy and 75 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin in the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> weeks of treatment. Such dosage was administered to 11 patients. For better tolerability of the treatment, the dosage was reduced to 750 mg/m<sup>2</sup> of 5-FU and 50 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin in 6 patients due to their age, general condition and concomitant diseases.

The efficacy assessment was conducted 6–8 weeks after the therapy. Vulvoscopy with 3% acetic acid was performed if such an assessment was difficult.

The study group comprised 24 patients aged 48–81 (the mean age was 64) in stage III and IV according to the FIGO classification from 2009. The patients diagnosed in 2005–2009 were restaged. The mean size of the vulvar tumor equaled 7 cm (range from 4–16 cm).

The early and late radiation reactions of the skin in the perineal region, urinary bladder and intestines as well as hematological complications were assessed by the same team of physicians once a week during the treatment and after the completed therapy during each follow-up visit. The EORTC/RTOG classification of reactions was employed.

## RESULTS

In the group of 24 irradiated patients, complete regression (CR) was obtained in 11 (46%) patients. Partial regression (PR) of the tumor occurred in 12 (50%) patients and in 1 (4%) case, disease progression was observed (PD) in the form of skin dissemination. The patient with disease progression underwent systemic treatment with a satisfactory palliative effect. In the case of no CR, local vulva resection and bilateral inguinal and femoral lymphadenectomy

progresję nowotworu w postaci skórno-rozbiegłego. Pacjentka z progresją choroby została poddana leczeniu systemowemu z dość dobrym efektem paliatywnym. W przypadku braku CR po 6–8 tygodniach przeprowadzono wycięcie miejscowe sromu z obustronną limfadenektomią pachwinowo-udową. U 3 (25%) spośród 12 chorych w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono komórek raka, a jedynie popromienne uszkodzenia. U 3 kobiet w trakcie obserwacji rozpoznano przerzuty do płuc, u 1 – wznowę miejscową po leczeniu operacyjnym, a u 2 – wysiew nowotworu do skóry ud i podbrzusza. Pacjentki z nawrotami nowotworu po leczeniu napromienianiem i operacji poddawane były paliatywnej chemioterapii. Jedną chorą z częściową regresją po napromienianiu wykluczono z dalszego leczenia z uwagi na udar mózgu. Z obserwacji stracono 3 pacjentki. Wczesny ostry odczyn popromienny III stopnia na sromie i skórze krocza wystąpił u wszystkich kobiet leczonych napromienianiem, z czego w 4 przypadkach wymagał tygodniowej przerwy w terapii. Odczyny wczesne ze strony pęcherza moczowego i jelit wystąpiły u 15 chorych. Odczyn z pęcherza moczowego manifestował się głównie dolegliwościami dyzurycznymi z bolesnym parciem na pęcherz moczowy i bólami podczas mikcji, które kontrolowano uroseptykami. Biegunki z parciem na odbytnicę to najczęstsze dolegliwości ze strony jelit.

Późny odczyn popromienny okolicy skóry krocza stwierdzono u 13 chorych – w postaci ścieńczącej, atroficznej skóry z rozległymi teleangiectazjami.

U żadnej z pacjentek nie odnotowano powikłań hematologicznych uniemożliwiających podanie kolejnego kursu chemioterapii.

## OMÓWIENIE

Samodzielna radiochemioterapia uznawana jest obecnie za standard w leczeniu zaawansowanego raka sromu. Zdarzają się niekiedy przypadki z potencjalnie resekcyjnym guzem, lecz nieoperacyjne ze względu na choroby współistniejące. Do leczenia samodzielną radiochemioterapią mogą być również kwalifikowane pacjentki, u których ze względu na rozległość nacieku zabiegiem leczącym byłoby przeprowadzenie egzenteracji. Gadducci i wsp. uważają, że pomimo znaczącego postępu i modyfikacji technik chirurgicznych chemioterapia oparta na 5-FU i cisplatynie z jednoczesnym zastosowaniem radioterapii pozwala na uniknięcie okaleczających zabiegów, które pogarszają jakość życia<sup>(7)</sup>. Zastosowanie radiochemioterapii zamiast rozległych operacji stało się szansą na poprawę komfortu życia chorych<sup>(8)</sup>. Dzięki postępowi w aplikacji radioterapii i doborze chemioterapeutyków doprowadzono do uzyskania wysokiego odsetka regresji nowotworu przy akceptowalnym poziomie toksyczności leczenia<sup>(9)</sup>. W prezentowanych w literaturze badaniach najczęściej stosowane schematy chemioterapii opierają się na 5-FU w dawkach 750–1000 mg/m<sup>2</sup>/d w postaci ciąglego wlewu trwającego 72 godziny. Jako drugi składnik leczenia chemicznego podawano cisplatynę w dawce 50–100 mg/m<sup>2</sup>

were performed after 6–8 weeks. In 3 (25%) out of 12 patients, the specimen examination revealed no cancerous cells; merely radiation damage was observed. During monitoring, metastases to the lungs were detected in 3 patients, local relapse occurred in one patient after surgical treatment and in 2 patients, dissemination of the carcinoma to the skin of the thighs and lower abdomen was observed. The patients with relapse after irradiation and surgery received palliative chemotherapy. One patient with partial regression after radiotherapy was not qualified for further treatment due to stroke. Three patients were lost to follow-up. The early, acute skin reaction to radiation in the vulva and perineal skin, assessed as grade III, occurred in all irradiated patients, but in 4 of them, it required a one-week interval in the therapy. The early reactions of the urinary bladder and intestines occurred in 15 cases. The reaction of the bladder was manifested mainly with dysuria with painful urinary urgency and painful voiding, which were controlled by means of uroseptics. Diarrheas with rectal urgency were the most common intestinal reactions.

The late radiation reaction in the perineal skin was observed in 13 cases in the form of thinner and atrophic skin with extensive telangiectasias.

None of the patients manifested hematological complications which would prevent the administration of another chemotherapy course.

## DISCUSSION

The treatment with the application of independent chemoradiotherapy is currently considered as a standard treatment in advanced vulvar carcinoma. Sometimes, the tumors are resectable but the procedure itself is impossible due to concomitant diseases. Chemoradiotherapy used as a sole method of treatment may also be indicated in patients in whom, due to the extensiveness of the infiltration, the only treatment method would be exenteration. Gadducci *et al.* believe that despite considerable advancement and modification of surgical techniques, 5-FU and cisplatin-based chemotherapy with synchronous radiotherapy allow for avoiding mutilating procedures which impair the quality of life<sup>(7)</sup>. Thus, the usage of chemoradiotherapy instead of extensive, mutilating surgeries became a chance for improving the patient's comfort of life<sup>(8)</sup>. Thanks to the progress in application of radiotherapy and selection of chemotherapeutic agents, a high regression percentage was achieved with an acceptable toxicity level<sup>(9)</sup>. The most common chemotherapy regimens mentioned in the literature are based on 750–1,000 mg/m<sup>2</sup>/24 hours of 5-FU administered in a continuous 72-hour infusion. The second component of the chemical treatment was 50–100 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin and 6–12.5 mg/m<sup>2</sup> of mitomycin C. In studies using bleomycin, no improvement in treatment efficacy was noted. The application of 3D technique in planning radiation therapy allows for the reduction of the total dose in

będm mitomycynę C w dawce 6–12,5 mg/m<sup>2</sup>. W badaniach z zastosowaniem bleomycyny nie wykazano poprawy skuteczności terapii. Wykorzystanie techniki 3D w planowaniu leczenia napromienianiem pozwala na zredukowanie dawki całkowitej w narządach krytycznych, takich jak pęcherz moczowy, odbytnica czy jelito cienkie. Niektórzy autorzy wskazują na konieczność indywidualizacji planu leczenia u części chorych z uwagi na wiek, stan ogólny czy stopień sprawności<sup>(10)</sup>. Hyde i wsp. twierdzą, że kluczowymi czynnikami przy indywidualizacji leczenia są stan ogólny i stopień sprawności chorych, a nie ich wiek<sup>(11)</sup>. Dlatego w naszym badaniu, w celu zachowania akceptowalnego poziomu toksyczności, u niektórych pacjentek dawka 5-FU została zmniejszona do 750 mg/m<sup>2</sup>, a cisplatyny – do 50 mg/m<sup>2</sup>, co pozwoliło uniknąć powikłań hematologicznych, a tym samym podać zaplanowane kursy chemioterapii.

Zastosowanie dawki całkowitej powyżej 64 Gy w raku sromu może zniszczyć naciek nowotworowy, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia późnych odczynów popromiennych przy braku możliwości oszczędzenia skóry nie jest zalecane, nawet gdy stosowana dawka frakcyjna wynosi 1,7 Gy czy 1,8 Gy. Perez i wsp. uzyskali kontrolę miejscową u 62% chorych przy dawkach z przedziału 50–60 Gy. Odsetek kontroli miejscowej przy dawkach całkowitych powyżej 60 Gy wynosił 80%, lecz wiązało się to ze znacznym wzrostem odsetka późnych powikłań popromiennych<sup>(12)</sup>. Cunningham i wsp., stosujący dawki napromieniania z przedziału 50–65 Gy na obszar sromu i węzłów chłonnych pachwinowych oraz chemioterapię z wykorzystaniem 5-FU w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym 24-godzinnym i cisplatyny w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w 2 cyklach, uzyskali 92% odpowiedzi na leczenie, w tym 64% odpowiedzi całkowitych<sup>(13)</sup>. Podobne wyniki wykazali Berek i wsp., stosujący ten sam schemat chemioterapii i dawki napromieniania z przedziału 44–54 Gy. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskali u 75% chorych w stopniu zaawansowania III i u 50% pacjentek z zaawansowaniem IV stopnia<sup>(14)</sup>. Koh i wsp., którzy stosowali radiochemioterapię w zaawansowanym raku sromu, w tym napromienianie w dawkach średnich 54 Gy, odnotowali odpowiedź na leczenie u ponad 50% chorych i zasugerowali, że w celu lepszej kontroli miejscowej nowotworu powinno się wybierać dawki całkowite powyżej 50 Gy<sup>(15)</sup>. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy nie odbiegają w istotny sposób od cytowanych w piśmiennictwie. Ze względu na doświadczenia innych ośrodków i dane z piśmiennictwa staraliśmy się nie przekraczać dawki całkowitej 65 Gy, by nie ryzykować późnych powikłań popromiennych.

W niektórych ośrodkach z myślą o poprawie tolerancji leczenia prowadzono radiochemioterapię z zaplanowaną przerwą między frakcjami trwającą 4–6 godzin i stosowano niższą dawkę frakcyjną. Tamura i wsp. opisali przypadek chorej z zaawansowanym miejscowo rakiem sromu (IVa), u której po chemioterapii opartej na cisplatynie i 5-FU w dawkach odpowiednio 50 mg/m<sup>2</sup> i 1000 mg/m<sup>2</sup> z jednoczasowym napromienianiem w dawce frakcyjnej 1,7 Gy dwa razy dziennie do dawki 47,6 Gy uzyskali całkowitą

critical organs, such as: urinary bladder, rectum or small intestine. Some authors indicate that personalization of the treatment plan is necessary in certain cases due to age, general condition or degree of capability in daily life<sup>(10)</sup>. Hyde *et al.* believe that it is not patient's age but general condition and capability that are important factors in personalizing the treatment<sup>(11)</sup>. Therefore, in order to maintain the acceptable toxicity level for certain patients, the doses of 5-FU and cisplatin were reduced in the present study to 750 mg/m<sup>2</sup> and 50 mg/m<sup>2</sup>, respectively, thanks to which hematological consequences were avoided and the planned courses of chemotherapy could be administered.

The total dose of above 64 Gy in vulvar carcinoma is capable of destroying the cancerous infiltration. However, due to the risk of late radiation reactions with the impossibility to protect the skin, it is not recommended even when a fractional dose equals 1.7 or 1.8 Gy. Perez *et al.*, using doses from 50–60 Gy, obtained a local control in 62% of patients. However, when the total doses of above 60 Gy were used, the proportion of local control equaled 80%. Nevertheless, this was associated with a considerably higher percentage of late radiation reactions<sup>(12)</sup>. Cunningham *et al.*, when applying radiation doses of 50–65 Gy to the vulva and inguinal lymph nodes as well as administering chemotherapy with 1,000 mg/m<sup>2</sup> of FU-5 in a continuous 24-h infusion and 50 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin in 2 cycles, obtained 92% of responses, including 64% of complete responses<sup>(13)</sup>. Berek *et al.* who used the same chemotherapy regimen and doses ranging from 44–54 Gy obtained similar results. A complete response to treatment was achieved in 75% of patients with stage III disease and in 50% of patients with stage IV disease<sup>(14)</sup>. Moreover, Koh *et al.*, having applied chemoradiotherapy in advanced vulvar carcinoma with average doses of 54 Gy, obtained a response to treatment in over 50% of patients and suggested that for better local control of the disease, total doses of over 50 Gy should be used<sup>(15)</sup>. The results presented herein do not differ from those quoted above in a significant way. Based on the experiences of other centers and data found in the literature, we tried not to exceed the total dose of 65 Gy so as to minimize the risk of late radiation complications.

In order to improve tolerability of the treatment, some centers applied chemoradiotherapy with an interval between fractions which ranged from 4–6 hours with lower fractional doses. Tamura *et al.* reported a case of a patient with locally advanced vulvar carcinoma (IVa) in whom complete regression of the tumor was observed without signs of relapse during a 24-month follow-up. This patient received chemotherapy based on 50 mg/m<sup>2</sup> and 1,000 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin and 5-FU respectively and simultaneous irradiation twice daily with a fractional dose of 1.7 Gy to 47.6 Gy<sup>(16)</sup>. Gerszten *et al.* obtained similar results conducting preoperative chemoradiotherapy in 18 patients with advanced vulvar carcinoma. They used two fractions daily

regresję guza bez cech nawrotu w ciągu 24-miesięcznej obserwacji<sup>(16)</sup>. Podobne wyniki przedstawili Gerszten i wsp., stosujący przedoperacyjną radiochemioterapię u 18 chorych na zaawansowanego raka sromu. Podawali oni dwie frakcje dziennie do dawki całkowitej 44,6 Gy. U 13 pacjentek uzyskali całkowitą regresję guza, a u 5 – częściową<sup>(17)</sup>.

Prezentowane w literaturze wyniki leczenia radiochemioterapią wskazują na to, że pozwala ona uzyskiwać dość wysokie odsetki całkowitych lub częściowych remisji guza, z kolei choćby częściowa regresja guza umożliwia przeprowadzenie mniej okaleczającego leczenia chirurgicznego. Wahlen i wsp. uważają, że radioterapia z jednoczesną chemioterapią i szerokim lokalnym wycięciem guza resztkowego może być postępowaniem alternatywnym do radykalnej wulwektomii i dawać 95% szans na miejscowe wyleczenie<sup>(18)</sup>.

Ponieważ rak sromu nie jest chorobą często występującą, nie należy oczekiwać, że kiedykolwiek powstanie duże prospektywne randomizowane badanie kliniczne mające na celu porównanie leczenia z zastosowaniem pierwotnej chirurgii i pooperacyjnej radioterapii z przypadkami nieoperacyjnymi leczonymi radiochemioterapią. Przedstawiane wyniki badań retrospektywnych nierandomizowanych wskazują na korzyści wynikające z leczenia skojarzonego – pod względem zarówno wyleczenia, jak i przeżyć. Badania Gynecologic Oncology Group (GOG) także potwierdzają wyższą skuteczność leczenia radiochemioterapią u chorych na zaawansowanego raka sromu. W badaniu GOG stosowano radiochemioterapię przedoperacyjną (47,6 Gy oraz 2 cykle jednoczesnej chemioterapii: 5-FU i mitomycyna) ukierunkowaną na osiągnięcie wysokiego odsetka kontroli miejscowych z zachowaniem funkcji tkanek zdrowych u pacjentek, które w przeciwnym razie w celu usunięcia guza z adekwatnymi marginesami musiałyby zostać poddane zabiegowi egzenteracji. GOG przedstawiła wyniki leczenia 71 chorych z rakiem sromu w stopniach III i IV – naciekającym funkcjonalnie ważne struktury anatomiczne, w związku z czym pacjentki nie mogły zostać zakwalifikowane do zabiegu radykalnej wulwektomii. Po radiochemioterapii przedoperacyjnej jedynie u 2 pacjentek pozostały guzy nieresekcyjne, z kolei funkcje zwieraczy pęcherza i odbytnicy zostały zachowane z wyjątkiem 3 chorych. Opierając się na tym samym założeniu, GOG zastosowała radiochemioterapię przedoperacyjną w około 90% przypadków w grupie 46 pacjentek z miejscowo nieresekcyjnymi przerzutami do węzłów chłonnych pachwinowych (N2/N3), co doprowadziło do stadium resekcji lub potencjalnej resekcji<sup>(5,19)</sup>.

Obserwacje dotyczące całkowitego zniszczenia nowotworu potwierdzonego histopatologicznie w następstwie napromieniania przedoperacyjnego z jednoczesną chemioterapią wzmocniły rolę protokołu opartego na napromienianiu w zaawansowanym raku sromu. Potwierdzają to także nasze doświadczenia. U 3 spośród 12 chorych operowanych z powodu częściowej tylko regresji guza w ocenie klinicznej badanie histopatologiczne po operacji nie wykazało cech przetrwałego nowotworu. Jednak wysoki odsetek (50%) braku pełnej odpowiedzi na radiochemioterapię w naszym

up to the total dose of 44.6 Gy. In 13/18 patients, complete regression of the tumor was observed and in 5/18 cases, partial regression was noted<sup>(17)</sup>.

In the cases reported in the literature, chemoradiotherapy resulted in a relatively high percentage of complete or partial regression of the tumor. Even partial regression allowed for performing a less mutilating surgical procedure. Wahlen *et al.* claim that radiation therapy with synchronous chemotherapy and extensive local resection of the residual tumor may constitute an alternative to radical vulvectomy, with a 95% chance for local eradication of the disease<sup>(18)</sup>.

Since vulvar carcinoma is a relatively rare neoplasm, it should not be expected that a large, randomized and prospective clinical trial aiming at comparing primary surgery and postoperative radiotherapy with inoperable cases treated by means of chemoradiotherapy will ever be conducted. However, the presented data from retrospective, non-randomized studies concerning patients treated with chemoradiotherapy indicate that combination treatment is beneficial both in terms of curing the disease and survival. What is more, the trails of the Gynecologic Oncology Group (GOG) confirm higher efficacy of chemoradiotherapy in patients with advanced vulvar carcinoma. In their study, neoadjuvant chemoradiotherapy was used (47.6 Gy and 2 cycles of synchronous chemotherapy with 5-FU and mitomycin) in order to obtain high percentage of local control with preserved function of the healthy tissues in patients who otherwise, to remove the tumor with adequate margins, would have to undergo exenteration. The GOG presented the results of treating 71 patients with stage III and IV vulvar carcinoma which infiltrated anatomic structures that are significant in terms of functioning and thus, could not be qualified for radical vulvectomy. Following neoadjuvant chemoradiotherapy, only 2 patients manifested unresectable tumors. Moreover, the function of the urinary bladder and rectum was preserved in all but 3 patients. Based on this assumption, the GOG applied neoadjuvant chemoradiotherapy in approximately 90% of cases in a group of 46 subjects with locally unresectable metastases to the inguinal lymph nodes (N2/N3). This resulted in the possibility or potential possibility to perform resection procedures<sup>(5,19)</sup>.

The observations connected with a complete and histologically confirmed eradication of the disease resulting from neoadjuvant irradiation with synchronous chemotherapy strengthened the role of the radiation-based protocol in advanced vulvar carcinoma. Our experiences also confirm these observations. In 3/12 patients operated due to partial regression of the tumor, no traces of persisting neoplasm were detected neither in clinical assessment nor in histopathological examination. However, a high percentage (50%) of the lack of a complete response to chemoradiotherapy in our material may suggest that chemoradiotherapy should be used as neoadjuvant radiation therapy rather than the definitive means of treatment. A relatively good tolerability of such a treatment and low risk of

materiale może sugerować, że radiochemioterapia w zaawansowanym raku sromu powinna mieć charakter raczej napromieniania przedoperacyjnego niż leczenia definitywnego. Dość dobra tolerancja takiego leczenia i niskie ryzyko powikłań pozwalają na przeprowadzenie mniej okaleczających zabiegów chirurgicznych.

Leczenie radiochemioterapią może być też nieoperacyjną metodą alternatywną w przypadkach, w których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe ze względów technicznych, istnieją przeciwwskazania do operacji lub zabieg wiąże się z ryzykiem ciężkich powikłań. Część autorów uważa, że jeżeli plan leczenia przewiduje leczenie skojarzone – radioterapię i chirurgię – zwykle powinno się rozpoczynać od radioterapii<sup>(13,20,21)</sup>. Chociaż rak sromu jest uważany za raka o powolnym wzroście, większość pacjentek doświadcza nawrotów miejscowych w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia pierwotnego, a dynamika choroby nawrotowej bywa bardzo duża. Proliferacja przetrwałego subklinicznego ogniska raka po chirurgii może przebiegać wraz z gojeniem się rany; utrudnia to odróżnienie wzrostu nowotworowego od ziarniny, przez co nie można uzyskać wygojenia rany pozwalającego na wdrożenie napromieniania pooperacyjnego.

Russell i wsp. twierdzą, że radiochemioterapia może nie tylko być alternatywą dla rozległych operacji, lecz także stwarzać szansę na wyleczenie<sup>(20)</sup>. W naszym materiale u 1 chorej spośród 11, u których uzyskano CR, po 4 latach od napromieniania wystąpiła zmiana na sromie podejrzana o wznowę, jednak po weryfikacji histopatologicznej nie stwierdzono nowotworu. Cunningham i wsp. sugerują, że leczenie chirurgiczne nie znajduje uzasadnienia u pacjentek, u których zastosowanie radiochemioterapii doprowadziło do całkowitej regresji guza. Chirurgia powinna być zarezerwowana dla przypadków nawrotu miejscowego choroby<sup>(13)</sup>. Na podstawie naszych dotychczasowych doświadczeń zgadzamy się z tą opinią. Podobne zasady postępowania w zaawansowanym raku sromu stosowane są w wielu ośrodkach zajmujących się leczeniem tego nowotworu. Gaffney i wsp., którzy analizowali dane z 12 ośrodków współpracujących z Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG), podkreślają, iż we wszystkich ankietowanych ośrodkach wykorzystuje się podobne schematy neoadiuwantowej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka sromu<sup>(21)</sup>. W ramach podsumowania można przytoczyć stwierdzenie Shylasree i wsp., którzy wykazali, że nie ma statystycznie znamiennej różnicy w przeżyciach chorych leczonych radiochemioterapią i tych leczonych chirurgicznie, tak jak nie ma standardów w terminologii „operacyjny/nieoperacyjny rak sromu” czy „pierwotna/neoadiuwantowa radiochemioterapia”<sup>(22)</sup>.

Większość cytowanych autorów podkreśla, iż nie można wyciągać daleko idących wniosków na podstawie wyników leczenia w różnych ośrodkach – z uwagi na małe liczebnie grupy chorych, wynikające z rzadkości występowania tego nowotworu. Wskazuje się na konieczność prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby na ustalenie standardów postępowania w zaawansowanym raku sromu<sup>(23–25)</sup>.

complications enables the performance of less mutilating surgical procedures.

The treatment with the use of chemoradiotherapy may also be a nonsurgical alternative in cases, in which surgery is impossible due to technical reasons, contraindications or when the procedure may result in severe complications. Some authors claim that if the planned treatment includes a combination of radiation and surgery, it is best to begin with radiotherapy<sup>(13,20,21)</sup>. Although vulvar carcinoma is considered to develop slowly, the majority of patients experience a local relapse within 2 years following the conclusion of the primary therapy and the dynamics of the relapse may be considerable. The proliferation of persisting subclinical focus of carcinoma after surgical treatment may take place while the wound heals, which prevents the differentiation of a neoplastic growth from granulation. This hinders appropriate wound healing which is important for performing postoperative irradiation.

Russell *et al.* claim that chemoradiotherapy may be not only an alternative to extensive surgeries, but may also create a potential chance for curing the disease<sup>(20)</sup>. In our material, one out of 11 patients with CR presented with a lesion in the vulva after 4 years following irradiation. The lesion was suggestive of a relapse but no carcinoma was found in histopathological examination. Cunningham *et al.* suggest that surgical treatment is unjustified in patients who after chemoradiotherapy show complete regression of the tumor. Surgery should be reserved for local relapses<sup>(13)</sup>. Based on our current experiences, we concur with this opinion. Similar principles are applied in numerous centers where advanced vulvar carcinoma is treated. Having analyzed the data from 12 different centers cooperating with the GCIG group (Gynecologic Cancer Intergroup), Gaffney *et al.* emphasize that all surveyed centers apply similar regimens of neoadjuvant radiotherapies in patients with advanced vulvar carcinoma<sup>(21)</sup>. To sum up, the conclusion of Shylasree *et al.* may be quoted. They demonstrated that there is no statistically significant difference in survival between patients treated with chemoradiotherapy or surgery just as there are no standards in terminology of “operable” or “inoperable” vulvar carcinoma or of primary or neoadjuvant chemoradiotherapy<sup>(22)</sup>.

Most of the cited authors emphasize that based on treatment results from various centers, far-reaching conclusions may not be drawn due to small study groups, which results from the rare incidence of this neoplasm. They indicate that a prospective, randomized clinical trial is necessary to establish standard procedure in advanced vulvar carcinoma<sup>(23–25)</sup>.

## CONCLUSIONS

1. In advanced vulvar carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy with a high proportion of response should be a method of choice.

## WNIOSKI

1. W zaawansowanym raku sromu radiochemioterapia przedoperacyjna z wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie powinna być metodą z wyboru.
2. Regresja nowotworu – nawet tylko częściowa – po naświetlaniu pozwala na mniej okaleczające zabiegi chirurgiczne.
3. Decyzję o kwalifikacji do leczenia w zaawansowanym raku sromu powinni podejmować ginekologzy onkolodzy wraz z radioterapeutami, sprzyja to bowiem wyborowi optymalnej metody leczenia.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

1. IV Ogólnopolska Konferencja „Nowe trendy w ginekologii onkologicznej”, Dolina Charlotty Resort k. Słupska, 20–21.09.2013 r.
2. Tombolini V, Raffetto N, Santarelli M *et al.*: Carcinoma of the vulva: clinical results of exclusive and adjuvant radiotherapy. *Anticancer Res* 2005; 25: 3089–3094.
3. Eifel PJ, Morris M, Burke TW *et al.*: Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 51–56.
4. Landoni F, Maneo A, Zanetta G *et al.*: Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 321–327.
5. Montana GS, Thomas GM, Moore DH *et al.*: Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1007–1013.
6. Stehman FB, Look KY: Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 719–733.
7. Gadducci A, Ciocini L, Romanini A *et al.*: Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60: 227–241.
8. Blake P: Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 649–661.
9. Beriwal S, Heron DE, Kim H *et al.*: Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of vulvar carcinoma: a comparative dosimetric study with early clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1395–1400.
10. Dhar KK, Woolas RP: Changes in the management of vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 529–542.
11. Hyde SE, Ansink AC, Burger MP *et al.*: The impact of performance status on survival in patients of 80 years and older with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 388–393.

2. Even partial regression of carcinoma after irradiation allows for performing less mutilating surgeries.
3. For optimal treatment selection, a decision concerning qualification for treatment in advanced vulvar carcinoma should be made together by a gynecologic oncologist and radiotherapist.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

12. Perez CA, Grigsby PW, Chao C *et al.*: Irradiation in carcinoma of the vulva: factors affecting outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 335–344.
13. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK *et al.*: Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 258–261.
14. Berek JS, Heaps JM, Fu YS *et al.*: Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 197–201.
15. Koh WJ, Wallace HJ 3<sup>rd</sup>, Greer BE *et al.*: Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local-regionally advanced vulvar cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 809–816.
16. Tamura N, Aoki Y, Fujita K *et al.*: Stage IVA squamous cell carcinoma of the vulva managed with primary chemoradiation. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 148–151.
17. Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J *et al.*: Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 640–644.
18. Wahlen SA, Slater JD, Wagner RJ *et al.*: Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1995; 75: 2289–2294.
19. Moore DH, Thomas GM, Montana GS *et al.*: Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 79–85.
20. Russell AH, Mesic JB, Scudder SA *et al.*: Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 14–20.
21. Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K *et al.*: Patterns of care for radiotherapy in vulvar cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 163–167.
22. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE: Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4): CD003752.
23. Woelber L, Trillsch F, Kock L *et al.*: Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 183–192.
24. Beriwal S, Shukla G, Shinde A *et al.*: Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 1269–1274.
25. Gaudineau A, Weitbruch D, Quetin P *et al.*: Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Oncol Lett* 2012; 4: 719–722.