

Ryszard Krynicki¹, Bogusław Lindner², Joanna Jońska-Gmyrek²,
Jagna Staniaszek², Ewelina Bobek-Pstrucha¹, Joanna Borowiak¹,
Magdalena Miedzińska¹, Mariusz Bidziński¹

Received: 27.02.2009

Accepted: 17.03.2009

Published: 30.06.2009

Radiochemotherapy in advanced vulvar cancer. Own experience and review of the literature

Radiochemioterapia zaawansowanego raka sromu – doświadczenia
własne i przegląd piśmiennictwa

Радиохимиотерапия развитого рака вульвы – собственный
опыт и обзор литературы предмета

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. M. Bidziński

² Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. K. Bujko

Correspondence to: Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiecth Centrum Onkologii – Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 022 644 00 55

Source of financing: Department own sources

Summary

Background: In cases of advanced vulvar cancer with non-resectable lesions, permanent cure is extremely rare. In the past, chance for improved outcomes was sought in extensive exenterative procedures, resulting in significant disability and compromising the patients functioning. An alternative therapeutic option of far-advanced vulvar cancer is radiotherapy, either used as a stand-alone modality or as neoadjuvant modality, prior to surgery. At present, chemosensitivity of vulvar cancer is relatively well documented. Implementation of synchronous chemotherapy with a 15-20% reduction of total dose of radiotherapy provides a favourable therapeutic index. **The aim of this paper** is to evaluate tumour response to radiochemotherapy in patients with advanced vulvar cancer, based on own experience to-date. **Material and method:** Since January 1st, 2005 thru December 31st, 2008, at the Department of Female Genital Tumours of the Centre of Oncology in Warsaw, we have treated 17 patients with planoepithelial vulvar cancer in clinical stages T3 and T4, N0-N2M0, aged 56-81 years (mean: 68 years). The patients were irradiated with photons X (6-15 MeV) over vulvar area, inguinal lymph nodes and pelvis. Total doses delivered to vulvar area ranged from 50 to 65 Gy (depending on extent of tumour infiltration) and to pelvic and inguinal lymph nodes – 45-65 Gy. Chemotherapy consisted of 5-FU at the dose of 750-1000 mg/m², administered in a 96-hours' infusion on days 1st-4th and cisplatin at a dose of 50 mg/m² on day 1st, administered on the 1st and 5th week of radiotherapy. **Results:** Complete regression of tumour (complete response, CR) was achieved in 7 (41%) patients, partial response (PR) – in 9 (53%) patients, and progression of disease in spite of the therapy was observed in 1 (6%) patient. In 3 (33%) patients who obtained partial response, at surgery only radiation-induced damage was seen, with no viable tumour remnants. **Conclusions:** Radiochemotherapy should be considered the treatment of choice in far-advanced vulvar cancer. Treatment plan should be elaborated by qualified gynaecologists-oncologists, in close cooperation with radiotherapists. Surgery should be reserved for patients with recurrent disease or those with incomplete regression after radiotherapy.

Key words: advanced vulvar cancer, radiochemotherapy, tumour regression, reaction to radiation, treatment outcome

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. Obecnie chemiowrażliwość raka sromu jest dość dobrze udokumentowana. Zastosowanie synchronicznej chemioterapii z redukcją dawek całkowitych o 15-20% z radioterapii pozwala na uzyskanie korzystnego indeksu terapeutycznego. **Celem pracy** jest ocena odpowiedzi guza na leczenie radiochemioterapią u chorych na zaawansowanego raka sromu oparta na dotychczasowych doświadczeniach autorów. **Materiał i metoda:** Od 1 stycznia 2005 do 31 grudnia 2008 roku leczono napromienianiem w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie 17 chorych na płaskonabłonkowego raka sromu o zaawansowaniu T3 i T4 N0-N2M0 w przedziale wieku 56-81 lat (średnia 68 lat). Pacjentki były napromieniane fotonami X 6 lub 15 MeV na obszar sromu i węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy. Dawki całkowite na srom wynosiły od 50 do 65 Gy, w zależności od rozległości nacieku, na węzły chłonne miednicy i pachwinowe – od 45 do 65 Gy. Chemioterapia: 5-FU podawany w 96-godzinnym wlewie w dawce 750-1000 mg/m², dzień 1.-4. i cisplatyna w dawce 50 mg/m² w 1. dniu podawana w 1. i 5. tygodniu napromieniania. **Wyniki:** Całkowitą regresję guza (CR) uzyskano u 7 (41%) chorych, częściową (PR) u 9 (53%) kobiet, a u 1 (6%) pacjentki stwierdzono progresję choroby (PD). U 3 (33%) badanych z częściową regresją po operacji nie stwierdzono raka, jedynie popromienne uszkodzenia. **Wnioski:** Radiochemioterapia w zaawansowanym raku sromu powinna być metodą leczenia z wyboru. Do leczenia powinni kwalifikować ginekologowie onkolodzy wraz z radioterapeutami. Chirurgię należy zarezerwować dla chorych z nawrotem choroby lub z niecałkowitą regresją po napromienianiu.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak sromu, radiochemioterapia, regresja guza, odczyn popromienne, wynik leczenia

Содержание

Введение: В развитом раке вульвы при нерезецированных изменениях устойчивое излечение является редкостью. В прошлом шансом на улучшение излечения были обширные экзентерационные операции, которые однако приводили к значительному обезображиванию и ослаблению функционирования больных. Альтернативным способом лечения развитого рака вульвы стала дооперационная или самостоятельная радиохимиотерапия. В настоящее время химиочувствительность рака вульвы достаточно хорошо документирована. Применение синхронной химиотерапии и редукции полных доз 15-20% при радиотерапии дает возможность получить положительные терапевтические результаты. **Цель работы:** Оценка ответа опухоли на лечение при использовании радиохимиотерапии у больных страдающих развитым раком вульвы основанной на наших проводимых до сих пор исследованиях. **Материал и метод:** От 1 января 2005 г. до 31 декабря 2008 г. в Клинике Новообразований Женских Половых Органов Центра Онкологии в Варшаве лечилось 17 больных страдающих плоскоэпителиальным раком вульвы при прогрессе T3 и T4 N0-N2M0 в возрасте 56-81 год (средний возраст 68 лет). Больные облучались фотонами X 6 или 15 MeV на поверхности вульвы и лимфатических узлов в пахе и тазе. Полные дозы на вульву составляли от 50 до 65 Гю в зависимости от протяженности инфильтрата, на паховые и тазовые лимфатические узлы от 45 до 65 Гю. Химиотерапия: 5-Фу подавалось в 96-часовом вливании в дозах 750-1000 мг/м², день 1-4 и цисплатина в дозах 50 мг/м² в 1 день подачи в 1 и 5 неделю облучения. **Результаты:** Полная регрессия опухоли отмечена у 7 (41%) больных, частичная у 9 (53%) больных, а у 1 (6%) больной была отмечена прогрессия заболевания. У 3 (33%) больных с частичной регрессией после операции новообразование не было отмечено, но были повреждения связанные с облучением. **Выводы:** Радиохимиотерапия в развитом раке вульвы должна считаться избирательным методом лечения. Для проведения такого вида терапии необходима квалификация со стороны гинекологов онкологов, а также радиотерапевтов. Хирургические операции должны проводиться только у больных страдающих рецидивом заболевания или неполной регрессией после облучения.

Ключевые слова: развитый рак вульвы, радиохимиотерапия, регрессия опухоли, реакция после облучения, результаты лечения

INTRODUCTION

Vulvar cancer makes up for 2.5-5% of all genital malignancies in the females⁽¹⁾. In Poland, there are about 350 new cases diagnosed annually and over 200 deaths due to this condition. As a rule, in Poland vul-

WSTĘP

Rak sromu stanowi 2,5-5% wszystkich nowotworów narządów płciowych u kobiet⁽¹⁾. W Polsce rocznie odnotowuje się około 350 nowych zachorowań i ponad 200 zgonów z powodu tej choroby. Nowotwór ten jest

var cancer is detected too late. A significant proportion of patients constitute elderly women, affected with numerous comorbidities. Vulvar cancer has a propensity to spread mainly by infiltration of adjacent structures and to develop metastases in regional lymph nodes. Radical excision of all neoplastic lesions requires very extensive procedures, severely mutilating the patient. At an early clinical stage of vulvar cancer, surgical excision is the mainstay of therapy. In clinical stages T1 and T2, radical vulvectomy and excision of inguinal-femoral lymph nodes results in a 5-years' survival rate of about 80%. In clinical stages T3 and T4, this figure decreases dramatically and if non-resectable lesions are detected permanent cure is a rarity⁽²⁾. In the past, the only chance to improve survival were extensive exenterative procedures, resulting in severe mutilation and compromised functional status of patients. With this in mind, development of alternative techniques of sparing treatment of vulvar cancer became an urgent priority. Such an alternative technique of management of vulvar cancer became radiochemotherapy, used either prior to surgery or as a stand-alone treatment. Since some time, the role of radiochemotherapy in the treatment of patients with late-stage vulvar cancer is the subject of intense research⁽³⁻⁵⁾. To date, experiences with the use of radiochemotherapy in several other tumour locations confirmed high effectiveness of these therapeutic protocols. At present, chemosensitivity of vulvar cancer is relatively well documented⁽⁶⁾. While administration of synchronous chemotherapy exacerbates early radiation-induced reaction, reduction of total doses by 15-20% as compared to those which should be applied in stand-alone radiotherapy, provides a favourable therapeutic index.

The aim of this paper is to evaluate tumour response to radiochemotherapy in patients with advanced vulvar cancer based on our experiences gained hitherto.

MATERIAL AND METHOD

Since January 1st, 2005 thru December 31st, 2008, at the Department of Female Genital Tumours of the Centre of Oncology in Warsaw, 54 patients with histologically verified vulvar cancer underwent radical irradiation. In all patients, a planoepithelial vulvar cancer has been confirmed. Irradiation was administered before and after surgery, as well as a stand-alone procedure as a presumably curative therapy. Selection of therapeutic modality depended on clinical stage of tumour, as well as other factors, mainly extent and direction of spread of the tumour. In this group, further analyses included 17 patients treated by irradiation either as monotherapy with synchronous chemotherapy, according to management protocol adopted at our Department in 2005. Based on results published by other centres, as well as based on own experience, we adopted the following, apparently the most beneficial therapeutic strategy in cases of non-resectable primary vulvar cancer: irradiation from external fields using photon beams transferring the energy of 6-15 MeV over

w Polsce z reguły zbyt późno wykrywany. Dostyc dużą grupę chorych stanowią kobiety starsze, obciążone licznymi chorobami współistniejącymi. Rak sromu wykazuje tendencję do szerzenia się przede wszystkim drogą naciekania sąsiednich struktur i przerzutów do węzłów chłonnych. Radykalne usunięcie wszystkich zmian nowotworowych wymaga bardzo rozległych zabiegów, które w znacznym stopniu są okaleczające dla pacjentki. We wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania raka sromu chirurgia jest zasadniczą metodą leczenia. Radykalne wycięcie sromu i węzłów chłonnych pachwinowo-udowych w stopniu zaawansowania T1, T2 daje szansę na uzyskanie około 80% przeżyć 5-letnich. W stopniu zaawansowania T3, T4 odsetek ten drastycznie spada, a przy stwierdzeniu nieresekwalnych zmian trwale wyleczenia są niezwykle rzadkością⁽²⁾. W przeszłości szansą na poprawę wyleczalności były rozległe zabiegi egzenteracyjne prowadzące do znacznego okaleczenia i upośledzenia funkcjonowania pacjentek. Wobec powyższego priorytetem stało się opracowanie alternatywnych metod leczenia oszczędzającego raka sromu. Metodą taką stała się przedoperacyjna lub samodzielna radiochemioterapia. Od pewnego czasu radiochemioterapia w leczeniu chorych na zaawansowanego raka sromu jest przedmiotem intensywnych badań⁽³⁻⁵⁾. Dotychczasowe doświadczenia z zastosowaniem radiochemioterapii w wielu innych lokalizacjach potwierdziły wysoką skuteczność tych schematów terapeutycznych. Na chwilę obecną chemiowrażliwość raka sromu jest dość dobrze udokumentowana⁽⁶⁾. Zastosowanie synchronicznej chemioterapii nasila co prawda wczesne odczyny popromienne, ale zmniejszenie dawek całkowitych o 15-20% od tych, jakie należy podać, stosując samodzielne napromienianie, pozwala na uzyskanie korzystnego indeksu terapeutycznego.

Celem pracy jest ocena odpowiedzi guza na leczenie radiochemioterapią u chorych na zaawansowanego raka sromu, oparta na dotychczasowych doświadczeniach własnych autorów.

MATERIAŁ I METODA

W okresie 1.01.2005-31.12.2008 roku w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie leczono radykalnym napromienianiem 54 chore z mikroskopowo potwierdzonym płaskonabłonkowym rakiem sromu. Stosowano napromienianie przed- i pooperacyjne oraz radioterapię samodzielną o założeniu radykalnym. O wyborze metody leczenia decydował stopień zaawansowania klinicznego, jak również inne czynniki, a przede wszystkim rozległość i kierunek szerzenia się nowotworu. Z tej grupy chorych dla potrzeb dalszej analizy wybrano 17 pacjentek leczonych napromienianiem samodzielnym z jednoczesową chemioterapią według przyjętego w Klinice w roku 2005 protokołu postępowania. Na podstawie wyników badań z innych ośrodków, a także doświadczeń własnych przyjęto następujący, wydaje się najbardziej korzystny schemat postępowania w nieresekcyjnym pierwotnym raku sromu: napromienianie z pól zewnętrznych wiązkami fotonowymi o energii 6 lub 15 MeV

vulva, inguinal lymph nodes and pelvis, using the “decreasing fields” technique. Reduction of fields takes place after delivery of 45-56 Gy, so as to deliver a total dose of about 65 Gy to the primary focus. Fraction doses amounted to 1.8 Gy. Using decreasing fields’ technique, fraction dose is 2.0 Gy in order to reduce duration of treatment. Chemotherapy is administered according to the following protocol: 5-FU 1000 mg/m²/day in a 96-hours’ infusion on the 1st and 5th week of radiotherapy and cisplatin 50 mg/m² on the 1st day of the 1st and 5th treatment week. Effectiveness of treatment was evaluated directly after completion of radiotherapy and 4-8 weeks after treatment.

Study population consisted of 17 patients aged 56-81 (mean age: 68) in clinical stages: T3N0M0 – 8 patients, T3N1M0 – 6 patients and T3N2M0 – 3 patients. Mean diameter of vulvar tumour was 7 cm (range: 4-12 cm). Total dose delivered to the vulvar area ranged from 50 to 65 Gy, depending on extent of malignant infiltration, while that delivered to inguinal and pelvic lymph nodes depended on the presence of metastases, ranging from 45 Gy in the case of electively irradiated nodes to 65 Gy in the case of invaded and microscopically verified nodes. Chemotherapy conforming to the protocol has been administered in 11 patients, while in 6, due to age, general condition and comorbidities, the dose of 5-FU has been reduced to 750 mg/m² in order to improve treatment tolerance.

The patients’ characteristics is presented in table 1.

Early and late radiation-induced reactions on the part of perineal skin, urinary bladder and bowels, were assessed once-a-week during treatment and at every follow-up examination after completion of treatment protocol. The EORTC/RTOG scale was used to this purpose.

RESULTS

Effectiveness of treatment was assessed directly after termination of the therapy. In the entire group of 17 irradiated patients, total regression of tumour (complete response, CR) conformed by MR imaging, has been obtained in 7 (41%) patients. Partial regression (partial response, PR) has been obtained in 9 (53%) patients, while in 1 (6%) patient the tumour progressed in the form of cutaneous spread. The patient with tumour progression was offered systemic treatment with a satisfactory palliative effect. In the case of non-CR, local vulvectomy with bilateral inguinal lymphadenectomy was performed after 6-8 weeks. In 3 patients, histological examination of surgical specimens revealed only radiation-induced injury and no viable neoplastic cells. After a follow-up ranging from 3 to 24 months, all patients are alive. In 3 (21%) of them, follow-up studies revealed lung metastases and in one – local recurrence after surgical treatment. Three patients have been lost from follow-up. All others are alive, with no signs of active neoplastic process.

Early acute III degree radiation-induced reaction within the vulvoperineal area developed in all patients undergoing radiotherapy, necessitating a week-long interruption of ther-

na obszar sromu, węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy metodą zmniejszających się pól. Zmniejszanie pól następuje po dawce 45-56 Gy, tak aby na ognisko pierwotne podać dawkę całkowitą około 65 Gy. Dawki frakcyjne 1,8 Gy. Przy zastosowaniu zmniejszonych pól dawka frakcyjna wynosi 2,0 Gy w celu skrócenia czasu leczenia. Chemioterapia podawana jest według schematu: 5-fluorouracyl w dawce 1000 mg/m²/dobę w 96-godzinnym wlewie w 1. i 5. tygodniu napromieniania oraz cisplatyna w dawce 50 mg/m² w 1. dniu w 1. i 5. tygodniu leczenia. Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzano bezpośrednio po zakończeniu napromieniania oraz 4-8 tygodni po leczeniu.

Analizowaną grupę stanowiło 17 chorych w wieku 56-81 lat (średnia wieku 68 lat) w stopniach zaawansowania: T3N0M0 – 8 pacjentek, T3N1M0 – 6 kobiet oraz T3N2M0 – 3 chore. Średni wymiar guza sromu wynosił 7 cm (w przedziale 4-12 cm). Dawki całkowite podawane na srom wahały się od 50 do 65 Gy, zależnie od rozległości nacieku, natomiast na węzły chłonne pachwinowe i miednicy mniejszej w zależności od ich nacieku nowotworowego od 45 Gy dla elektywnie napromienianych węzłów chłonnych do 65 Gy dla nacieczonych i zweryfikowanych mikroskopowo. Chemioterapia w dawkach zgodnych z protokołem była podana u 11 chorych, natomiast u 6 pacjentek z uwagi na wiek, stan ogólny i choroby współistniejące dawka 5-FU została zmniejszona do 750 mg/m² w celu lepszej tolerancji leczenia.

Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

Odczyny popromienne wczesne i późne skóry okolicy krocza, pęcherza moczowego oraz jelit oceniano w trakcie leczenia raz w tygodniu oraz po zakończonym leczeniu podczas każdego badania kontrolnego. Stosowano skalę EORTC/RTOG.

WYNIKI

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono bezpośrednio po zakończeniu leczenia. Spośród 17 napromienianych chorych całkowitą regresję guza (CR) potwierdzoną badaniem MRI uzyskano u 7 (41%) pacjentek. Częściową regresję (PR) guza uzyskano u 9 (53%) kobiet, natomiast u 1 (6%) chorej stwierdzono progresję nowotworu w postaci skórniego rozsiewu. Pacjentka z progresją choroby została poddana leczeniu systemowemu z dość dobrym efektem paliatywnym. W przypadkach braku CR, po 6-8 tygodniach przeprowadzano wycięcie miejscowe sromu z obustronną limfadenektomią pachwinową. U 3 leczonych kobiet w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono komórek raka, jedynie popromienne uszkodzenia. W okresie obserwacji od 3 do 24 miesięcy wszystkie pacjentki żyją. U 3 (21%) chorych w trakcie obserwacji stwierdzono przerzuty do płuc, u jednej wznową miejscową po leczeniu operacyjnym. Trzy kobiety stracono z obserwacji. Pozostałe pacjentki żyją bez cech czynnego procesu nowotworowego.

Wczesny ostry odczyn popromienny III stopnia ze strony sromu i krocza wystąpił u wszystkich chorych leczonych napromienianiem, u 4 z nich wymagał tygodniowej przerwy w leczeniu. Odczyny wczesne ze strony pęcherza moczowego i jelit odnotowano u 11 badanych. Odczyn z pę-

	Number of patients <i>Liczba chorych</i>	Percentage (%) <i>Odsetek w %</i>
Clinical stage <i>Stopień zaawansowania</i>		
T3N0M0	8	47%
T3N1M0	6	35%
T3N2M0	3	18%
Histopathology <i>Histopatologia</i>		
Planoepithelial cancer <i>Rak płaskonabłonkowy</i>	17	100%
Grading <i>Grading</i>		
G1	2	12%
G2	6	35%
G3	9	53%
Tumour size <i>Wielkość guza</i>		
4-6 cm	1	6%
6.1-8 cm	8	47%
8.1-10 cm	5	29%
10.1-12 cm	3	18%
Age of patients <i>Wiek chorych</i>		
56-60	3	18%
61-70	10	59%
71-81	4	23%

Table 1. Characteristics of analysed group of 17 patients
Tabela 1. Charakterystyka analizowanej grupy 17 chorych

apy in 4 cases. Early reactions on the part of urinary bladder and bowel developed in 11 patients. Bladder reaction manifested by mainly by dysuria with painful urgency, which were well controlled with urine-disinfecting drugs. Diarrhoea with tenesmus were the most common bowel reactions.

cherza moczowego manifestował się głównie dolegliwościami dyzurycznymi z bolesnym parciem na pęcherz moczowy, które były kontrolowane uroseptykami. Biegunki z parciem na odbytnicę to najczęstsze dolegliwości ze strony jelit.

Response to treatment <i>Odpowiedź na leczenie</i>	CR	PR	PD
Number of patients <i>Liczba chorych</i>	7 (41%)	9 (53%)	1 (6%)
Recurrence <i>Nawroty</i>	3 (21%)	1 (7%)	0
Radiation damage of perineal skin <i>Odczyny popromienne skóry krocza</i>	III°	III°	III°
Radiation damage of bladder I° and II° <i>Odczyny popromienne pęcherza I° i II°</i>	6	4	1
Radiation damage of bowel I° and II° <i>Odczyny popromienne jelit I° i II°</i>	5	3	3

Table 2. Treatment outcome in 17 patients with vulvar cancer
Tabela 2. Wyniki leczenia 17 chorych na raka sromu

Late radiation-induced reaction of perineal skin developed in 13 patients and consisted in thinned, atrophic skin with extensive telangiectasiae.

No patient developed haematological complications precluding application of second course of chemotherapy. Treatment outcomes are presented in table 2.

DISCUSSION

Treatment protocol based on stand-alone radiochemotherapy is currently considered standard therapy in cases of advanced vulvar cancer. However, some patients present with a technically resectable but clinically inoperable due to prohibitive comorbidities. Stand-alone radiochemotherapy is also an option in patients where, due to the extent of tumour infiltration, curative procedure would consist in exenteration. Gadducci et al.⁽⁷⁾ state that in spite of a significant progress and modification of surgical techniques, 5-FU- and cisplatin-based chemotherapy with synchronous radiotherapy allows to avoid mutilating procedures, which significantly compromise the patients' quality of life. Use of radiochemotherapy instead of extensive and mutilating procedures created a chance to improve the patients' comfort of survival⁽⁸⁾. Noticeable progress in radiotherapy techniques and in selection of chemotherapeutics, resulted in an elevated tumour regression rate with an acceptable level of treatment-associated toxicity⁽⁹⁾. According to studies presented in the literature, most commonly used chemotherapy protocols are based on 5-FU at a dose of 750-1000 mg/m²/24 hours in the form of a continuous 72-hours' infusion. Another component of chemotherapy was cisplatin, administered at a dose of 50-100 mg/m², as well as mitomycin C at a dose of 6-12.5 mg/m². Studies using bleomycin did not show any improvement of treatment outcome. Application of the 3D technique in treatment planning enables a reduction of total dose of radiation delivered to critical organs, such as urinary bladder, rectum or small bowel. Several authors⁽¹⁰⁾ emphasize the necessity of individualization of treatment protocol in some patients due to age, general condition or performance status. Hyde et al.⁽¹¹⁾ consider general condition and performance status as important factors influencing individual treatment plan, but not age. Therefore, in our material we have limited 5-FU dose to 750 mg/m² in order to maintain an acceptable toxicity level, thus avoiding haematological complications and succeeding in administering pre-planned courses of chemotherapy.

Administration of a total dose of radiation exceeding 64 Gy may effectively destroy neoplastic infiltrate, but is not recommended due to the risk of development of late radiation-induced injury and inability to spare the skin, even if fraction dose is 1.8 Gy. Perez et al.⁽¹²⁾ obtained local control in 62% of their patients using doses at a 50-60 Gy range, while at doses above 60 Gy local control rate was 80%; unfortunately this was associated with a significant increase of late radiation-induced complication rate. Cunningham et al.⁽¹³⁾ used radiation doses at a 50-65 Gy range over vulva and inguinal lymph nodes with concomitant 5-FU (1000 mg/m² in a continuous

Późny odczyn popromienny okolicy skóry krocza stwierdzono u 13 chorych w postaci ścieńzałej, atroficznej skóry z rozległymi teleangiektazjami.

U żadnej pacjentki nie stwierdzono powikłań hematologicznych uniemożliwiających podanie drugiego kursu chemioterapii. Wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 2.

OMÓWIENIE

Leczenie z zastosowaniem samodzielnej radiochemioterapii uznawane jest obecnie za standard w leczeniu zaawansowanego raka sromu. Zdarzają się niekiedy przypadki pacjentek z technicznie resekcyjnym guzem, lecz nieoperacyjne ze względu na choroby współistniejące. Do leczenia samodzielną radiochemoterapią mogą być również kwalifikowane chore, u których ze względu na rozległość nacieku zabiegiem lecącym byłoby przeprowadzenie egzenteracji. Gadducci i wsp.⁽⁷⁾ uważają, że pomimo znaczącego rozwoju i modyfikacji technik chirurgicznych chemioterapia oparta na 5-FU i cisplatynie z jednoczesnym zastosowaniem radioterapii pozwala na uniknięcie okaleczających zabiegów pogarszających jakość życia. Radiochemioterapia zamiast rozległych okaleczających zabiegów stała się szansą na poprawę komfortu przeżycia chorych⁽⁸⁾. Dzięki postępom w aplikacji radioterapii i doborze chemioterapeutyków uzyskano wysoki odsetek regresji nowotworu przy akceptowalnym poziomie toksyczności leczenia⁽⁹⁾. Wśród prezentowanych w literaturze badań najczęściej stosowane schematy chemioterapii oparte są na 5-fluorouracylu w dawkach 750-1000 mg/m²/24 h w postaci ciągłego wlewu trwającego 72 godziny. Jako drugi składnik leczenia chemicznego stosowano cisplatynę w dawce 50-100 mg/m², jak również mitomycynę C w dawce 6-12,5 mg/m². W badaniach z zastosowaniem bleomycyny nie wykazano poprawy skuteczności leczenia. Wykorzystanie techniki 3D w planowaniu leczenia pozwala na zredukowanie dawki całkowitej w narządach krytycznych, takich jak pęcherz moczowy, odbytnica czy jelito cienkie. Część autorów⁽¹⁰⁾ wskazuje na konieczność indywidualizacji planu leczenia u niektórych chorych z uwagi na wiek, stan ogólny czy stopień sprawności. Hyde i wsp.⁽¹¹⁾ uważają, że ważnym czynnikiem przy indywidualizacji leczenia jest stan ogólny i stopień sprawności, a nie wiek chorych. Dlatego w naszym materiale, w celu zachowania akceptowalnego dla niektórych badanych poziomu toksyczności, zmniejszono dawkę 5-FU do 750 mg/m², co pozwoliło w tych przypadkach uniknąć powikłań hematologicznych, a tym samym podać zaplanowane kursy chemioterapii.

Zastosowanie dawki całkowitej powyżej 64 Gy w raku sromu jest w stanie zniszczyć nacieki nowotworowe, jednak ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia późnych odczynów popromiennych i niemożność oszczędzenia skóry nie jest zalecane, nawet gdy stosowana dawka frakcyjna wynosi 1,8 Gy. Perez i wsp.⁽¹²⁾ uzyskali kontrolę miejscową u 62% chorych przy zastosowaniu dawek w przedziale 50-60 Gy, natomiast odsetek kontroli miejscowej przy dawkach całkowitych powyżej 60 Gy wynosił 80%, aczkolwiek wiązało się to ze znacznym wzrostem odsetka późnych powikłań popromiennych.

24-hours' infusion) with cisplatin (50 mg/m² in 2 cycles), obtained a 92% response rate including a 64% complete response rate. Similar treatment outcomes were reported by Berek et al.⁽¹⁴⁾, who used a similar chemotherapy protocol and radiation doses at a 44-54 Gy range. Complete response has been obtained in 75% of stage III patients and in 50% of stage IV patients. Koh et al.⁽¹⁵⁾ used radiotherapy in advanced vulvar cancer at a mean dose of 54 Gy, obtaining therapeutic response in over 50% of patients and suggested that doses over 50 Gy should be used in order to obtain a better local control. Our results presented in this paper do not differ significantly from those quoted in the literature. Based on the experiences of other centres and literature data, when planning radiotherapy we tried not to exceed total dose of 65 Gy in order to avoid the risk of late radiation-induced complications.

In order to improve tolerance of treatment, some centres used radiochemotherapy with pre-planned inter-fraction intervals of 4-6 hours, adopting a lower fraction dose. Tamura et al.⁽¹⁶⁾ report a case of a patient with locally advanced vulvar cancer (IVA), where chemotherapy using cisplatin and 5-FU at doses of 50 mg/m² and 1000 mg/m², respectively, with synchronous irradiation using fraction doses of 1.7 Gy b.i.d. and total dose of 47.6 Gy, provided complete regression of tumour with no signs of recurrence during a 24-months' follow-up. Similar results were obtained by Gerszten et al.⁽¹⁷⁾ using preoperative radiochemotherapy in 18 patients with poor-stage vulvar cancer. They administered two fractions per day up to a total dose of 44.6 Gy. In 13 out of 18 patients they obtained complete regression of tumour and in 5 out 18 – partial regression.

Review of radiochemotherapy results presented in the literature reveals that relatively high rates of complete and partial remissions were obtained. Even partial regression of tumour enables a less-mutilating surgical treatment. Wahlem et al.⁽¹⁸⁾ consider that radiotherapy with synchronous chemotherapy and radical local excision of residual tumour may be a viable alternative to radical vulvectomy, providing a 95% local control rate. Vulvar cancer is a rare disease, so a large prospective randomised clinical trial comparing the outcome of primary surgery with postoperative radiotherapy with inoperable cases, treated solely using radiochemotherapy is rather unlikely. Presented results of non-randomised retrospective trials including patients treated by radiochemotherapy suggest beneficial effects of combined treatment, both in the aspect of local and regional control, as well as in survival rate. Study performed by the GOG group also confirm superior effectiveness of using radiochemotherapy in patients with poor-stage vulvar cancer. The GOG study used preoperative radiochemotherapy (47.6 Gy and two cycles of synchronous chemotherapy using 5-FU with mitomycin) aiming at obtaining a high local control rate with preservation of function of healthy tissue in many patients, who, if subjected to radical tumour excision with adequate tumour-free margins, should undergo formal exenteration. The GOG group presented the results of treatment of 71 patients with clinical

Cunningham i wsp.⁽¹³⁾, stosując dawki napromieniania w przedziale 50-65 Gy na obszar sromu i węzłów chłonnych pachwinowych oraz chemioterapię z wykorzystaniem 5-FU w dawce 1000 mg/m² we wlewie ciągłym 24-godzinnym i cisplatinę w dawce 50 mg/m² w 2 cyklach, uzyskali 92% odpowiedzi na leczenie, w tym 64% odpowiedzi całkowitych. Zbliżone wyniki leczenia uzyskali Berek i wsp.⁽¹⁴⁾, stosując podobny schemat chemioterapii i dawki w przedziale 44-54 Gy. Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 75% chorych w stopniu zaawansowania III i u 50% pacjentów w IV stopniu zaawansowania. Koh i wsp.⁽¹⁵⁾, stosując radiochemoterapię w zaawansowanym raku sromu w dawkach średnich 54 Gy, uzyskali odpowiedź na leczenie u ponad 50% chorych i zasugerowali, że dla lepszej kontroli miejscowej nowotworu powinno się stosować dawki całkowite powyżej 50 Gy. Wyniki autorów, przedstawione w niniejszej pracy, nie odbiegają w istotny sposób od cytowanych w piśmiennictwie. Na podstawie doświadczenia innych ośrodków i danych z piśmiennictwa autorzy starali się, planując napromienianie, nie przekraczać dawki całkowitej 65 Gy, by nie ryzykować późnych powikłań popromiennych.

W niektórych ośrodkach w celu poprawy tolerancji leczenia stosowano radiochemoterapię z zaplanowaną przerwą między frakcjami wynoszącą od 4 do 6 godzin, przyjmując niższą dawkę frakcyjną. Tamura i wsp.⁽¹⁶⁾ opisali przypadek pacjentki z zaawansowanym miejscowo rakiem sromu (IVA), u której po chemioterapii opartej na cisplatinie i 5-FU w dawkach odpowiednio 50 mg/m² i 1000 mg/m² z jednoczasowym napromienianiem w dawce frakcyjnej 1,7 Gy dwa razy dziennie i całkowitej 47,6 Gy uzyskali całkowitą regresję guza bez cech nawrotu w ciągu 24-miesięcznej obserwacji. Podobne wyniki otrzymali Gerszten i wsp.⁽¹⁷⁾, stosując przedoperacyjną radiochemoterapię u 18 chorych na zaawansowanego raka sromu; dwie frakcje dziennie do dawki całkowitej 44,6 Gy. U 13/18 kobiet uzyskano całkowitą regresję guza, a u 5/18 częściową. Z przeglądu prezentowanych w literaturze wyników leczenia radiochemoterapią wynika, że uzyskiwano dość wysoki odsetek całkowitych lub częściowych remisji guza. Choćby częściowa regresja guza pozwalała na przeprowadzenie leczenia chirurgicznego mniej okaleczającego. Wahlem i wsp.⁽¹⁸⁾ uważają, że radioterapia z jednoczasową chemioterapią i szerokim lokalnym wycięciem guza resztkowego może być alternatywnym postępowaniem dla radykalnej wulwektomii, dającym szansę na 95% miejscowej kontroli.

Ponieważ rak sromu nie jest chorobą często występującą, nie należy oczekiwać, że kiedykolwiek zostanie przeprowadzone duże prospektywne randomizowane badanie kliniczne, mające na celu porównanie leczenia z zastosowaniem pierwotnej chirurgii i pooperacyjnej radioterapii z przypadkami nieoperacyjnymi, leczonymi z zastosowaniem radiochemoterapii. Przedstawiane wyniki badań retrospektywnych nierandomizowanych u pacjentek leczonych chemioradioterapią sugerują korzyści wynikające z leczenia skojarzonego w aspekcie zarówno kontroli miejscowej oraz regionalnej, jak i przeżyć. Badania grupy GOG także potwierdzają wyższą skuteczność leczenia radiochemoterapią u chorych z zaawansowanym

stage III and IV vulvar cancer infiltrating functionally important anatomic structures, who therefore could not be candidates for radical vulvectomy. After administration of preoperative radiochemotherapy, non-resectable tumours remained in only 2 patients, while anal and bladder sphincter functions were preserved in all but 3 patients. Based on the same assumption, GOG used preoperative radiochemotherapy in a group of 46 patients with locally non-resectable inguinal lymph node metastases (N2,3), resulting in resectability or potential resectability in about 90% of the cases^(19,20).

Observations concerning complete histopathologic sterilization of the neoplasm as a consequence of preoperative irradiation with synchronous chemotherapy emphasized the role of radiation-based therapy in the treatment of advanced vulvar cancer. This is confirmed by our results too. In 3 out of 9 patients operated on in the situation of partial clinical regression of tumour, histopathologic study of surgical specimens did not reveal any signs of remaining tumour.

Treatment involving radiochemotherapy is a rational conservative alternative for cases where implementation of surgical treatment is impractical due to technical factors, existing contraindications for surgery or when surgery may result in serious complications. Some authors believe that if treatment plan includes a combination of radiotherapy and surgery, usually the former should precede the latter. Although vulvar cancer is considered a slowly progressing disease, most patients experience local recurrence within the first 2 years after termination of primary treatment and recurrent disease may be very dynamic. Proliferation of a subclinical neoplastic focus persisting after surgery may coincide with wound healing, compromising differentiation between tumour growth and granulation, precluding an adequate healing of surgical wound enabling initiation of radiotherapy.

Russell et al.⁽²¹⁾ consider that radiochemotherapy is not only an alternative to exenterative surgery, but also provides a chance for cure. On the other hand, Cunningham⁽¹³⁾ suggests that surgical treatment is not justified in patients who obtained complete tumour regression after radiochemotherapy. Surgery should be reserved for local recurrence of the disease. Based on our experiences to-date, we believe that in advanced vulvar cancer after radiochemotherapy, surgical treatment should be reserved for cases of incomplete tumour regression confirmed by MR scan or verified local recurrence. Similar principles of management of advanced vulvar cancer are implemented in several centres dealing with this tumour. Gaffney et al.⁽²²⁾ analysed data from 12 centres collaborating with the GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) and emphasize that all questioned centres use similar protocols of neoadjuvant radiochemotherapy in patients with advanced vulvar cancer.

CONCLUSIONS

1. Radiochemotherapy should be the method of choice in the treatment of advanced vulvar cancer.

rakiem sromu. W badaniu GOG stosowano radiochemioterapię przedoperacyjną (47,6 Gy i dwa cykle jednoczesnej chemioterapii 5-FU + mitomycyna) w celu osiągnięcia wysokiego odsetka kontroli miejscowych z zachowaniem funkcji tkanek zdrowych u wielu pacjentek, które w przeciwnym razie, w celu usunięcia guza z adekwatnymi marginesami, musiałyby być poddane zabiegowi egzenteracji. Grupa GOG przedstawiła wyniki leczenia 71 chorych na raka sromu w stopniu zaawansowania klinicznego III i IV, naciekającego funkcjonalnie ważne struktury anatomiczne, które w związku z tym nie mogły być zakwalifikowane do zabiegu radykalnej wulwektomii. Po zastosowaniu chemioradioterapii przedoperacyjnej jedynie u 2 kobiet pozostały guzy nieresekcyjne, natomiast funkcje zwieraczy pęcherza i odbytnicy zostały zachowane u wszystkich, z wyjątkiem 3 chorych. Opierając się na tym samym założeniu, GOG zastosowała radiochemioterapię przedoperacyjną u około 90% kobiet z grupy 46 pacjentek z miejscowo nieresekcyjnymi przerzutami do węzłów chłonnych pachwinowych (N2,3), doprowadzając do stadium resekcyjności lub potencjalnej resekcyjności^(19,20).

Obserwacje dotyczące całkowitego wyjałowienia histopatologicznego nowotworu w następstwie napromieniania przedoperacyjnego z jednoczesną chemioterapią zwiększyły rolę terapii opartej na napromienianiu w zaawansowanym raku sromu. Potwierdzają to także doświadczenia własne autorów. U 3/9 chorych operowanych z powodu częściowej tylko regresji guza w ocenie klinicznej w badaniu histopatologicznym po operacji nie stwierdzono cech przetrwałego nowotworu. Leczenie z zastosowaniem radiochemioterapii jest sensowną, nieoperacyjną alternatywą dla przypadków, w których przeprowadzenie leczenia chirurgicznego jest niemożliwe ze względów technicznych, kiedy istnieją przeciwwskazania do operacji lub gdy zabieg może stać się przyczyną ciężkich powikłań. Niektórzy autorzy twierdzą, że jeżeli plan leczenia uwzględnia zastosowanie leczenia skojarzonego: radioterapia + chirurgia, zwykle powinno się rozpoczynać od radioterapii. Choć raka sromu jest uważany za nowotwór o bardzo wolnym wzroście, większość pacjentek doświadcza nawrotów miejscowych w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia pierwotnego, a dynamika choroby nawrotowej może być bardzo duża. Proliferacja przetrwałego subklinicznego ogniska raka po chirurgii może odbywać się wraz z gojeniem rany, utrudniając odróżnienie wzrostu nowotworowego od ziarniny, przez co nie można uzyskać odpowiedniego wygojenia rany umożliwiającego rozpoczęcie napromieniania.

Russell i wsp.⁽²¹⁾ uważają, że radiochemioterapia może być nie tylko alternatywą dla chirurgii egzenteracyjnej, lecz także szansą na wyleczenie. Natomiast Cunningham⁽¹³⁾ sugeruje, że leczenie chirurgiczne nie znajduje uzasadnienia u chorych, u których po leczeniu radiochemioterapią uzyskano całkowitą regresję guza. Chirurgia powinna być zarezerwowana dla nawrotów miejscowych choroby. Opierając się na dotychczasowych doświadczeniach własnych, autorzy są zdania, że chirurgia w zaawansowanym raku sromu po leczeniu radiochemioterapią powinna być zarezerwowana dla przypadków braku pełnej regresji guza ocenionej badaniem MRI lub z po-

2. Patients with advanced vulvar cancer should be treated by qualified gynaecologists-oncologists and radiotherapists.
3. Surgery should be reserved for patients with recurrent disease or with incomplete tumour regression after irradiation.

BIBLIOGRAPHY:

PISMIENNICTWO:

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski U., Zatoński W.A.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2003.
 2. Tombolini V., Raffetto N., Sanarelli M. i wsp.: Carcinoma of the vulva: clinical results of exclusive and adjuvant radiotherapy. *Anticancer Res.* 2005; 25: 3089-3094.
 3. Eifel P.J., Morris M., Burke T.W. i wsp.: Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 1995; 59: 51-56.
 4. Landow F., Maneo A., Zanetta G. i wsp.: 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 G.S., Thomas G.M., Moore D.H. i wsp.: Preoperative chemoradiation 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 F.B., Look K.Y.: Carcinoma of the vulva. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107: 719-733.
 7. Gadducci A., Ciocini L., Romanii A. i wsp.: 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. Blade P.: Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 17: 649-661.
 9. Beriwal S., Heron D.E., Kim H. i wsp.: 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 K.K., Woolas R.P.: Changes in the management of vulvar cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 17: 529-542.
 11. Hyde S.E., Ansink A.C., Burger M.P. i wsp.: The impact of performance status on survival in patients of 80 years and older with vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 388-393.
 12. Perez C.A., Grigsby P.W., Chao C. i wsp.: Irradiation in carcinoma of the vulva: factors affecting outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 335-344.
 13. Cunningham M.J., Goyer R.P., Gibbons S.K. i wsp.: Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 1997; 66: 258-261.
- twierdzonymi nawrotami miejscowymi raka. Podobne zasady postępowania w zaawansowanym raku sromu stosowane są w wielu ośrodkach zajmujących się leczeniem tego nowotworu. Gaffney i wsp.⁽²²⁾, analizując dane z 12 różnych placówek współpracujących z grupą GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup), podkreślają, że we wszystkich ankietowanych ośrodkach stosuje się podobne schematy neoadiuwantowej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka sromu.

WNIOSKI

1. Radiochemioterapia w zaawansowanym raku sromu powinna być metodą leczenia z wyboru.
 2. Do leczenia w zaawansowanym raku sromu powinni kwalifikować ginekolodzy onkolodzy wraz z radioterapeutami.
 3. Chirurgia powinna być zarezerwowana dla chorych z nawrotem choroby lub z niecałkowitą regresją po napromienianiu.
14. Berek J.S., Heaps J.M., Fu Y.S. i wsp.: 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 W.J., Wallace H.J. 3rd, Greer B.E. i wsp.: 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. i wsp.: Stage IVa squamous cell carcinoma of the vulva managed with primary chemoradiation. *Int. J. Clin. Oncol.* 2005; 10: 148-151.
 17. Gerszten K., Selvaraj R.N., Kelly J., Faul C.: Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99: 640-644.
 18. Wahlen S.A., Slater J.D., Wagner R.J. i wsp.: Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1995; 75: 2289-2294.
 19. Moore D.H., Thomas G.M., Montana G.S. i wsp.: 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. Montana G.S., Thomas G.M., Moore D.H. i wsp.: Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 1007-1013.
 21. Russell A.H., Mesic J.B., Scudder S.A. i wsp.: Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 1992; 47: 14-20.
 22. Gaffney D.K., Du Bois A., Narayan K. i wsp.: Patterns of care for radiotherapy in vulvar cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup Study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 163-167.