

Małgorzata Gajewska<sup>1</sup>, Małgorzata Figat<sup>2</sup>, Mariusz Bidziński<sup>2</sup>

Received: 02.10.2009

Accepted: 13.10.2009

Published: 30.10.2009

## Analiza wybranych czynników klinicznych i histologicznych usposabiających do wystąpienia wznowy u kobiet po pierwotnym leczeniu płaskonabłonkowego raka sromu

Analysis of selected clinical and histological factors predisposing to tumor recurrence after primary treatment of planoepithelial vulvar cancer

Анализ выбранных клинических и гистологических факторов предрасполагающих женщин к возникновению рецидива после первичного лечения плоскоклеточного рака вульвы

<sup>1</sup> I Katedra i I Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM, pl. Starynkiewicza 1/3, Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiących, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński, Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobiących, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: 022 546 22 95, e-mail: mbidzinski@coi.waw.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy była analiza wybranych czynników klinicznych i histologicznych usposabiających do wystąpienia wznowy miejscowej lub węzłowej u chorych po pierwotnym leczeniu płaskonabłonkowego raka sromu. **Material i metody:** Grupę badaną stanowiły 34 pacjentki w wieku 37-93 lat operowane z powodu płaskonabłonkowego raka sromu. U większości pacjentek wykonano radykalną wulwektomię z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych. Wskazaniem do uzupełniającego leczenia metodą radioterapii było nieradykalne usunięcie guza lub przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych. **Wyniki:** Spośród 34 pacjentek wykluczono 7 chorych. Nawrót choroby wystąpił u 9 (33,3%) kobiet w wieku 59-93 lat. U 3 stwierdzono nawrót raka w miejscu operowanych węzłów chłonnych pachwinowych, u 6 w miejscu po usuniętym sromie. Spośród 10 (37%) kobiet z przerzutami do węzłów chłonnych pachwinowych u 5 (50%) wystąpiły wznowy. **Wnioski:** Przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych istotnie częściej występowały, gdy operowane guzy były wielkości powyżej 5 cm. Wznowy raka sromu istotnie częściej występowały u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym. Istotnie statystycznie częściej wznowy miejscowe raka sromu występowały u chorych z nieradykalnymi marginesami zdrowych tkanek, a te z kolei częściej obserwowano u chorych z guzem o średnicy powyżej 3 cm.

**Słowa kluczowe:** rak płaskonabłonkowy sromu, leczenie, wznowa, czynnik kliniczny, czynnik histologiczny

### Summary

**Aim of paper:** Analysis of selected clinical and histological factors predisposing to local or regional-nodal recurrence in patients after primary treatment of planoepithelial vulvar cancer. **Material and methods:** Study population consisted of 34 women aged 37-93 years, operated on for planoepithelial vulvar cancer. Most patients underwent radical vulvectomy with bilateral inguinal lymphadenectomy. An indication for adjuvant radiotherapy was non-radical tumor excision or presence of metastases in inguinal lymph nodes. **Results:** Seven patients were excluded from study population. Recurrence occurred

in 9 out of 27 patients (33.3%) aged 59-93 years. In 3 cases, recurrence developed at the place of inguinal lymph nodes, while in 6 – at the place of excised vulva. Out of 10 women (37%) with inguinal lymph node metastases, 5 patients (50%) developed a recurrence. **Conclusions:** Metastases to inguinal lymph nodes developed significantly more often in primary tumors exceeding 5 cm in diameter. Recurrence of vulvar cancer developed significantly more often in patients with late-stage disease process. Local recurrence of vulvar cancer developed significantly more often in patients with non-radical margin of excision, which in turn was more frequently seen in patients with tumors exceeding 3 cm in diameter.

**Key words:** planoepithelial vulvar cancer, treatment, recurrence, clinical factor, histological factor

## Содержание

**Цель:** Целью исследования был анализ выбранных клинических и гистологических факторов предрасполагающих к появлению местного или в области лимфатических узлов рецидива у пациенток после первичного лечения плоскоклеточного рака вульвы. **Материал и методы:** Исследовано группу 34 больных в возрасте 37-93 лет оперированных из-за плоскоклеточного рака вульвы. У большинства пациенток сделано радикальную операцию вульвы с двусторонним удалением паховых лимфатических узлов. Указанием для добавочного лечения лучевой терапией было неполное удаление опухоли или метастазы в паховые лимфатические узлы. **Результаты:** Из 34 больных исключено 7 пациенток. Рецидив произошел в 9 случаях (33,3%) у женщин в возрасте 59-93 лет. В 3 случаях рецидив рака находился в области оперированных паховых лимфатических узлов, а в 6 в области после радикально удалённой вульвы. Из 10 (37%) женщин с метастазами в паховые лимфатические узлы у 5 (50%) наблюдался рецидив. **Заключение:** Метастазы в паховых лимфатических узлах наблюдались чаще, когда величина оперированной опухоли была больше 5 см. Рецидивы рака вульвы наблюдались значительно чаще у больных с поздними стадиями рака. Статистически значительно чаще местные рецидивы рака вульвы были у пациентов нерадикально оперированных, что наблюдалось у пациентов с опухолью более 3 см диаметром.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак вульвы, лечение, рецидив, клинические факторы, гистологический фактор

## WSTĘP

Rak sromu jest rzadkim nowotworem, stanowi około 4% rozpoznawanych nowotworów narządu rodności kobiecej<sup>(1)</sup>. Blisko 90% przypadków raka sromu to rak płaskonabłonkowy<sup>(2)</sup>. Niepowodzenia leczenia są odzwierciedleniem biologii guza i jego zaawansowania w chwili rozpoznania<sup>(3)</sup>. U prawie 40% kobiet z rakiem sromu w chwili diagnozy choroba nowotworowa jest już zaawansowana (III lub IV stopień według FIGO)<sup>(2)</sup>. Odsetek przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych jest wysoki, sięga 34%, nawet u kobiet z wydawałoby się powierzchownie umiejscowioną zmianą<sup>(3,4)</sup>. Najczęstsze miejsce wznowy procesu nowotworowego stanowi srom, zdarza się jednak, że rozpoznajemy drugi guz pierwotny<sup>(1)</sup>. Z kolei wznowy węzłowe są rzadsze, niemniej występują wcześniej i roją znacznie gorzej<sup>(5)</sup>. Leczenie uzupełniające nie eliminuje wystąpienia nawrotu nowotworu, zatem kluczową rolę odgrywa kontrola chorej po leczeniu onkologicznym. Znaczący są podstawowe czynniki rokownicze raka sromu, tj.: stopień zaawansowania klinicznego, typ histologiczny i dojrzałość histologiczna nowotworu, stan węzłów chłonnych i wielkość oraz lokalizacja guza sromu. Analizując materiał własny, postanowiono ocenić, które z wymienionych powyżej cech mogą mieć zasadnicze znaczenie w określeniu ryzyka nawrotu u chorych z rozpoznaniem raka sromu.

## MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiły 34 pacjentki w wieku 37-93 lat, operowane w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych

## INTRODUCTION

Vulvar cancer is a rare malignancy, making-up for about 4% of all diagnosed genital neoplasms in the females<sup>(1)</sup>. Planoepithelial cancer constitutes nearly 90% of cases of vulvar cancer<sup>(2)</sup>. Therapeutic failures reflect tumor biology and its clinical stage at the time of diagnosis<sup>(3)</sup>. In nearly 40% of women affected with vulvar cancer, at the time of diagnosis the disease is already far-advanced (FIGO stages III and IV)<sup>(2)</sup>. Rate of metastases to inguinal lymph nodes is as high as 34%, even in women with an apparently superficial lesion<sup>(3,4)</sup>. Recurrence develops most frequently in vulvar area, but sometimes a second primary tumor is diagnosed<sup>(1)</sup>. On the other hand, nodal recurrence is less frequent but may occur earlier and is a very bad prognostic factor<sup>(5)</sup>. Adjuvant treatment does not eliminate the risk of recurrence, therefore the key issue is close monitoring of patients after oncological treatment. Main prognostic factors in vulvar cancer are well known, i.e. clinical stage, histological type and grade, lymph node status and size and location of primary tumor. Analysing own material, the authors attempted to state which of the above-mentioned features may be crucial in defining the risk of recurrence in patients with diagnosed vulvar cancer.

## MATERIAL AND METHODS

Study population consisted of 34 patients aged 37-93, operated on at the Department of Female Genital Neoplasms of the Centre of Oncology in Warsaw for vulvar cancer since 2002 thru 2005. Mean follow-up time was 2.9 years (range: 0-5 years).

Centrum Onkologii w Warszawie z powodu raka sromu w latach 2002-2005. Średni czas obserwacji wynosił 2,9 roku (0-5 lat). Na podstawie badania klinicznego I stopień zaawansowania (T1N0M0) rozpoznano u 5 (14,7%) kobiet, II stopień (T2N0M0) – u 17 (50%), III (T2N1M0, T1N1M0) – u 11 (32,3%), a IV (T2N2M0) – u 1 (3%) chorej. U wszystkich pacjentek powyżej I stopnia zaawansowania wykonano radykalną wulwektomię z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych. W grupie 5 pacjentek w I stopniu zaawansowania u 3 usunięto radykalnie srom z węzłami pachwinowymi. U pozostałych 2 wykonano hemiwulwektomię, u jednej obustronnie usunięto węzły pachwinowe, u drugiej usunięto węzły po stronie guza. U wszystkich chorych węzły pachwinowe usuwano według protokołu węzła wartowniczego. Procedurę tę stosowano również u pacjentek z palpacyjnie powiększonymi węzłami chłonnymi, ponieważ nie przeprowadzano przedoperacyjnej ich weryfikacji. Sprawdzano w ten sposób, jaką czułość i swoistość ma opisana metoda w przypadku manualnie badanych węzłów. Węzła wartowniczego poszukiwano, używając barwnika oraz substancji radioaktywnej. Radioizotop ( $^{99}\text{Tc}$ ) wstrzykiwano powierzchownie w 4 miejscach na granicy guza 3 lub 4 godziny przed zabiegiem. Wykonywana następnie limfoscyntygrafia ujawniała miejsce gromadzenia się znacznika, które traktowano jako węzeł wartowniczy. Barwnik (błękit metylenowy) podawano w podobny sposób 10 minut przed nacięciem skóry. Zarówno wybarwiony węzeł, jak i użycie detektora promieniowania gamma pomagały operatorowi w czasie operacji w zlokalizowaniu, a następnie usunięciu węzła wartowniczego. W dalszym etapie wykonywano klasyczne wycięcie węzłów pachwinowych zarówno powierzchownych, jak i głębokich.

Wskazaniem do uzupełniającego leczenia metodą radioterapii było nieradykalne usunięcie guza lub przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych. Za radykalne usunięcie guza w badaniu histopatologicznym uznawano obecność marginesu zdrowych tkanek  $\geq 10$  mm. Przy nieradykalnych marginesach napromieniano srom do dawki 60-65 Gy jednym polem kroczowym „na wprost”. W przypadku zajęcia tylko węzłów chłonnych napromieniano ten obszar do dawki 45-50 Gy. W sytuacji zarówno nieradykalnych marginesów, jak i przerzutów do węzłów chłonnych napromieniano obszar miednicy mniejszej do dawki 45 Gy, a następnie podwyższano dawkę na srom do 60-65 Gy.

Do analizy statystycznej użyto testu t-Studenta.

## WYNIKI

Spośród 34 operowanych pacjentek wykluczono 7 chorych, u których wynik pooperacyjnego badania mikroskopowego wskazywał na raka *in situ* – 4 chore, mikroinwazję – jedna, raka brodawkowatego – jedna, i brak nowotworu w usuniętej tkance po uprzedniej biopsji sromu – jedna pacjentka. Do analizy włączono zatem 27 kobiet operowanych z powodu inwazyjnego raka płaskonabłonkowego sromu. U 10 (37%) stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych. U pozostałych 17 (63%) chorych nie stwierdzono nowotworu w badanych węzłach.

Based on clinical examination, FIGO stage I (T1N0M0) was diagnosed in 5 patients (14.7%), FIGO stage II (T2N0M0) – in 17 patients (50%), FIGO stage III (T2N1M0, T1N1M0) – in 11 patients (32.3%) and FIGO stage IV (T2N2M0) – in one person only (3%). All patients above FIGO stage I underwent radical vulvectomy with bilateral inguinal lymphadenectomy. In the group of patients at FIGO stage I (n=5), 3 underwent radical vulvectomy with inguinal adenectomy, while the remaining 2 have had hemivulvectomy, thereof one had additional bilateral inguinal lymphadenectomy and another one – lymphadenectomy on the side of tumor only. In all cases, inguinal lymph nodes were excised according to the “sentinel node” protocol. This procedure was also used in patients with enlarged lymph nodes, as no preoperative verification of lymph node states has been performed. This enabled us to determine sensitivity and specificity of the above-mentioned method in the case of manually examined nodes. Sentinel node was looked for using dye and radioactive substance. Radioisotope ( $^{99}\text{Tc}$ ) was injected superficially at 4 locations at the tumor margin, 3-4 hours prior to surgery. Subsequent lymphoscintigraphy revealed the place of accumulation of marker used, which was then considered “sentinel node”. Dye used (methylene blue) was administered in a similar way 10 minutes prior to skin incision. Both blue-stained lymph node and gamma-radiation detector assisted the surgeon during surgery in localizing and excising the sentinel node. Subsequently, classical inguinal lymphadenectomy was performed, including both superficial and profound nodes. Indication for adjuvant radiotherapy was non-radical tumor excision or detection of metastases to inguinal lymph nodes. Tumour excision was considered radical if histological specimen presented tumor-free margins of over 10 mm over the entire circumference. If tumor excision was not radical, the entire vulvar area was irradiated up to a total dose of 60-65 Gy using a single “straight-ahead” perineal field. In the case of invasion of lymph nodes only, this area was irradiated up to a total dose of 45-50 Gy. In the setting of both non-radical margins and lymph node metastases, the entire pelvic area was irradiated up to a total dose of 45 Gy, with subsequent vulvar boost to 60-65 Gy.

Statistical analysis was performed using the Student's t-test.

## RESULTS

Out of 34 patients initially included in the study, 7 were subsequently excluded. Postoperative microscopic studies revealed: *in situ* cancer (n=4), microinvasion (n=1), papillary cancer (n=1) and lack of tumor in tissue excised after previous vulvar biopsy (n=1). Final analysis encompassed 27 women operated on for invasive planoepithelial vulvar cancer. Metastases to inguinal lymph nodes were present in 10 patients (37%). In the remaining 17 persons (63%) no cancer cells were detected in lymph nodes studied.

Further analysis concerned patients with lymph node invasion. Positive sentinel node was present in 7 out of 10 cases (70%) (table 1). Two patients with false-negative findings were operated on with a diagnosis of T2N1M0. Excised tumors measured

Lp. No.	Węzeł wartowniczy pachwiny prawej <i>Right inguinal sentinel node</i>	Węzeł wartowniczy pachwiny lewej <i>Left inguinal sentinel node</i>	Węzły pachwinowe prawe <i>Right inguinal nodes</i>	Węzły pachwinowe lewe <i>Left inguinal nodes</i>	Grade <i>Tumour grade</i>	Wielkość zmiany w cm <i>Tumour size (cm)</i>
1.	+	-	-	-	G2	3-5
2.	+	-	-	-	G2	3-5
3.	-	-	+	+	G1	>5
4.	-	+	+	-	G2	>5
5.	-	+	-	+	G2	3-5
6.	+	-	+	-	G2	>5
7.	-	-	-	+	G1	1-3
8.	-	+	-	-	G3	>5
9.	-	+	-	-	G2	>5
10.	+	-	-	-	G3	1-3

*Tabela 1. Ocena stanu węzła wartowniczego u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi. W pozycji 4. u pacjentki w lewej pachwinie tylko węzeł chłonny wartowniczy był pozytywny, po stronie prawej węzeł wartowniczy był negatywny, a zajęte okazały się pozostałe węzły chłonne*  
*Table 1. Condition of sentinel node in patients with lymph node invasion. At #4, in the left groin only sentinel node was positive; on the right the sentinel node was negative while the remaining nodes turned out positive*

Analizie poddano grupę pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi. Węzeł wartowniczy dodatni stwierdzono u 7 na 10 (70%) chorych (tabela 1). Dwie chore z wynikiem fałszywie ujemnym były operowane z rozpoznaniem T2N1M0. Usunięte guzy miały średnicę 8-10 cm. U obu wznowy miejscowe wystąpiły po jednym i po trzech miesiącach. Trzecia pacjentka z fałszywie ujemnym wynikiem węzła wartowniczego miała usunięty guz o średnicy 1,5 cm.

Podgrupę pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi porównano z podgrupą 17 chorych, u których nie odnotowano przerzutów do węzłów chłonnych. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych (tabela 2). Analizując wielkość guza, istotnie statystycznie częściej przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych występowały, gdy operowane guzy miały wielkość powyżej 5 cm (tabela 3).

Poddano analizie wystąpienie wznów wśród badanych 27 kobiet. Nawrót choroby wystąpił u 9 (33,3%) kobiet w wieku 59-93 lat. Więcej niż 70 lat miało 7 (77,8%) chorych. U 3 stwierdzono nawrót raka w miejscu operowanych węzłów chłonnych pachwinowych w ciągu pierwszego roku obserwacji. U 6 chorych nawrót nowotworu wystąpił w miejscu po usunięciu sromie, u 4 w ciągu pierwszego roku obserwacji, u jednej po 2 latach i u jednej po 5 latach od leczenia pierwotnego. Istotnie częściej wznowa raka występowała u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym (tabela 4).

Przeanalizowano stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu w grupie chorych z nawrotem choroby i w grupie bez wznowy (tabela 5). U chorych ze wznową nowotworu przeważała średnio zróżnicowana rak (66,7%), podczas gdy w grupie chorych bez wznowy z podobną częstością stwierdzano zróżnicowanie G1 i G2 (44,4 i 38,9%). Nie były to jednak wartości istotne statystycznie.

W grupie kobiet z zajęтыми węzłami chłonnymi u 5 (50%) stwierdzono wznowę choroby nowotworowej – 2 wznowy węzłowe i 3 miejscowe. U pozostałych 5 pacjentek nie ujawniono

8-10 cm w diametr. In both cases local recurrence developed after 1 and 3 months, respectively. The third patient with a false-negative finding of sentinel node underwent excision of a tumor measuring 1.5 cm. The subgroup of patients with lymph node invasion was compared with the group of women (n=17) without lymphatic spread. No significant differences were noticed concerning histological grade of tumor and presence of metastases to inguinal lymph nodes (table 2). Considering tumor size, metastases to inguinal lymph nodes developed significantly more often when tumor size exceeded 5 cm (table 3).

Recurrence rate in the group of 27 women was also subjected to analysis. Disease recurrence developed in 9 patients (33.3%) aged 59-93 years. Seven women were over 70 years (77.8%). Three patients presented with tumor recurrence at the place of excised inguinal lymph nodes within 1 year of follow-up. In 6 cases, recurrence developed in the perineal area, 1 year after primary treatment in 4 cases, after 2 years in 1 case and after 5 years in 1 case. Tumour recurrence developed significantly more frequently in patients at higher clinical stages (table 4). Analysed was histological grade of tumor in the group of patients with tumor recurrence and in those without recurrence (table 5). In the former group (with recurrence), moderately differentiated tumor predominated (66.7%), while in the latter group (without recurrence) similarly often were seen G1 and G2 tumors (44.4% and 38.9%, respectively). However, the difference was not statistically significant.

In the group of women with lymph node invasion (n=10), recurrence was noticed in 5 (50%), thereof 2 nodal and 3 local. In the remaining 5 patients, no tumor recurrence was detected. Thereof, 4 underwent adjuvant radiotherapy. One patient died one month after surgery due to unrelated causes. In the group of patients with no lymph node involvement, one nodal and 3 local recurrences were noticed.

Among 3 patients with tumor recurrence at the place of excised lymph nodes, one has had adjuvant radiotherapy, one did not report for adjuvant treatment and one was referred for symptomatic treatment due to poor general condition.

G	Węzły zajęte Nodes invaded		Węzły wolne Nodes tumor-free		p
	n=10	%	n=17	%	
G1	2	20	9	53	ns
G2	6	60	6	35	ns
G3	2	20	2	12	ns

Tabela 2. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu u pacjentek z zajętymi i wolnymi węzłami chłonnymi  
Table 2. Histological grade of tumor in patients with and without lymph node invasion

wznowy procesu nowotworowego. Cztery z nich przebyły uzupełniające leczenie radioterapią. Jedna zmarła po miesiącu od operacji z przyczyn innych niż progresja nowotworu. Wśród pacjentek z węzłami chłonnymi wolnymi od nacieku raka stwierdzono jedną wznowę węzłową i trzy miejscowe.

Spośród 3 pacjentek z nawrotem raka w miejscu operowanych węzłów chłonnych jedna przebyła uzupełniającą radioterapię, jedna chora nie zgłosiła się na leczenie uzupełniające, a jedna ze względu na zły stan ogólny została zakwalifikowana do leczenia objawowego.

Podsumowując, w grupie 10 pacjentek z zajętymi węzłami chłonnymi u 5 (50%) wystąpiły wznowy, w porównaniu z 17 kobietami z węzłami wolnymi od przerzutów, gdzie u 4 (23,5%) wystąpiła wznowa procesu nowotworowego. Nie było tu jednak istotności statystycznej ( $p > 0,05$ ). Również jeżeli porównamy wystąpienie tylko wznowy węzłowej w obu podgrupach – 2 na 10 kobiet z zajętymi węzłami chłonnymi oraz 1 na 17 z węzłami wolnymi od przerzutów, nie uzyskujemy istotności statystycznej (20 vs 5,9%,  $p > 0,05$ ).

Analizowano wystąpienie wznowy miejscowej w grupie badanej. Spośród 27 włączonych do analizy kobiet u 6 (22,2%) wystąpiła wznowa nowotworu w miejscu po usuniętym sromie. Wzięto pod uwagę radykalność marginesu chirurgicznego w usuniętej zmianie. U 17 (63%) chorych stwierdzono marginesy zdrowych tkanek mniejsze niż 10 mm, u 10 (37%) zmiany usunięto z radykalnym marginesem zdrowych tkanek. Zauważono, że 70% radykalnych marginesów dotyczyło zmian mniejszych niż 3 cm. Spośród 11 chorych operowanych ze zmianą wielkości 1-3 cm u 7 (63,6%) usunięto prawidłowy margines zdrowych tkanek. W grupie 10 pacjentek ze zmianą wielkości 3-5 cm 8 (80%) miało usuniętą zmianę z marginesem mniejszym niż 10 mm, zaś wśród 6 chorych ze zmianą powyżej 5 cm tylko u 1 (16,7%) udało się radykalnie wyciąć guz. Zatem u 4 na 11 chorych z guzem mniejszym niż 3 cm marginesy zdrowych tkanek były nieradykalne w porównaniu z 13 spośród 16 chorych z guzem powyżej 3 cm ( $p < 0,05$ )

To sum up, in the group of 10 patients with lymph node invasion, 5 (50%) developed a recurrence. On the other hand, out of 17 women with no nodal metastases, recurrence developed in 4 (23.5%). However, the difference is not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Also, considering the rate of nodal recurrence only in both subgroups, this developed in 2 out of 10 women with lymph node metastases and in 1 out of 17 women without lymph node invasion. The difference was not statistically significant (20% vs. 5.9%;  $p > 0.05$ ).

Another issue analyzed was the development of local recurrence. Out of 27 women included in the analysis, 6 (22.2%) developed local recurrence in vulvar area. Quality of excision margin was taken into account. In 17 patients (63%), healthy margin was less than 10 mm wide. In 10 (37%), the lesion was excised radically, with an ample margin of healthy tissue. It was noticed that 70% of radical excisions were associated with lesions of less than 3 cm in diameter. In the group of 11 patients with lesions measuring 1-3 cm, a correct margin of healthy tissue was obtained in 7 (63.6%). By contrast, in the group of 10 patients with lesions measuring 3-5 cm, 8 (80%) had their lesions excised with a margin of less than 10 mm and among 6 patients with lesions of over 5 cm, radical tumor excision was obtained in only one (16.7%). Therefore, non-radical excision margins were seen in 4 out of 11 patients with lesions of less than 3 cm as compared with 13 out of 16 patients with tumors of over 3 cm ( $p < 0.05$ ) (table 7). In all 6 patients with local recurrence, surgical margins proved non-radical at microscopic study. Two of these patients underwent adjuvant radiotherapy. One woman did not present for treatment in spite of being qualified for adjuvant therapy. One patient developed a recurrence one month after surgery. Two patients remained in observation only. Close monitoring was instituted also in the case of 5 patients with non-radical excision margins, who did not develop any recurrence. Therefore, out of 7 patients with non-radical excision margins left for observation, local recurrence was noticed in only 2 cases (28%). This

Wielkość guza Tumour size	Węzły zajęte Nodes invaded		Węzły wolne Nodes tumor-free		p
	n=10	%	n=17	%	
1-3	2	20	8	47	ns
3-5	3	30	7	41	ns
>5	5	50	2	12	<0,05

Tabela 3. Wielkość guza u pacjentek z zajętymi i wolnymi węzłami chłonnymi  
Table 3. Tumour size in patients with and without lymph node metastases

Stopień według FIGO FIGO stage	Wznowa raka, n=9 Recurrence, n=9	Bez wznowy, n=18 No recurrence, n=18	p
I, II	2	13	<0,05
III, IV	7	5	

Tabela 4. Występowanie wznowy raka sromu w zależności od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego  
Table 4. Development of recurrence of vulvar tumor depending on clinical stage at first presentation

(tabela 7). U wszystkich 6 pacjentek ze wznową miejscową marginesy w badaniu histopatologicznym były nieradykalne. Dwie z tych pacjentek były poddane uzupełniającej radioterapii. Jedna kobieta nie zgłosiła się, pomimo zakwalifikowania do leczenia uzupełniającego. U jednej wznowa wystąpiła miesiąc po leczeniu chirurgicznym, a dwie pacjentki pozostawiono w obserwacji. W obserwacji pozostawiono również 5 pacjentek z nieradykalnymi marginesami, u których wznowa nie wystąpiła. Zatem na 7 chorych z nieradykalnymi marginesami pozostawionych w obserwacji u 2 (28%) stwierdzono wznowę miejscową procesu nowotworowego. W tej grupie wykonano analizę stopnia dojrzałości histologicznej guza. U 3 (50%) pacjentek ze wznową był to średnio zróżnicowany rak płaskonabłonkowy (G2), u 2 (33,3%) wysoko dojrzały G1, u jednej (16,7%) nisko dojrzały G3. Porównując grupę pacjentek z nieradykalnymi marginesami, u których nie wystąpiła ani miejscowa, ani węzłowa wznowa nowotworu (n=10), u 5 (50%) rozpoznano wysoko zróżnicowanego raka (G1), a u 3 (30%) średnio dojrzały guz G2. U 2 kobiet rozpoznano nisko zróżnicowany nowotwór G3. Nie są to wartości istotne statystycznie. W analizowanym materiale nie stwierdzono u chorych przerzutów odległych.

## OMÓWIENIE

Stan węzłów chłonnych w raku sromu jest uważany za bardzo ważny czynnik zarówno prognostyczny, jak i predykcyjny<sup>(2)</sup>. Czulość węzła wartowniczego w naszym badaniu wyniosła 70%. Dwie z 3 pacjentek z wynikiem fałszywie ujemnym miały operowane guzy wielkości 8-10 cm. Wielkość guza i powstawanie zatorów z komórek nowotworowych w świetle naczyń wpływa na występowanie wyników fałszywie ujemnych. Z drugiej strony przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych występowały istotnie częściej właśnie przy guzach większych niż 5 cm.

Drugim istotnym czynnikiem prognostycznym dla okresu wolnego od choroby jest wiek<sup>(2)</sup>. Według Woolderink i wsp. wiek

group was analyzed in the aspect of histological grade of tumor. Three out of 6 patients (50%) harbored a moderately planoepithelial cancer (G2), 2 (33.3%) had a highly differentiated cancer (G1) and 1 (16.7%) – a poorly differentiated tumor. Comparing the group of patients with non-radical margins who did not develop local nor nodal recurrence (n=10), highly differentiated cancer (G1) was diagnosed in 5 women (50%), moderately differentiated (G2) in 3 (30%) and poorly differentiated (G3) in 2 women. These are not statistically significant figures. No distant metastases were documented in this population of patients.

## DISCUSSION

Lymph node status is considered a prognostic and predictive factor of utmost importance in vulvar cancer<sup>(2)</sup>. In our study, sensitivity of sentinel node was 70%. Two out of three patients with false-negative findings were operated on for tumors measuring 8-10 cm. Tumour size and development of intravascular emboli made up of cancer cells, may lead to false-negative results. On the other hand, metastases to inguinal lymph nodes developed significantly more often precisely in the setting of tumors exceeding 5 cm in diameter.

Another significant prognostic factor for disease-free survival is age<sup>(2)</sup>. According to Woolderink et al., age over 74 is an independent risk factor for local recurrence<sup>(1)</sup>. In our material, 77.8% of patients were over 70.

Disease recurrence was seen in 9 women (33.3%), and this recurrence rate is similar to that reported by Cheng (34%)<sup>(6)</sup>, but higher than that provided by other authors (26.7%<sup>(3)</sup> and 21.3%<sup>(7)</sup>). The highest recurrence rate was reported by Lataifeh et al. (45.5%)<sup>(2)</sup>. According to these authors, lymph node status at first treatment course is the sole and independent factor influencing disease-free survival. In our population of patients, recurrence developed more often in patients with lymph node spread (50% vs. 23.5%), although the difference did not reach statistical significance. In the paper by Bosquet et al.<sup>(3)</sup>, therapeutic failures occurred significantly more often in patients

G	Wznowa Recurrence		Bez wznowy No recurrence		p
	n=9	%	n=18	%	
G1	2	22,2	8	44,4	ns
G2	6	66,7	7	38,9	ns
G3	1	11,1	3	16,7	ns

Tabela 5. Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu w grupie chorych z nawrotem choroby i w grupie bez wznowy  
Table 5. Histological grade of tumor in patients with and without tumor recurrence

	Wznowy Type of recurrence	
	Miejscowe Local	Węzłowe Nodal
N(+) Nodal metastases (+)	3	2
N(-) No nodal metastases (-)	3	1
Marginesy (+) Non-radical margin (+)	6	2
Marginesy (-) Tumour-free margin (-)	0	1

Tabela 6. Występowanie nawrotu choroby w zależności od stanu węzłów chłonnych i radykalności marginesu chirurgicznego  
Table 6. Tumour recurrence depending on lymph node status and quality of excision margin

powyżej 74 lat stanowi niezależny czynnik ryzyka dla nawrotów miejscowych<sup>(1)</sup>. W badanej przez nas grupie 77,8% pacjentek miało więcej niż 70 lat.

Nawrót choroby wystąpił u 9 (33,3%) badanych kobiet, odsetek ten jest zbliżony do tego, który uzyskali Cheng i wsp. – 34%<sup>(6)</sup>, ale wyższy od uzyskanego przez innych autorów – 26,7%<sup>(3)</sup>, 21,3%<sup>(7)</sup>. Najwyższy odsetek – 45,5 nawrotów uzyskała Lataifeh i wsp.<sup>(2)</sup> Według tego autora stan węzłów chłonnych podczas leczenia pierwotnego jest jedynym i niezależnym czynnikiem wpływającym na długość okresu wolnego od choroby. W badanej przez nas grupie pacjentek wznowy również częściej występowały wśród chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi (50 vs 23,5%), nie było tu jednak istotności statystycznej. W pracy Bosqueta i wsp.<sup>(3)</sup> niepowodzenia leczenia istotnie częściej występowały wśród chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi stwierdzanymi podczas leczenia pierwotnego, jednak ta zależność dotyczyła tylko pierwszych 2 lat po leczeniu. Później wznowa choroby występowała również często u kobiet z węzłami chłonnymi zajęтыми, jak i wolnymi od przerzutów nowotworowych. Istotne jest miejsce nawrotu procesu nowotworowego. W naszej grupie badanej u 3 (33,3%) pacjentek choroba nawróciła w miejscu operowanych węzłów chłonnych w pierwszym roku obserwacji, u 6 (66,7%) w obrębie sromu. Zbliżone wyniki uzyskali inni autorzy – 72,7% nawrotów miejscowych, przy czym prawie połowa po ponad pięcioletnim okresie obserwacji<sup>(3,8)</sup>. W analizowanej przez nas grupie tylko u jednej pacjentki wznowa miejscowa wystąpiła 5 lat po leczeniu pierwotnym. W pracy Song i wsp.<sup>(7)</sup> chore z nawrotem węzłowym uzyskiwały istotnie krótsze okresy przeżycia niż pacjentki z miejscowym nawrotem choroby.

with lymph node invasion detected at the first treatment session, but this correlation was true for the first two post-treatment years only. Later on, recurrence rate was the same in women with and without lymph node metastases. Noteworthy appears the location of recurrence. In our material, in 3 patients (33.3%) the disease recurred at the place of excised lymph nodes during the first year of follow-up, in 6 (66.7%) at the vulvar area. Similar results were obtained by other authors – local recurrence rate of 72.7%, thereof nearly half after over a 5-years' follow-up<sup>(3,8)</sup>. In our study, only one patient developed a recurrence 5 years after primary treatment. In the paper by Song et al.<sup>(7)</sup>, patients with nodal recurrence had significantly shorter survival times than those with local recurrence.

Another risk factor for recurrence analyzed was histological grade of tumor. Non-differentiated tumors did not occur more frequently in patients with recurrence. Katz et al.<sup>(4)</sup> report on significantly higher nodal recurrence rate in patients harboring G3 tumors.

In our material, no distant metastases have been detected, contrariwise to Basquet et al.<sup>(3)</sup>, who report on this type of recurrence in 42% of their patients with treatment failure. These were mainly patients with lymph node invasion confirmed already at the primary treatment. According to Lataifeh et al.<sup>(2)</sup>, distant metastases are the most frequent type of recurrence if inguinal lymph nodes metastases are present.

Recurrence of vulvar cancer developed in 9 women, thereof 6 did not receive any adjuvant treatment. Noteworthy is that out of 7 patients with non-radical excision margins remaining under observation, only 2 (28%) developed a recurrence, as compared with 10 patients under observation with tumor-free margins, who did not recur. However, the difference does not

	Wielkość guza Tumour size		p
	1-3 cm, n=11	>3cm, n=16	
Radykalne Tumour-free margins	7	3	<0,05
Nieradykalne Non-radical margins	4	13	<0,05

Tabela 7. Radykalność marginesów w zależności od wielkości guza  
Table 7. Quality of excision margins depending on original tumor size

Kolejnym analizowanym przez nas czynnikiem ryzyka wznowy choroby był stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu. Nie stwierdziliśmy częstszego występowania nisko zróżnicowanego raka u pacjentek ze wznową. Katz i wsp.<sup>(4)</sup> podają istotnie częstsze występowanie nawrotów węzłowych w przypadku guzów G3.

W badanej przez nas grupie chorych nie stwierdzono przerzutów odległych, inaczej niż u Basqueta i wsp.<sup>(3)</sup>, którzy stwierdzili tę postać nawrotu u 42% chorych z niepowodzeniami leczenia. Dotyczyły one przede wszystkim chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi podczas leczenia pierwotnego. Według Lataifeha i wsp.<sup>(2)</sup> jeśli węzły chłonne pachwinowe są zajęte, przerzuty odległe stanowią główne miejsce nawrotu procesu nowotworowego.

Wznowy raka sromu wystąpiły u 9 badanych kobiet, przy czym 6 z nich nie otrzymało leczenia uzupełniającego. Zwraca uwagę fakt, że na 7 pacjentek z nieradykalnymi marginesami pozostawionymi w obserwacji u 2 (28%) wystąpiła wznowa, w porównaniu z 10 pacjentkami pozostawionymi w obserwacji z prawidłowymi marginesami chirurgicznymi, u których nie stwierdzono nawrotu choroby. Nie ma tu jednak istotności statystycznej. Katz i wsp.<sup>(4)</sup> podczas pięcioletniej obserwacji stwierdzili zbliżony odsetek nawrotów w miejscu usuniętych węzłów chłonnych zarówno u chorych poddanych uzupełniającej radioterapii z powodu przerzutów do węzłów chłonnych, jak i chorych bez radioterapii. Autorka sugeruje, że u części chorych z rakiem nisko zróżnicowanym, pomimo braku przerzutów w powierzchownych węzłach chłonnych pachwinowych, istnieją wskazania do bardziej radykalnego usuwania tych węzłów. Podobne wnioski przedstawiają Woolderink i wsp.<sup>(1)</sup> W literaturze podkreślane jest również znaczenie czynnika czasu, który upływa od leczenia chirurgicznego do rozpoczęcia radioterapii. Istotnie częściej nawroty w węzłach chłonnych występują przy opóźnieniu leczenia uzupełniającego powyżej 50 dni<sup>(4)</sup>.

Mimo że rak sromu rozwija się na częściach ciała dostępnych dotykowi pacjentki, chore zgłaszają się często z zaawansowaną chorobą nowotworową. Być może podeszły wiek chorych czy intymność okolic, w których rozwija się guz, czyni ten nowotwór późno rozpoznawanym i tym samym pogarsza wyniki terapii.

## WNIOSKI

Przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych występowały istotnie częściej, gdy operowane guzy były wielkości powyżej 5 cm. U ponad 3/4 populacji chorych wznowa raka sromu wystąpiła w pierwszym roku obserwacji.

Wznowy raka sromu częściej występowały u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi w porównaniu z grupą chorych z węzłami wolnymi od przerzutów.

Istotnie częściej wznowy miejscowe raka sromu występowały u chorych z nieradykalnymi marginesami zdrowych tkanek, a taki obraz znamiennej częściej obserwowano przy guzach o średnicy powyżej 3 cm.

reach statistical significance. Over a 5-years' follow-up Katz et al.<sup>(4)</sup> noticed similar recurrence rate at the place of excised lymph nodes in patients undergoing adjuvant radiotherapy due to lymph node metastases and in patients without radiotherapy. The author suggests that some patients with poorly-differentiated cancer, in spite of lack of documented invasion of superficial inguinal lymph nodes, require more radical excision of these nodes. Similar conclusions present Woolderink et al.<sup>(1)</sup> Several authors emphasize the importance of time elapsing since surgical treatment to initiation of radiotherapy. Nodal recurrence develops significantly more often if adjuvant treatment is delayed for over to days<sup>(4)</sup>.

Although vulvar cancer develops within body area readily accessible to palpation and inspection, patients often present with a late-stage disease. Elderly age and/or intimacy of body area involved result in a delayed diagnosis and worse treatment outcome.

## CONCLUSIONS

Metastases to inguinal lymph nodes were significantly more frequent if original tumor exceeded 5 cm in diameter.

In over 3/4 of patients, tumor recurrence occurred during the first year of follow-up.

Recurrence of vulvar cancer was more frequent in patients with lymph node invasion than in those with tumor-free nodes.

Recurrence of vulvar cancer was significantly more frequent in patients with non-radical excision margins, which in turn was more common if the tumor was over 3 cm.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Woolderink J.M., de Bock G.H., de Hullu J.A. i wsp.: Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 293-299.
2. Lataifeh I., Nascimento M.C., Nicklin J.L. i wsp.: Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 701-705.
3. Gonzalez Bosquet J., Magrina J.F., Gaffey T.A. i wsp.: Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 828-833.
4. Katz A., Eifel P.J., Jhingran A., Levenback C.F.: The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57: 409-418.
5. Tilmans A.S., Sutton G.P., Look K.Y. i wsp.: Recurrent squamous carcinoma of the vulva. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1383-1389.
6. Cheng X., Zang R., Wu X. i wsp.: Recurrence patterns and prognostic factors in Chinese patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with primary surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 158-162.
7. Song Y.N., Yang J.X., Shen K. i wsp.: Clinical features of recurrence of vulvar squamous cell carcinoma: analysis of 18 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88: 1347-1349.
8. Faul C.M., Miramow D., Gerszten K. i wsp.: Isolated local recurrence in carcinoma of the vulva: prognosis and implications for treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1998; 8: 409-414.