



Zasady nowoczesnego leczenia stanów przedrakowych i raka sromu

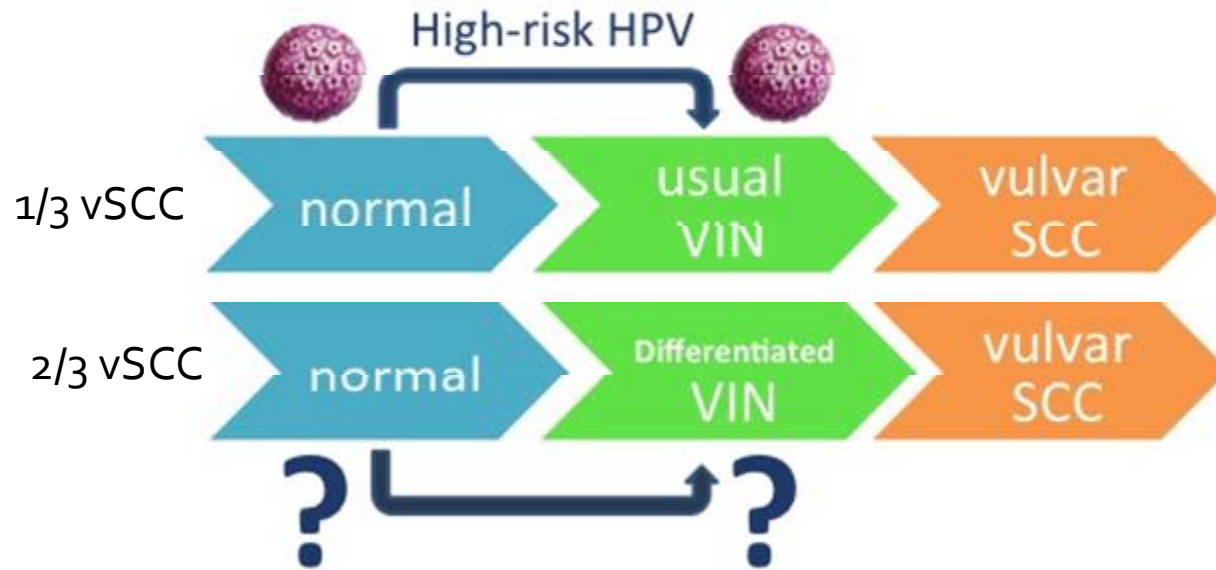
Jacek Sznurkowski
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Charlota 21-22 września 2013

Plan prezentacji

1. Co jest stanem przedrakowym sromu – „nowy” podział VIN
 - Leczenie u-VIN
 - Leczenie d-VIN
 - Follow-up i ryzyko progresji
2. vSCC – epidemiologia, etiopatogeneza i prognostyczne znaczenie N+
 - SLNB a EBM
 - SLNB a polskie realia
 - Zakres limfadenektomii pachwinowo-udowej w ośrodkach bez możliwości SLNB
3. Algorytm leczenia raka sromu
 - Wskazania do radioterapii pooperacyjnej
 - Miejsce radiochemioterapii przedoperacyjnej
4. Kontrowersje
Klasyfikacja FIGO 2009
5. Leczenia wznów raka sromu

Etiologia raka sromu



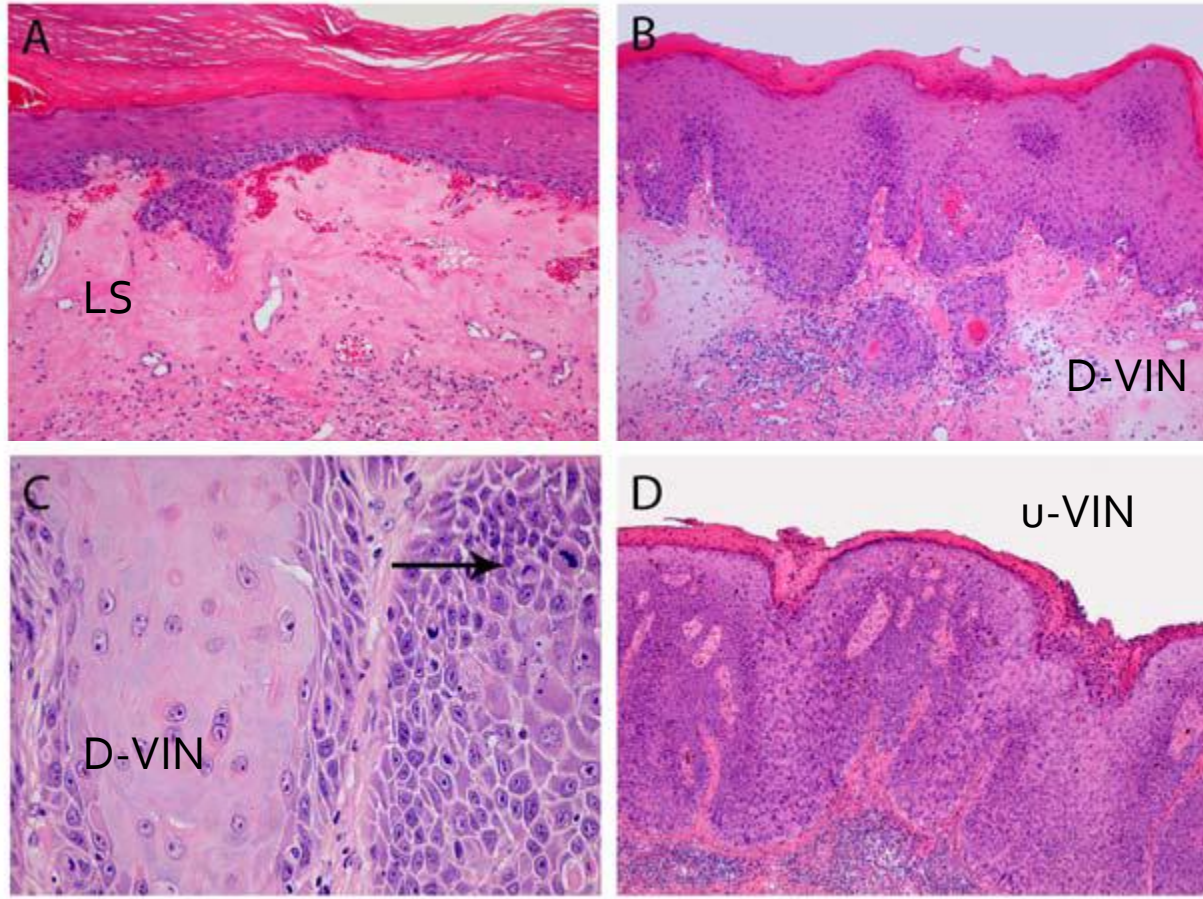
Aktualny podział VIN -ISSVD* 2004

- **u-VIN** - *usual type* (dawne VIN II i VIN III typu bazaloidalnego lub mieszanego) oraz
- **d-VIN**- (dawne VIN III typu zróżnicowanego lub VIN *simplex type*) stosownie do ich biologii, morfologii i etiopatogenezy.

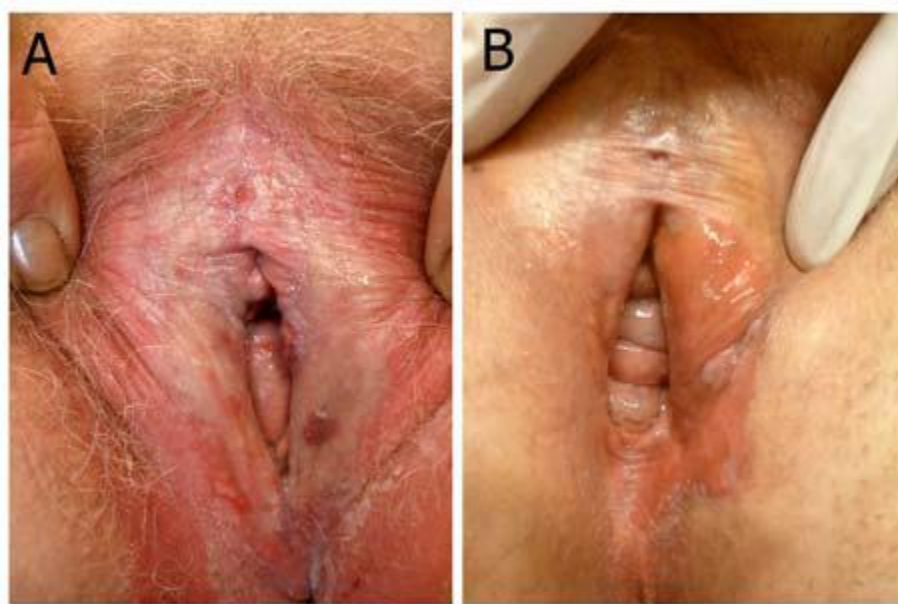
**W podziale tym nie uwzględnia się już pojęcia VIN I.
- ponieważ nie jest on prekursorem raka**

*International Society for the Study of Vulvar Disease

Obraz histopatologiczny



Obrazki kliniczne dla d-VIN

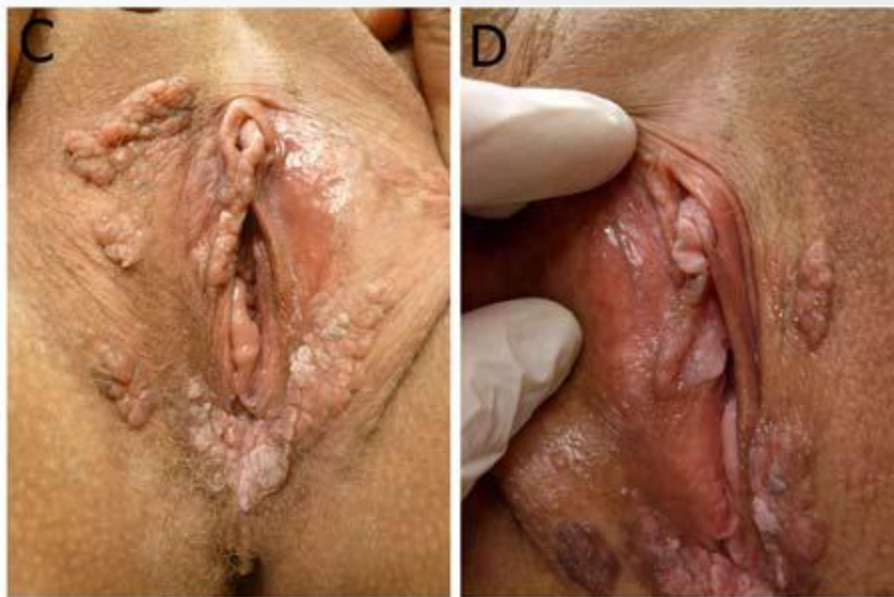


Leczenie d-VIN

Jest jedno/dwu-ogniskowy

- Chirurgiczne wycięcie zmiany z marginesem tkanek zdrowych
- Skiny vulvectomy
- Nie ma miejsca na leczenie farmakologiczne

Obrazki kliniczne dla uVIN



Leczenie u-VIN

- Imiquimod (Aldara, 3M Pharmaceuticals, St Paul, MN)
- Terapa fotodynamiczna
- 5-FU (Efudex)
- Interferon
- Cidofovir
- Chirurgia: lokalne wycięcie zmian zamiast vulvectomy.
Margines chirurgiczny nie jest prediktorem ryzyka rozwoju raka
 - Cold knife surgery:
 - Laser surgery/evaporisation.
- Szczepienia anty-HPV
- Obserwacja jest również opcją ponieważ ryzyko progresji do raka nieleczonego u-VIN 9-15%

Follow-up pacjentów ze zmianami przednowotworowymi

	Ryzyko progresji do raka	Follow-up Minimalna częstotliwość	Miejsce prowadzenia	Rodzaj follow-upu
Lichen sclerosus	2-6%	1 x /rok	POZ	badanie lek.
D-VIN nieleczony leczone	32% ¹ brak danych	Tailored Tailored	Przychodnia przykliniczna	badanie lek.
U –VIN nieleczony leczone	9-15.8% ² 3,3-5.7% ³	Co 3-6 m. Co 6-12 m.	Przychodnia przykliniczna	•badanie lek. •cytologia szyjki macicy 1/rok
Pacjenci z niedoborem odporności		1 x /rok	Przychodnia przykliniczna	•badanie lek. •cytologia szyjki macicy 1/rok

Piśmiennictwo dotyczące zasad follow-up

1. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H *et al.* *Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 24(2), 297-305 (2011).*

2. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecologic oncology, 97(2), 645-651 (2005).*

Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstetrics and gynecology, 106(6), 1319-1326 (2005).*

3. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA *et al.* *Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 45(5), 851-856 (2009).*

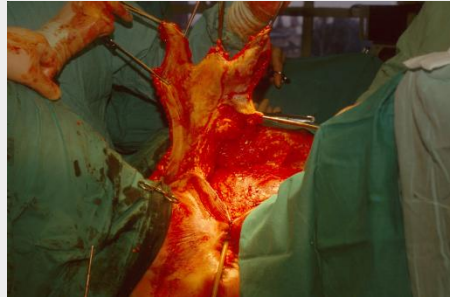
van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecologic oncology, 97(2), 645-651 (2005).*

Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstetrics and gynecology, 106(6), 1319-1326 (2005).*

Rak sromu (C51) 1,2/100tys, ~400-450/rok

Trudny nowotwór do opracowania metod leczenia:

- 1) Mała liczba pacjentów
- 2) Dwa różne mechanizmy etiopatogenezy (2/3 d-VIN, 1/3 u-VIN) z różną biologią powstałych na ich bazie raków z dużym udziałem indywidualnego immune escape (obniżona odporność nieswoista dla HPV-infected czy swoista dla starych bez infekcji HPV)
- 3) „Chirurgicznym markerem biologicznej aktywności” jest stan zajęcia węzłów chłonnych (Nx)
- 4) Dla N (-) 5-cioletnie przeżycie 80-100%, ale dla N (+) 25-57% (ogromne znaczenie prognostyczne)



- 5) Ale N(+) dla guzów do 2 cm <20% a nawet dla dużych guzów N(+) jest tylko w połowie przypadków

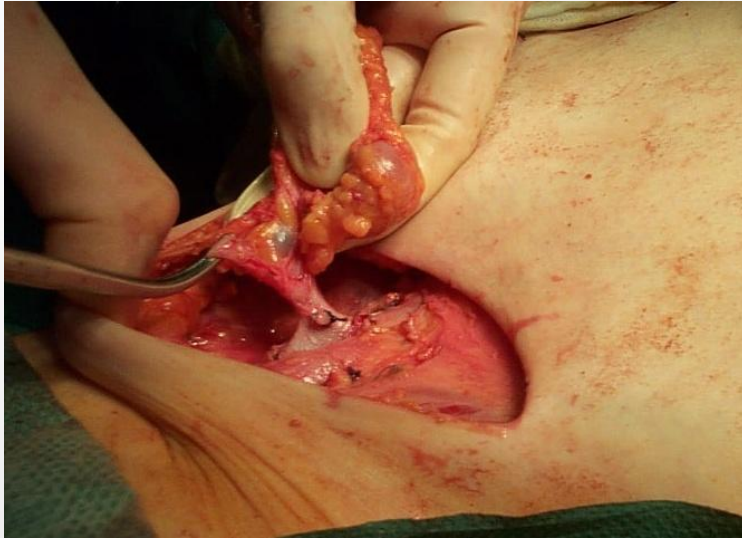


% N(+) w zależności od wielkości guza

Średnica guza	Przerzuty w węzłach *
< 1,0 cm	18,0%
1,1 – 2,0	19,4 %
2,1 – 3,0	31,4 %
3,1 – 4,0	54,3 %

* Homesley i wsp. Gynecol Oncol 1993;49:279

Koncepcja Sentinela znana od ponad 35 lat



Optymalną technikę detekcji stanowi *metoda skojarzona* obejmująca wykorzystanie znacznika izotopowego oraz błękitu metylenowego

Węzeł wartowniczy (WW) stanowi pierwszy węzeł chłonny na drodze spływu chłonki z obszaru objętego procesem nowotworowym.



Sentinel badano w nowotworach od 1977 a w raku sromu od 1994

- po raz pierwszy zastosowana w 1977 w leczeniu raka prącia i od tamtej pory adoptowana w czerniaku jako rutynowe postępowanie, wykonywana w większości przypadków wczesnego raka piersi, badana w raku szyjki macicy i od 1994 badana klinicznie w raku sromu.

Efekt badań – 38 badań klinicznych

- W 29 pracach trafność w identyfikacji przerzutów przy użyciu radiokoloidu i/lub błękitu metylowego posiadała wysoką negatywną wartość predykcyjną NPV >95%, ale 9 publikacji wskazywało na duży odsetek wyników fałszywie ujemnych (FNPV od 5% do 10%).

GROINSS-V, GOG 270

- 2 największych prospektywnych badań oceniających bezpieczeństwo zastosowania biopsji węzła wartowniczego w raku sromu
- N=403 J Clin Oncol. 2008 Feb 20;26(6):884-9. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer.
- N=418 J Clin Oncol. 2012 Jul 2. [Epub ahead of print] Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women With Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecologic Oncology Group Study.

GOG 270 Analiza czułości SLNB

Table 2. SLNB Sensitivity Analysis

Analysis	SLNB Result	Lymph Node Metastasis		Total	Statistics					
		Present	Absent		Sensitivity	90% CI	NPV (%)	90% CI	FNPV (%)	90% CI
By patients	Positive	121	0	121	91.7	86.7 to 95.3	96.3	93.9 to 97.9	3.7	2.1 to 6.1
	Negative	11	286	297						
	Total	132	286	418						
By groin	Positive	140	0	140	92.1	87.5 to 95.4	97.4	95.7 to 98.5	2.7	1.5 to 4.3
	Negative	12	441	453						
	Total	152	441	593						
In tumors < 4.0 cm	Positive	67	0	67					2.0	0.7 to 4.5
	Negative	4	198	202						
	Total	71	198	269						
In tumors ≥ 4.0 cm	Positive	54	0	54					7.4	3.5 to 13.4
	Negative	7	88	95						
	Total	61	88	149						

Abbreviations: FNPV, false-negative predictive value; NPV, negative predictive value; SLNB, sentinel lymph node biopsy.

GROINSS-V Analiza czułości SLNB

Table 4. SLNB Sensitivity Analysis in the GROINS V Study

SLNB Result	Lymph Node Metastasis		Total	Statistics		
	Present	Absent		Sensitivity (%)	NPV (%)	FNPV (%)
Positive	127	0	127			
Negative	8	268	276			
Total	135	268	403	94.1	97.1	2.9

Abbreviations: FNPV, false-negative predictive value; GROINS V, Gronigen International Sentinel Nodes Vulva study; NPV, negative predictive value; SLNB, sentinel lymph node biopsy.

WAŻNE (dane z GROINSS-V)

- Dla procedury węzła obserwuje się długą krzywą uczenia i jest ona zależna od doświadczenia chirurga, dlatego staje się wiarygodna dopiero po min. 10-krotnym wcześniejszym wykonaniu.
- Pracownia histopatologiczna powinna wykonać śródoperacyjnie ultrastaging (jedni twierdzą że wystarczy H&E bez IHC*, drudzy że musi być H&E z IHC**) pobranych węzłów.

* Moore RG et al. *Gynecol Oncol.* 2003 Nov;91(2):378-82. Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients: a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining.

** Regauer S. Histopathological work-up and interpretation of sentinel lymph nodes removed for vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2009; 55:174–181.

Metoda jest bezpieczna dla pacjentek kiedy:

- Zmiana jest jednoogniskowa o wielkości <4 cm,
- gdy węzły chłonne są nie podejrzane na podstawie oceny przedoperacyjnych badań obrazowych,
- Stosuje ją doświadczony zespół, w ośrodkach gdzie można przeprowadzić odpowiednią śródoperacyjną ocenę histopatologiczną (ultrastaging).

ETAPY PROCEDURY

- Przedoperacyjna scytygrafia? brak danych dla vSCC
Dane pochodzące z szyjki i piersi sugerują małą spójność obrazów SPECT z SLNB
- Czas podania radioizotopu:
Większość ośrodków preferuje 2-dniowy protokół z limfoscycntyografią dzień po podaniu.
Jednodniowe protokoły pozwalają na mniejszą dawkę radioizotopu i skracają pobyt w szpitalu (są tańsze)

Badania obrazowe – wykluczenie pacjentek z przerzutami

Table 1 Imaging in vulvar cancer

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Ultrasound [12]	87	69	48	94
Ultrasound + FNAC [12]	80	100	100	93
CT [12]	58	75	58	75
MRI [13,14•]	52–87	85–89	46–87	86–89
PET [15,16]	67–75	62–95	41–86	86–88

CT, computed tomography; FNAC, fine needle aspiration cytology; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Maaikje H.M. Oonk, et al. Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. Current Opinion in Oncology 2010, 22:481–486

Jak leczyć gdy SLNB (+)

- Wykrycie przerzutów w węźle wartowniku nie zwalnia od limfadenctomii i ewentualnego dalszego leczenia uzupełniającego^{1,2}
- Wraz z wielkością przerzutów do węzła wartownika rośnie ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych pozawartowniczych oraz skraca się przeżycie zależne od choroby³

- 1) Oonk MH, de Hullu JA, van der Zee AG. Curr Opin Oncol. 2010 Sep;22(5):481-6. Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer.
- 2) Regauer S. Histopathological work-up and interpretation of sentinel lymph nodes removed for vulvar squamous cell carcinoma. Histopathology 2009; 55:174–181.
- 3) Oonk MH, et al. Lancet Oncol. 2010 Jul;11(7):646-52. Epub 2010 May 25. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study.

GROINSS-V-II trwa – koniec 2014

- Limfoscytygrafia ?
- Preoperative imaging: USG/CT/PET-CT/MRI ?
- Leczenie mikroprzerzutów: Limfadenektomia pachwinowo-udowa czy RTX tego obszaru ?

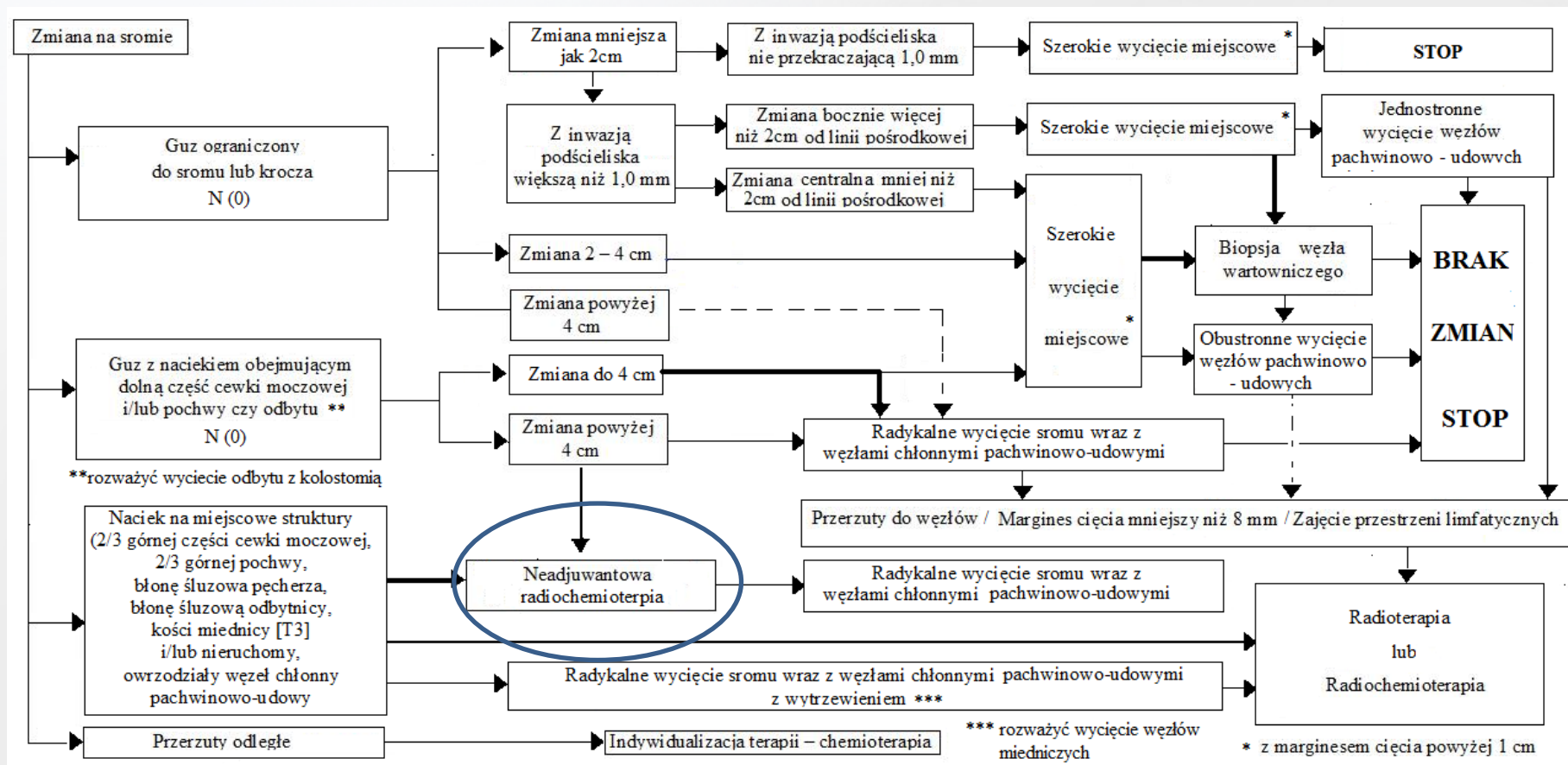
AKTUALNE STANDARDY LECZENIA CHIRURGICZNEGO

- Ośrodek wykonujący oznaczenia węzła wartowniczego
- Ośrodek bez możliwości oznaczania węzła wartowniczego

Radziszewski J, Kowalewska M, Jedrzejczak T, et al. The accuracy of the sentinel lymph node concept in early stage squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010; 116:473–477.

Rodzaj guza	Rodzaj i zakres limfadenectomii pachwinowej		
	Jednostro nna	Obustronna Technika trzech cięć	Obustronna w jednym bloku ze sromem
T₁A			
T₁B (guz położony bocznie dalej niż 2 cm od linii środkowej)	X		
T₁B (guz przyśrodkowy lub centralny- wargi sromowe mniejsze, łechtaczka)		X	
T₂ < 4 cm		X	
T₂ > 4 cm			X
T₃, T₄			X

Algorytm leczniczy



Neoadjuwantowa Radiochemioterapia

Najbardziej korzystny schemat postępowania w nieresekcyjnym, pierwotnym raku sromu:

- napromienianie na obszar sromu, węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy do dawki 45–50 Gy, w dawce frakcyjnej 1,8 Gy, następnie na obszar sromu do dawki 65 Gy, ewentualnie węzłów chłonnych pachwinowych do dawki 65–70 Gy w dawce frakcyjnej 2 Gy;
- chemioterapia: 5-Fu 1000 mg/m²/dobę w 96-godzinnym wlewie, cisplatyna 50 mg/m² w dniu 1., w 1. i 5. tyg. leczenia (ryc. 1.).

Neoadjuwantowa Radiochemioterapia

5-Fu 1000 mg/m²/dobę we wlewie 96-godzinnym, cisplatyna 50 mg/m² – dzień 1. tydzień 1.

napromienianie na obszar węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy do dawki 45–50 Gy po 1,8 Gy, podwyższenie dawki na srom do 50–65 Gy po 2 Gy – tydzień 1. do 5. lub do 7.

5-Fu 1000 mg/m²/dobę we wlewie 96-godzinnym, cisplatyna 50 mg/m² – dzień 1. tydzień 5.

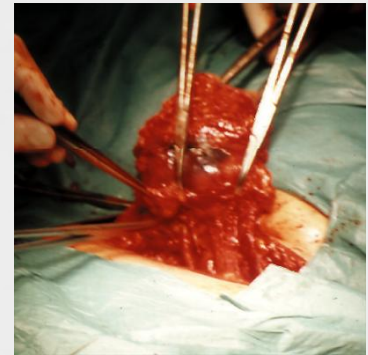
Radioterapia/radiochemioterapia radykalna

- nie można przeprowadzić leczenia operacyjnego oraz w przypadku naciekania kości miednicy, pęcherza moczowego lub odbytnicy (u chorych pragnących uniknąć kolostomii/urostomii)
- w pierwotnym leczeniu chorych młodych lub w średnim wieku z małym guzem o umiejscowieniu okołotechtaczkowym, u których leczenie operacyjne byłoby związane z pogorszeniem jakości życia.
- Samodzielna RTH/ RCTH w porównaniu do leczenia operacyjnego wczesnego raka sromu jest metodą mniej skuteczną i związaną z większym ryzykiem powikłań.

Radioterapia/radiochemioterapia pooperacyjna

- RTX uzupełniająca:
 - Przerzuty do węzłów chłonnych
 - Margines cięcia < 8 mm
 - Zajęcie przestrzeni limfatycznej
 - Głębokość inwazji podścieliska > 5 mm
 - 45-50 Gy/25frakcji ewentualnie boost 10-20 GY

Niepowodzenia leczenia raka sromu



Częstość występowania wznów raka sromu:

- 15-30 % pierwotnie operowanych

Leczenie wznów – brak danych EBM

Brak jest randomizowanych badań analizujących metody leczenia wznów raka sromu, które pozwoliłyby na dobór najbardziej właściwej strategii postępowania

(3-6 wznów na rok w pojedynczym ośrodku leczącym, od 60-100 wznów na rok w całym kraju)

Ostatnia dekada to tylko 4 publikacje

1. Sznurkowski JJ, Emerich J. Characteristic features of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. Ginekol Pol. 2010 Jan;81(1):12-9.
2. Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA, Davy MJ, van der Zee AG, Mourits MJ. Patterns of frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecologic Oncology 2006; 103:293-299.
3. Salom EM, Penalver M. Recurrent vulvar cancer. Current Treatment Options in Oncology 2002; 3:143-153.
4. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF study. Cancer 2000; 89:116-22.

Leczenie jest indywidualizowane

- Dobór właściwej metody leczenia wznowy zależy od rodzaju przeprowadzonego leczenia pierwotnego.
 1. Tylko pierwotna Chirurgia - rzadko
 2. Chirurgia + RTX (rodzaj i dawka) - najczęściej
 3. Neoadiuwant ChRTX + Chirurgia

Zasady leczenia wznów raka sromu:

I. Leczenie chirurgiczne (ma zasadnicze znaczenie)

- Celem jest całkowite usunięcie guza z bezpiecznym marginesem niezmienionych tkanek
- Jeżeli wykonano radykalną vulvectomię to wznowę wycina się z szerokim marginesem (WRLE).
- Gdy zajęta jest cewka moczowa lub odbytnica, należy wykonać odpowiedni typ wytrzewienia.

Do wytrzewienia można zakwalifikować chore:

1. W dobrym stanie ogólnym.
2. Bez przerzutów do węzłów chłonnych okołoaortalnych (ocena laparoskopowa)
3. Bez przerzutów odległych (TK klatki piersiowej i j. brzusznej)
4. Z nowotworem ograniczonym do miednicy mniejszej, bez naciekania jej ścian.
5. Wyrażające zgodę na zabieg operacyjny



Rzadsze warianty:

II. Leczenie chirurgiczne + Chemioterapia pooperacyjna

III. Wyłącznie chemioterapia: 5-fluorouracyl ,
mitomycyna C, doksorubicyna, bleomycyna

VI. Leczenie chirurgiczne + Radioterapia pooperacyjna

V. Wyłącznie radioterapia (teleterapia, brachyterapia)

VI. Leczenie skojarzone : Radioterapia +Chemioterapia

WNIOSEK

- Z uwagi na ilość przypadków oraz skojarzone metody terapeutyczne leczenie tego nowotworu powinno być scentralizowane.

Dziękuję za uwagę