

Rola radiochemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego raka sromu

The role of radio-chemotherapy in the treatment of patients with advanced vulvar cancer

Joanna Jońska-Gmyrek¹, Leszek Gmyrek², Ryszard Krynicki², Bogusław Lindner¹, Jagna Staniaszek¹,
Anna Dańska-Bidzińska², Mariusz Bidziński²

¹Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie;
kierownik Zakładu: doc. dr hab. Krzysztof Bujko

²Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie;
kierownik Kliniki: doc. dr hab. Mariusz Bidziński

Przeгляд Menopauzalny 2007; 6: 319–322

Streszczenie

Rak sromu jest chorobą rzadko występującą. Stanowi ok. 2,5–5% wszystkich nowotworów kobiecych narządów płciowych [1]. Rocznie odnotowuje się w Polsce ok. 350 nowych zachorowań i ponad 200 zgonów z powodu tej choroby. Najczęściej jest rozpoznawany u kobiet powyżej 6. dekadę życia, często obciążonych innymi chorobami, takimi jak choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca. Najistotniejszymi czynnikami prognostycznymi w przypadku raka płaskonabłonkowego sromu są stan regionalnych węzłów chłonnych i średnica nacieku w obrębie sromu. Rak sromu szerzy się przede wszystkim drogą bezpośredniego naciekania sąsiednich struktur (pochwa, cewka moczowa, odbył) lub powodując przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Ryzyko szerzenia się nowotworu drogą krwionośną jest znikome. Ze względu na fakt, że duża liczba chorych na raka sromu w Polsce jest diagnozowana w zaawansowanym stadium choroby, bardzo istotne jest przeprowadzenie leczenia z oszczędzeniem ważnych dla jakości życia narządów, takich jak pęcherz moczowy, cewka moczowa i zwieracz odbytu. Ponieważ przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego wymagałoby rozległych resekcji, postępowanie to nie jest szeroko akceptowane. W celu opracowania jak najbardziej optymalnego sposobu postępowania, pozwalającego na oszczędzenie ważnych funkcjonalnie narządów, zastosowanie radiochemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka sromu jest przedmiotem wielu badań.

Słowa kluczowe: rak sromu, leczenie, radiochemioterapia

Summary

Vulvar cancer is a rare neoplasm. It accounts for about 2.5-5% of all gynaecological malignancies [1]. In Poland there are about 350 new cases diagnosed and over 200 deaths, noted per year, due to vulvar cancer. This malignancy affects most frequently postmenopausal women, aged over 60, very often burdened with other diseases, such as coronary disease, hypertension, and diabetes. The most important prognostic factors in squamous cell vulvar carcinoma are: regional lymph nodes status, and tumour volume. Vulvar cancer spreads through direct expansion into adjacent organs, such as the vulva, urethra or anus, or to the regional lymph nodes. The risk of dissemination within the circulatory system is insignificant. Because a significant number of vulvar cancer patients in Poland are diagnosed in an advanced stage of the disease, the optimal treatment modality, which would spare functionally important organs, such as the urethra, urinary bladder and anus, is very important. Because surgical treatment of the disease in this stage would require extensive resections, this treatment modality is not widely accepted. To devise the optimal treatment modality, sparing functionally important organs, radio-chemotherapy in advanced vulvar cancer is the subject of a great number of studies.

Key words: vulvar cancer, treatment, radio-chemotherapy

Wstęp

Rak sromu jest nowotworem, który najczęściej występuje u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W ostatnim czasie notuje się również zachorowania w młodszych grupach wiekowych. Związane jest to prawdopodobnie z większym rozpowszechnieniem infekcji wirusowych, zwłaszcza HPV. Mimo faktu, że jest to relatywnie rzadki nowotwór, stanowi on bardzo poważny problem, ze względu na strukturę chorych zgłaszających się do leczenia. Podstawowym sposobem leczenia raka sromu we wczesnym stopniu zaawansowania jest chirurgia. Większość chorych, u których rozpoznano raka sromu, stanowią pacjentki w zaawansowanym stadium choroby. Poza tym, ponieważ są to kobiety starsze, często są obciążone chorobami współistniejącymi, co stanowi olbrzymi problem kliniczny. Rak sromu wykazuje tendencję do szerzenia się przede wszystkim drogą naciekania sąsiednich struktur i przerzutów do węzłów chłonnych, bardzo istotnym problemem jest więc przeprowadzenie radykalnego leczenia, bez istotnego pogorszenia komfortu przeżycia tych chorych. Radykalne usunięcie wszystkich zmian nowotworowych wymaga bardzo rozległych zabiegów, co wiąże się z usunięciem lub uszkodzeniem ważnych dla jakości życia narządów, takich jak pęcherz moczowy, cewka moczowa, zwieracz odbytu. Wobec powyższego priorytetem stało się opracowanie metod leczenia oszczędzającego raka sromu, bez pogorszenia indeksu terapeutycznego. Jedyną szansą na przeprowadzenie tego typu leczenia jest zastosowanie przedoperacyjnej lub samodzielnej radiochemioterapii. Radiochemioterapia w leczeniu chorych na zaawansowanego raka sromu jest od pewnego czasu przedmiotem intensywnych badań.

Zasadniczą metodą leczenia we wczesnych stopniach zaawansowania raka sromu jest leczenie chirurgiczne. Radykalne wycięcie sromu i węzłów chłonnych pachwinowo udowych w stopniu zaawansowania T1, T2 prowadzi do uzyskania ok. 80% przeżyć 5-letnich. Odsetek ten drastycznie spada w stopniach zaawansowania T3, T4, gdzie obserwuje się ok. 40% 5-letnich przeżyć, natomiast przy stwierdzeniu nieresekwalnych przerzutów do węzłów chłonnych pachwinowych trwale wyleczenia są niezwykle rzadkością. Jedynym sposobem poprawy wyleczalności zaawansowanego raka sromu w przeszłości były rozległe techniki egzenteracyjne, prowadzące do znacznego upośledzenia funkcjonowania chorych. Choć operacje tego typu doprowadziły do poprawy wyników wyleczeń miejscowych, ze względu na wysoką umieralność okołoperacyjną, często przewlekłą rekonwalescencję, trudności w gojeniu się ran i zakażeń, z czym wiązało się znaczne upośledzenie jakości życia chorych, nie uzyskały szerokiej akceptacji.

Olbrzymim problemem klinicznym jest fakt, że duża grupa chorych podejmujących leczenie w większości polskich ośrodków onkologicznych to pacjentki w stopniach zaawansowania T3, T4 z częstym naciekiem ujścia

zewnątrznego cewki moczowej, gdy efekty samego leczenia chirurgicznego są niezadowalające. W tych przypadkach poprawy skuteczności leczenia upatruje się w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem radiochemioterapii. Priorytetem u tych chorych stało się dążenie do jak najbardziej oszczędzającego leczenia, z zachowaniem funkcji zwieraczy. Zastosowanie radiochemioterapii zamiast dużych okaleczających zabiegów to doskonała szansa na poprawę komfortu przeżycia chorych, bez obniżenia efektywności terapeutycznej. Badania dotyczące zastosowania radiochemioterapii w raku sromu rozpoczęto ze względu wcześniejsze sukcesy związane z tego typu leczeniem w innych lokalizacjach [2]. Doświadczenia kliniczne z zastosowaniem radiochemioterapii w wielu lokalizacjach, w tym w raku szyjki macicy, odbytu i sromu potwierdziły wysoką skuteczność tych schematów terapeutycznych zarówno w leczeniu skojarzonym, jak i samodzielnym. Dzięki postępom w aplikacji radioterapii i doborze chemioterapeutyków, doprowadzono do uzyskania wysokiego odsetka regresji nowotworu, przy akceptowalnym poziomie toksyczności leczenia. W chwili obecnej chemiowrażliwość raka sromu wydaje się być dość dobrze udokumentowana.

W ostatnim czasie ukazuje się coraz więcej doniesień o możliwości zastosowania leczenia skojarzonego w pierwotnym leczeniu chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego raka sromu [3–9].

Ze względu na rzadkość występowania raka sromu, przeprowadzenie wieloosrodkowych badań klinicznych z randomizacją, wykazujących wyższość leczenia skojarzonego nad samodzielną radioterapią jest trudne. Mimo faktu, że w przedstawionych w piśmiennictwie badaniach brały udział niewielkie grupy chorych (4–73 osób), wyniki leczenia skojarzonego są bardzo obiecujące.

Wśród prezentowanych w literaturze badań najczęściej stosowane schematy chemioterapii, w których wykazano poprawę indeksu terapeutycznego, przedstawiają się następująco:

- 5-Fu + cisplatyna [3, 5, 6, 10],
- 5-Fu + mitomycyna [4, 11, 12].

W badaniach z zastosowaniem bleomycyny nie wykazano poprawy skuteczności leczenia [7].

Eifel i wsp. [3] przedstawili wyniki badania retrospektywnego, w którym wzięto udział 12 chorych (u 11 rozpoznano pierwotny, a u 1 nawrotowy rak sromu). Przeprowadzono napromienianie w dawce frakcyjnej 2 Gy do dawki całkowitej 40 Gy na obszar miednicy i węzłów chłonnych pachwinowych oraz 40–50 Gy na obszar guza sromu. Napromienianie przeprowadzano 5 razy w tygodniu. W chemioterapii zastosowano następujący schemat:

5-Fu 250 mg/m²/dobę w 96-godzinny wlew, cisplatyna 4 mg/m²/dobę w 96-godzinny wlew, w 1., 2., 3., 4. tyg. leczenia.

Po 6 tyg. od zakończenia leczenia przeprowadzano szerokie wycięcie miejscowe z marginesem, usunięcie

węzłów chłonnych w przypadku podejrzenia o zajęcie. Zabieg operacyjny przeprowadzono u 80% chorych.

W kolejnej pracy Landoniego i wsp. [4] przedstawiono wyniki badania prospektywnego. W badaniu wzięto udział 58 chorych – 41 z pierwotnym i 17 z nawrotowym rakiem sromu. Przeprowadzono napromienianie na obszar węzłów chłonnych miednicy, pachwinowych i sromu do dawki 54 Gy, po 1,8 Gy w 1., 2., 3., 4., 7. i 8. tyg. leczenia. Chemioterapia była stosowana w następującym schemacie:

5-Fu 750 mg/m²/dobę/5 dni, mitomycyna 15 mg/m²/dzień w 1., 7. tyg.

W 2–3 tyg. po leczeniu przeprowadzano radykalne usunięcie sromu. Zabieg operacyjny wykonano u 12 chorych.

Montana i wsp. [5] przedstawili wyniki badania II fazy GOG, w którym wzięto udział 46 chorych. U wszystkich rozpoznano pierwotnego raka sromu. Przeprowadzono napromienianie na obszar sromu, węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy do dawki 47,6 Gy w dawce frakcyjnej 1,7 Gy, w 1., 2., 5., 6. tyg. Przez pierwsze 4 dni w każdym cyklu, napromienianie stosowano 2 razy dziennie. Zastosowano chemioterapię w następującym składzie 5-Fu 1000 mg/m²/dobę w 96-godzinym wlewie i cisplatyna 50 mg/m² w 1. i 5. tyg. W ciągu 4–8 tyg. po leczeniu przeprowadzano szerokie wycięcie miejscowe z obustronną limfadenektomią pachwinową. Zabieg operacyjny przeprowadzono u 42 chorych (91%).

W pracy Moore i wsp. [6] opisano wyniki badania GOG II fazy. Badanie przeprowadzono przy udziale 73 chorych. U wszystkich rozpoznano pierwotnego raka sromu, w stopniu zaawansowania T3 i T4. Wykonano napromienianie na obszar sromu, węzłów chłonnych miednicy i pachwinowych do dawki 47,6 Gy, w dawce frakcyjnej 1,7 Gy, w 1., 2., 5., 6. tyg. Chemioterapia przebiegała wg schematu 5-Fu 1000 mg/m²/dobę/4 dni, cisplatyna 50 mg/m² w 1. i 5. tyg. Przez pierwsze 4 dni w każdym cyklu stosowano napromienianie 2 razy dziennie. Po 4–8 tyg. przeprowadzano szerokie wycięcie

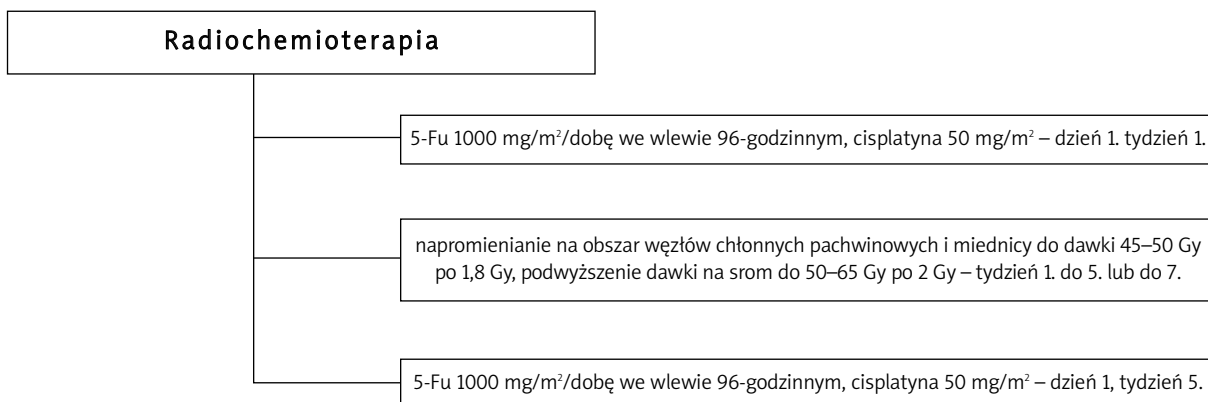
miejscowe z obustronną limfadenektomią pachwinową. Zabieg operacyjny wykonano u 67 (83%) chorych, 3 osoby nie wyraziły na niego zgody. W badaniu tym, podobnie jak w poprzednim, u ok. 70% pacjentek, u których uzyskano całkowitą regresję guza, w ocenie histopatologicznej nie stwierdzono zmian nowotworowych.

Przedmiotem pracy Scheistroena i wsp. [7] było badanie retrospektywne, w którym wzięto udział 42 chorych. U 20 kobiet rozpoznano pierwotnego, a u 22 nawrotowego raka sromu. Przeprowadzono napromienianie na obszar sromu, węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy do dawki 30 Gy w dawce frakcyjnej 3 Gy w 1. i 3. tyg., a także chemioterapię wg schematu bleomycyna 30 mg w dniu 1., 3., 5., 15. i 17. do pełnej dawki 180 mg. Po 3–8 tyg. wykonano radykalne usunięcie sromu. Użytkowano resekcję u 20% chorych.

Obecnie trwa badanie II fazy GOG [8]. W badaniu biorą udział chore na pierwotnego raka sromu w stopniu zaawansowania T3, T4. W leczeniu stosuje się przedoperacyjne wycięcie węzłów chłonnych pachwinowych, jeżeli są resekcyjne, a także napromienianie na obszar sromu, węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy do dawki 57,6 Gy. Podaje się cisplatynę w dawce 50 mg/m² raz w tyg. Po 6–8 tyg. przeprowadza się wycięcie wszystkich zmian rezydualnych. W przypadku całkowitej odpowiedzi klinicznej wykonywana jest biopsja miejsca guza pierwotnego.

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, wydaje się, że najbardziej korzystny schemat postępowania w nie-resekcyjnym, pierwotnym raku sromu jest następujący:

- 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-godzinym wlewie, cisplatyna 50 mg/m² w dniu 1., w 1. i 5. tyg. leczenia (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat przedstawiający zastosowanie radiochemioterapii u chorych na raka sromu

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się 4–8 tyg. po leczeniu. W przypadku braku CR, przeprowadza się szerokie wycięcie miejscowe sromu z obustronną limfadenektomią pachwinową. W przypadku całkowitej regresji zmian nowotworowych – biopsję miejsc pierwotnie objętych naciekem nowotworowym.

Mimo faktu, że u chorych na zaawansowanego raka sromu bardzo istotne jest zachowanie narządów ważnych dla jakości życia, bez obniżenia indeksu terapeutycznego, należy zwrócić także uwagę na ocenę toksyczności leczenia, związanej z tym postępowaniem. Również w badaniach przedstawiających ocenę skuteczności radiochemioterapii wiele uwagi poświęcono wczesnej i późnej toksyczności leczenia. W jednym z niedawno opublikowanych doniesień, analizujących szczegółowo tolerancję radiochemioterapii u chorych na zaawansowanego raka sromu, wskazano na wysoki odsetek powikłań. W badaniu przedstawionym przez Mulayim i wsp. [13] powikłania śmiertelne wystąpiły u 11,7% leczonych chorych (2/17). Przyczyną bezpośrednią powikłań śmiertelnych był wstrząs septyczny, spowodowany neutropenią, która wystąpiła po podaniu mitomycyny C. Objawy toksyczne, wymagające przerwy w leczeniu wystąpiły u 26% chorych. Istotny problem kliniczny stanowią również odczyny popromienne, wymagające przerw w leczeniu, występujące nawet u 40% leczonych chorych.

Wśród chorych leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie również notowano przypadki wstrząsu septycznego ze skutkiem śmiertelnym, będącego następstwem neutropenii po podaniu 5-Fu i mitomycyny C. Przypadki ostrego odczynu popromiennego, będące przyczyną przerw w napromienianiu, nie są również zjawiskiem rzadkim.

Jak przedstawiono powyżej, u chorych na zaawansowanego raka sromu, u których stwierdza się naciek ważnych funkcjonalnie narządów, takich jak cewka moczowa, pęcherz, zwieracz odbytu, priorytetem jest możliwość zastosowania jak najmniej okaleczającego leczenia bez pogorszenia indeksu terapeutycznego. Liczne badania kliniczne wykazały wyższość radiochemioterapii nad radioterapią lub wręcz chirurgią. Jednak biorąc pod uwagę strukturę chorych, u których rozpoznaje się zaawansowanego raka sromu, ich wiek oraz często obciążenia internistyczne, przy zaleceniu odpowiedniego schematu terapeutycznego należy zawsze mieć na uwadze możliwość wystąpienia powikłań. Zastosowane leczenie powinno być wynikiem bilansu zysku i ryzyka wynikającego z wyboru odpowiedniego schematu leczenia o założeniu radykalnym.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2003.
2. Panek G, Gawrychowski K, Bidziński M i wsp. Przypadek skutecznego zastosowania plazmidowego wektora ekspresyjnego psFLT i chemioradio-

terapii do leczenia zaawansowanego miejscowo raka sromu. *Prz Menopauz* 2005; 4: 17-21.

3. Eifel PJ, Morris M, Burke TW, et al. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracyl with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 51-6.
4. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracyl and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 321-7.
5. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1007-13.
6. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 79-85.
7. Scheistroen M, Trope C. Combined bleomycin and irradiation in preoperative treatment of advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Acta Oncol* 1993; 32: 657-61.
8. Van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, et al. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19, 3, CD003752.
9. Gadduci A, Cionini L, Romanini A, et al. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60: 227-41.
10. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, et al. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracyl for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 258-61.
11. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, et al. Combined preoperative radiochemotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1996; 77: 1472-8.
12. Han SC, Kim DH, Higgins SA, et al. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1235-44.
13. Mulayim N, Silver DF, Schwarz PE, Higgins S. Chemoradiation with 5-fluorouracyl and mitomycin C in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 659-66.
14. Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J, et al. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 640-4.