

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA
DOTTORATO DI RICERCA IN GINECOLOGIA ONCOLOGICA
XXIII CICLO

**TRATTAMENTO DEL CARCINOMA
DELLA VULVA RECIDIVO
O LOCALMENTE AVANZATO:
RUOLO E POSSIBILITA' DI
CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE**

Dott.ssa SILVIA MALBERTI
MATR. 534465

RELATORE Prof.ssa Nicoletta Colombo
CORRELATORE Dott. Andrea Alberto Lissoni

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1:

carcinoma della vulva: epidemiologia, istologia, stadiazione, clinica, esami diagnostici, terapia

1.1 Epidemiologia	pag.4
1.2 Anatomia patologica	pag.4-5
1.3 Stadiazione	pag.6-9
1.4 Clinica	pag. 9-10
1.5 Esami diagnostici	pag. 10-11
1.6 Terapia	pag. 11-17

CAPITOLO 2:

nostra esperienza

2.1 Materiali e metodi	pag.19-24
2.2 Risultati	pag. 25-31
2.3 Discussione e conclusioni	pag .30-37

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

Al momento della diagnosi, il 30-40% dei carcinomi squamocellulari della vulva si presentano allo stadio III-IV. Il trattamento standard consiste nella vulvectomy radicale con linfadenectomia inguino-femorale bilaterale associata a resezione parziale di uretra, vagina, ano o ad eviscerazione. Questo comporta, scarsa qualità di vita e severe complicanze postoperatorie con peraltro tassi di sopravvivenza insoddisfacenti.

Boronow (24) per primo dimostrò come la radioterapia preoperatoria determinasse un controllo locale della malattia nell'86% dei pazienti con carcinoma vulvare avanzato, evitando così di ricorrere a procedure chirurgiche radicali quali l'eviscerazione.

Altri Autori hanno confermato come la combinazione radioterapia preoperatoria-chirurgia rappresenti una valida opzione terapeutica del carcinoma vulvare localmente avanzato, sebbene con tassi variabili di successo (18; 24-26). Alcuni agenti antitumorali quali il 5-fluoruracile hanno un effetto radiosensibilizzante, per cui hanno un'azione sinergica con le radiazioni ionizzanti.

Molti studi, peraltro eseguiti in entità di pazienti reclutati, hanno avvalorato l'efficacia della chemio-radioterapia neoadiuvante quale trattamento primario del carcinoma della vulva localmente avanzato o recidivo [5-9].

Tuttavia, contrariamente a quanto dimostrato per il carcinoma della cervice uterina, la chemioterapia neoadiuvante ha dato effetti contrastanti nella cura del carcinoma squamoso della vulva localmente avanzato [10-14].

La terapia basata su cisplatino e 5-fluoruracile appare più efficace di quella che utilizza il cisplatino da solo, ma non migliore del 5-fluoruracile utilizzato singolarmente.

Risultati precisi in merito alla chemioterapia neoadiuvante con paclitaxel e cisplatino ancora mancano.

CAPITOLO 1

CARCINOMA DELLA VULVA:

EPIDEMIOLOGIA, ISTOLOGIA, STADIAZIONE, CLINICA,

ESAMI DIAGNOSTICI, TERAPIA

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma invasivo della vulva rappresenta approssimativamente il 3-5% delle neoplasie maligne del tratto genitale femminile.

L'incidenza annuale è di 1-2 : 100000 donne.

L'incidenza è 10 volte superiore nelle donne con più di 75 anni di età.

L'istotipo più frequente è il carcinoma spinocellulare, che rappresenta il 85-90% dei tumori maligni della vulva. Seguono in ordine decrescente di frequenza il melanoma maligno della vulva 2.4-5%, il carcinoma della Ghiandola di Bartolini 1-3%, il carcinoma di Paget invasivo o intraepiteliale, il sarcoma della vulva, il tumore metastatico della vulva e il carcinoma basocellulare.

Il carcinoma verrucoso è una variante poco aggressiva del carcinoma squamocellulare della vulva con una scarsa tendenza alla diffusione linfatica.

Classicamente è un tumore dell'età avanzata, ma negli ultimi vent'anni, si è osservata una diminuzione dell'età d'incidenza.

1.2 ANATOMIA PATOLOGICA

Il carcinoma squamocellulare della vulva può presentarsi come :

Carcinoma invasivo superficiale: lesione singola di diametro ≤ 2 cm e con profondità d'invasione inferiore o uguale a 1 mm

Carcinoma invasivo: diviso in tre istotipi

- o cheratinizzante: caratterizzato da un aspetto differenziato e altamente cheratinizzato

- bowenoide: è caratterizzato da cellule mature con coilocitosi, pleiomorfismo nucleare e multinucleazione. La superficie è papillare, coperta da epitelio squamoso ipercheratosico, con un aspetto esofitico e condilomatoso.
- basaloide: mostra una popolazione uniforme di piccole cellule, ovoidali, di tipo basale con un alto rapporto nucleo-citoplasmatico e senza maturazione squamosa

Il reperto del patologo deve includere informazioni su :

- a) profondità d'invasione e spessore;
- b) presenza /assenza degli spazi capillari simili;
- c) diametro del tumore;
- d) grado istologico;

Tutti questi aspetti, così come il numero dei linfonodi interessati da neoplasia, la percentuale d'interessamento linfonodale e la percentuale di diffusione extracapsulare hanno importanza nella definizione della prognosi.

Il carcinoma cheratinizzante è il più frequente, tipico dell'età avanzata, essendo l'età media di comparsa maggiore di 60 anni. La lesione epiteliale adiacente ad esso è frequentemente l'iperplasia squamosa e/o lichen sclerosus.

Viceversa il carcinoma bowenoide (warty o condilomatoso) e il carcinoma basaloide interessano pazienti di età inferiore a 60 anni.

Spesso la lesione adiacente a tale tipo di carcinoma è la VIN warty o basaloide.

1.3.STADIAZIONE

La stadiazione FIGO del 1995 (tab.1) è stata ridefinita nel 2009, come indicato nella tabella n.2 (8).

Tab.1 Stadiazione clinico – chirurgica FIGO del 1995

STADIO	DEFINIZIONE	TNM
0	Carcinoma in situ VIN III	Tis
IA	tumore di diametro ≤ 2 cm, confinato alla vulva o perineo, con un'invasione stromale ≤ 1.0 mm assenza di metastasi linfonodali	T1a N0 M0
I B	tumore di diametro ≤ 2 cm, confinato alla vulva o perineo, con un'invasione stromale >1.0 mm assenza di metastasi linfonodali	T1b N0 M0
II	tumore di diametro > 2 cm, confinato alla vulva o/o perineo, con assenza di metastasi linfonodali	T2 N0 M0
III	tumore di qualsiasi dimensione con interessamento del 1/3 distale dell'uretra e/o vagina e/o ano e/o metastasi linfonodali inguinali monolaterali	T3 N0 M0 T3 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N1 M0
IVA	tumore che invade una o piu' delle seguenti strutture: 1/3 prossimale dell'uretra, mucosa vescicole, mucosa rettale, sinfisi pubica e/o metastasi linfonodali inguinali bilaterali.	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0 T4 N0-2 M0
IVB	metastasi a distanza comprensive di metastasi ai linfonodi pelvici	T1-4 N0-2 M1

Tab2 Nuova stadiazione FIGO del 2009:

STADIO	DEFINIZIONE
I	tumore confinato alla vulva
IA	tumore di diametro < 2 cm, confinato alla vulva o perineo, con un'invasione stromale ≤ 1.0 mm assenza di metastasi linfonodali
I B	tumore di diametro > 2 cm o con un'invasione stromale >1.0 mm confinato alla vulva o al perineo, assenza di metastasi linfonodali
II	tumore di qualsiasi dimensione che coinvolge le strutture perineali adiacenti(terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano), assenza di metastasi linfonodali
III	tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento le strutture perineali adiacenti(terzo inferiore di uretra, terzo inferiore di vagina, ano), presenza di metastasi linfonodali
IIIA	1 metastasi linfonodale (≥ 5 mm) 1-2 metastasi linfonodali (<5mm)
IIIB	2 o più metastasi linfonodali (≥ 5 mm) 3 o più metastasi linfonodali (< 5mm)
IIIC	1 linfonodo positivo con invasione extracapsulare
IV	tumore che interessa il terzo superiore di uretra e vagina o strutture a distanza
IVA	tumore che invade una delle seguenti strutture: -mucosa dell'uretra prossimale e/o vaginale, mucosa vescicole, mucosa rettale o tumore fisso alla parete pelvica - presenza di linfonodi inguino-femorali fissi o ulcerati
IVB	metastasi a distanza comprensive di metastasi ai linfonodi pelvici

La nuova classificazione FIGO si è resa necessaria alla luce di alcune considerazioni che già nel 1991 the Gynecologic Oncologic Group (GOG) , aveva sottolineato.

Prima di tutto, la stadiazione del 1988 non correlava in maniera univoca lo stadio alla prognosi; per gli stadi I e II non c'è una diversa sopravvivenza .Viceversa lo stadio III comprendeva un'eterogeneità di condizioni con sopravvivenze comprese tra il 100-34%.Infatti un tumore di 2 cm di diametro o meno , che coinvolge vagina /uretra , ma senza invasione linfonodale ha una sopravvivenza del 100%; un tumore di dimensioni < 2 cm con un linfonodo positivo ha una sopravvivenza del 95%, mentre un tumore di diametro > 8 cm con pero' 2 linfonodi positivi ha una sopravvivenza del 34%; eppure tutte queste condizioni erano incluse nel medesimo stadio.Infine la vecchia classificazione chirurgica del 1988 non considerava il numero di linfonodi positivi e le caratteristiche istopatologiche.

Lo studio del GOG riporta una sopravvivenza a 5 anni del 90.9% in assenza di linfonodi positivi; del 72.5% in presenza di 1-2 linfonodi positivi; del 36.1% con 3-4 linfonodi positivi; del 24% con 5-6 linfonodi positivi e dello 0% con 7 o piu' linfonodi positivi (9).

Inoltre il significato delle caratteristiche morfologiche dei linfonodi positivi si è evidenziato nel 1991 quando Origoni et all (10) hanno dimostrato una sopravvivenza del 90%, 41.6% e 20.6% per metastasi linfonodali di dimensioni

rispettivamente inferiori a 5 mm, tra 5-15 mm e maggiori di 15 mm

rispettivamente (p. =0.01)

La dimensione del tumore, lo stadio , il coinvolgimento degli spazi linfo-vascolari e lo stato linfonodale sono fattori prognostici fondamentali per il carcinoma squamocellulare della vulva.

La profondità dell'invasione stromale misurata dal punto piu' superficiale della papilla dermica adiacente al tumore, al punto piu' profondo d'invasione da parte del tumore rappresenta il fattore predittivo piu' importante di coinvolgimento linfonodale nei pazienti con malattia T1 (7).

1.4 CLINICA

Segni non patognomonic sono il prurito, bruciore, il senso di fastidio, il dolore è raro. L'elasticità dell'area vulvo-vaginale può consentire la crescita di tessuto tumorale anche con necrosi estese e ulcerazioni senza la comparsa di dolore. Il dolore può sopraggiungere per sovrainfezioni e ovviamente nelle neoplasie avanzate. Il sanguinamento è raro; esso può verificarsi in presenza di una neoplasia che erode le pareti di un vaso. Più frequenti le secrezioni maleodoranti dovute ad infezioni associate da germi aerobi o anaerobi su lesioni ulcerate o esofitiche.

Nella maggior parte dei casi è la presenza di una neoformazione apprezzabile che conduce la paziente dal medico.

Nelle fasi iniziali il carcinoma spinocellulare invasivo si presenta come una piccola lesione ulcerata, a margini infiltrati e rilevati, con perdita saniosa striata di sangue.

In una piccola percentuale dei casi la lesione ha aspetto esofitico o bowenoide.

La lesione si localizza nelle seguenti sedi:

-50% piccole labbra

- 45% grandi labbra

-5% clitoride e vestibolo.

Le perdite saniose - emorragiche e il dolore aumentano nel tempo.

La diagnosi di solito è tardiva sia per la non precoce sintomatologia, sia perché la sede non è facilmente autoesaminabile, sia perché le pazienti, per pudore, tendono a trascurare o a minimizzare per lunghi periodi la presenza di una lesione vulvare e non si sottopongono facilmente a controllo medico.

1.5 ESAMI DIAGNOSTICI

L'approccio diagnostico prevede nell'ordine:

- ispezione accurata dei genitali esterni, del perineo, delle stazioni linfonodali inguinali;
- misurazione centimetrica della lesione e delle eventuali adenopatie inguinali;
- vulvosopia;
- biopsia mirata unica o multipla;
- TAC / PET;

La presenza di linfonodi inguinali palpabili non implica necessariamente la presenza di metastasi linfonodali. Viceversa circa il 25% delle pazienti senza linfonodi inguinali palpabili ha metastasi istologiche ai linfonodi.

La molteplicità delle biopsie è raccomandata data la possibilità di lesioni multifocali e la possibilità di lesioni multifocali e la possibile coesistenza di foci di diverso tipo in diverse aree vulvari.

La citologia è di scarsa utilità, essendo diagnostica solo nelle lesioni ulcerate.

1.6.TERAPIA

Nel carcinoma invasivo della vulva recidivo o localmente avanzato, il ricorso alla chirurgia costituisce il trattamento standard. Uno dei motivi per cui la chirurgia costituisce il primo e principale trattamento della malattia, oltre ovviamente all'efficacia della stessa è la scarsa tolleranza alla terapia radiante; la cute della vulva infatti è sottile, sensibile e altamente vascolarizzata. La radioterapia in questa sede, generalmente determina reazioni acute quali infiammazione seguita da desquamazione. Questo risulta fastidioso oltre che doloroso per le pazienti soprattutto le più anziane che possono presentare escoriazione dei tessuti con conseguente perdita di urina e diarrea. Reazioni tardive includono restringimento dell'introito vaginale, ispessimento della cute accompagnate da edema e fibrosi sottocutanea. Numerose anche le teleangectasie con ovvi risvolti sulla sfera psico-sessuale. I numerosi effetti indotti dalla radioterapia ne hanno pertanto limitato l'uso.

La chirurgia resta il trattamento di elezione del carcinoma della vulva. L'entità dell'intervento dipende dall'estensione locale, dallo stato dei linfonodi regionali e dall'età della paziente.

Inoltre, patologie di accompagnamento legate all'età (obesità, cardiopatie, ipertensione) incidono sfavorevolmente sulle condizioni generali delle pazienti e rendono problematico il ricorso alla chirurgia. Analogamente, per le pazienti giovani, difficoltà alla realizzazione di una chirurgia vulvare possono derivare da ripercussioni sessuali o psichiche.

Per molti anni, l'approccio terapeutico standard è consistito nella

Vulvectomy radicale con dissezione inguino-femorale bilaterale, seguita da linfadenectomia pelvica se i linfonodi inguino-femorali erano positivi all'esame estemporaneo.

L'eviscerazione pelvica associata alla vulvectomy radicale e alla linfadenectomia era l'intervento d'elezione nelle forme localmente avanzate.

Da sempre buoni risultati si sono ottenuti dopo una prima chirurgia nelle forme iniziali di malattia, con un buon controllo locale della malattia e un basso tasso di recidive linfonodali.

Tuttavia, frequentemente molte di queste pazienti sono state poi sottoposte a radioterapia sia per la presenza di tumore residuo attorno ai margini della lesione primitiva, sia per le caratteristiche istologiche, prognosticamente sfavorevoli, del tumore, sia per la recidiva linfonodale.

Sia la chirurgia primitiva sia la successiva radioterapia possono determinare un significativo aumento della morbosità, peggiorando notevolmente la qualità di vita delle pazienti. Anche i problemi psicologici legati alla sfera sessuale sono frequenti e di non scarsa rilevanza.

Tuttavia, negli ultimi anni una serie di modifiche alla procedura chirurgica si sono rese necessarie in considerazione sia delle complicanze (intra e postchirurgiche) che delle sequele (alterazione dell'immagine corporea, disfunzioni sessuali) legate all'intervento demolitivo.

Tali modifiche, nell'ambito di un approccio più conservativo, riguardano:

- a) la vulvectomy e la linfadenectomia inguino-femorale eseguite attraverso incisioni separate (vantaggio nella guarigione della ferita, minore morbidità);
- b) rinuncia all'esecuzione della linfadenectomia pelvica (mancanza di metastasi linfonodali pelviche in assenza di quelle ai linfonodi inguino-femorali);
- c) rinuncia alla linfadenectomia inguino femorale bilaterali nelle lesioni piccole e laterali (assenza di metastasi controlaterali, in assenza di positività ipsilaterali);
- d) non necessità della dissezione dei linfonodi inguino-femorali quando l'invasione stromale è ≤ 1 mm ;
- e) escissione con una clearance di 1 cm nelle lesioni laterali unifocali di diametro ≤ 2 cm..

Le lesioni più piccole possono essere trattate con una emivulvectomy o vulvectomy radicale parziale, che permettono di conservare i tessuti vulvari sani, specialmente

nell'area del clitoride. Nei primi stadi di malattia, la linfadenectomia superficiale e profonda viene eseguita solo se il linfonodo sentinella è negativo.

Il tessuto linfonodale inguinale viene suddiviso nel seguente modo: linfonodi inguinali e linfonodi femorali, oppure in superficiali e profondi rispettivamente. Sono separati dalla fascia lata e dalla guaina femorale, che è la porzione di fascia lata che ricopre il triangolo femorale. Il tessuto di sostegno dei linfonodi inguinali superficiali si trova lungo vene di drenaggio che sono: la safena, la pudenda esterna, l'iliaca circonflessa superficiale e i vasi epigastrici superficiali inferiori.

La guaina femorale e la fascia cribriforme coprono il canale femorale che viene anche definito *triangolo femorale*. I vasi linfatici che provengono dai linfonodi inguinali superficiali perforano la fascia cribriforme e scaricano nei linfonodi inguinali profondi sottostanti e la vena safena si scarica direttamente nella femorale a livello della fossa ovale. I linfonodi inguinali profondi o femorali sono localizzati, in modo più regolare, medialmente e paralleli alla vena femorale. La guaina femorale divide quest'area in tre parti con setti che sono adiacenti al tessuto muscolare sottostante.

Il compartimento laterale contiene l'arteria femorale, il compartimento medio la vena femorale ed il più interno i linfonodi femorali. Classicamente la linfadenectomia inguinale comporta l'asportazione dei linfonodi inguinali sia superficiali che profondi. I linfonodi inguinali superficiali sono quelli localizzati al di sopra della fascia lata e della fascia cribriforme e nel triangolo femorale.

Numerosi studi hanno dimostrato che i linfonodi inguinali profondi possono essere sede di malattia metastatica anche quando i linfonodi superficiali risultano negativi.

Tuttavia, la recidiva omolaterale , dopo una linfadenectomia superficiale negativa si verifica nel 5-8% delle pazienti, probabilmente a causa di metastasi che hanno saltato i linfonodi superficiali.

Il linfonodo di Cloquet o di Rosenmuller, è il più superficiale della catena femorale. E' localizzato nella porzione superiore del canale femorale , in alto nella fossa ovale e spesso rappresenta il *linfonodo sentinella*, definito come il primo linfonodo del sistema linfatico raggiunto dal tumore primitivo.

Dopo un esame istologico estemporaneo, se il linfonodo di Cloquet è negativo, gli operatori ritengono che anche i linfonodi più profondi di questa catena possano essere negativi e non debbano essere rimossi.

La chemioterapia è stata finora poco utilizzata nel trattamento del carcinoma della vulva in considerazione dell'età avanzata delle pazienti e quindi dei fattori di comorbidità spesso già presenti. In particolare una buona funzionalità renale, spesso borderline nelle pazienti d'età avanzata, è necessaria per eseguire una terapia con cisplatino.

Sono stati studiati vari agenti chemioterapici: methotrexate, bleomicina, mytomicina C, 5-fluoruracile e i piu' recenti cisplatino, paclitaxel e gemcitabina.

Nonostante la chemioterapia, quando utilizzata come neoadiuvante prima della radioterapia per tumori inoperabili , abbia mostrato buoni tassi di risposta, un terzo delle pazienti non ha portato a termine il trattamento, mostrando così la difficoltà

nell'utilizzare la combinazione di due terapie così impegnative per questo tipo di pazienti.

Tuttavia, anche con la terapia combinata, il 40-50% delle pazienti con malattia avanzata, recidiva e il 40% muore per la malattia (1).

Infatti la sopravvivenza è fortemente dipendente dallo stadio di malattia (fig.1)

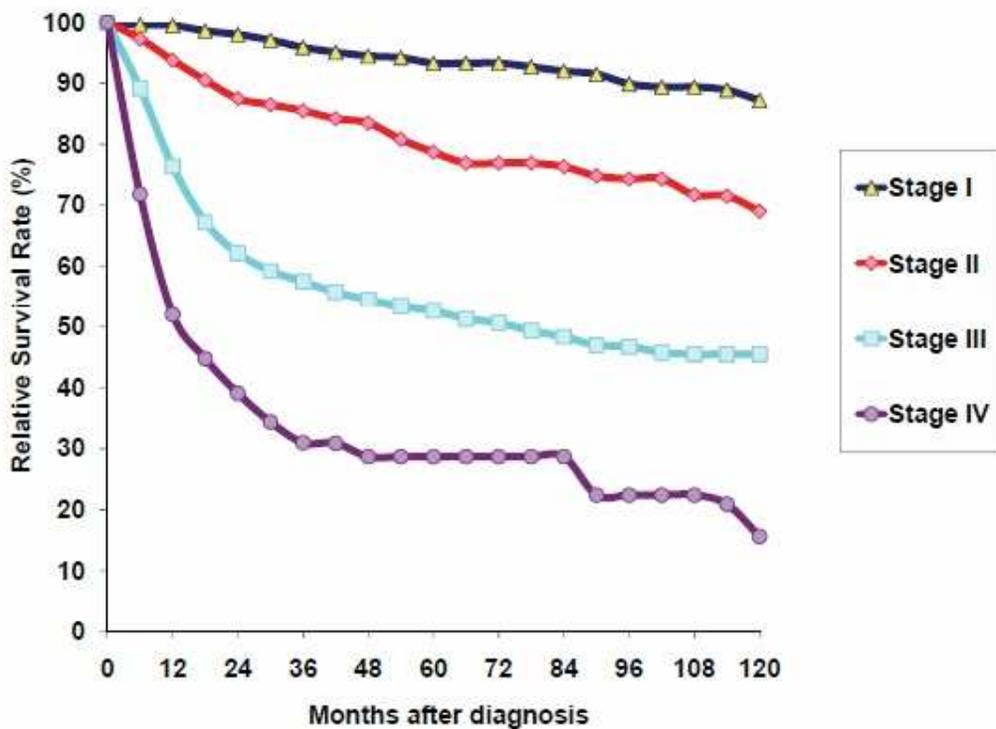


Fig1 Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: Relative Survival Rates (%) by AJCC Stage (SEER modified, 5th Edition), Aged 20+, 12 SEER Areas, 1988-2001

Attualmente non esiste una terapia standard per la recidiva o per gli stadi localmente avanzati. Il 70% delle recidive nel gruppo di pazienti con malattia localmente avanzata o a maggior rischio di decesso per recidiva, si localizzano a livello regionale (linfonodi, pelvi) o a distanza (1). Questo preclude la possibilità di ricorrere ad una terapia radiante. Attualmente quindi non esiste una terapia efficace

nel trattamento delle recidive locali o a distanza che non comporti una sopravvivenza a piú di 5 anni superiore al 10% (1;2). Sebbene la chemioterapia abbia mostrato efficacia nel trattamento dei casi di carcinoma della vulva di nuova insorgenza in piú del 60% delle pazienti (3-7), la chemioterapia sia con un solo farmaco che quella con piú chemioterapici in associazione, non ha dato grandi risultati nel trattamento delle recidive (7-10).

L'utilizzo di singoli farmaci quali il cisplatino, piperazinedione, mitoxantrone o bleomicina non ha dato alcun risultato nella terapia della recidiva di carcinoma della vulva (8-9).

Tuttavia ancora minor esperienza esiste per l'utilizzo di piú farmaci.

Pertanto in merito al trattamento del carcinoma della vulva recidivo esistono pochi dati e risultati contrastanti in merito alla chemioterapia. Sono necessari nuovi approcci terapeutici che diano risultati significativi in termini di tasso di risposta e sopravvivenza a lungo termine.

CAPITOLO 2
NOSTRA ESPERIENZA

2.1 MATERIALI E METODI

Tra il 1998 e il 2001 Presso la Clinica Ostetrico -Ginecologica dell'Ospedale San Gerardo di Monza, sono state arruolate 61 pazienti con carcinoma della vulva recidivo (n° 35) o localmente avanzato (n° 26).

Lo studio in questione era di tipo prospettico non randomizzato.

Le pazienti sono state sottoposte a chemioterapia basata sull'utilizzo del cisplatino in associazione a paclitaxel più o meno ifosfamide , in relazione alla condizione clinica .

Lo studio considerato si riferiva ai criteri della vecchia stadiazione FIGO del 1988.

Le caratteristiche dei due gruppi considerati erano le seguenti:

-le pazienti con **carcinoma della vulva recidivo** avevano un'età mediana di 75 anni (43-84 anni); in precedenza 18 (51%) erano state sottoposte a radioterapia e 10 (28%) a chemioterapia. La dimensione media del tumore era di 5 cm (1-10 cm) e il numero di pazienti con linfonodi positivi era di 14 (40%), mentre solo 5 (14%) avevano metastasi a distanza.

-le pazienti con **carcinoma della vulva localmente avanzato** avevano un'età mediana di 75 anni (61-85); di questi in base alla classificazione TNM: 2 T1; 17 T2; 7 T3; la dimensione media del tumore era di 5 cm (2-15) e il numero di pazienti con linfonodi positivi era di 22 (85%), mentre 7 (27%) avevano metastasi a distanza.

Lo schema terapeutico a cui sono state sottoposte le pazienti dei due gruppi si è basato sull'utilizzo del cisplatino 50 mg/mq in associazione al paclitaxel (TIP) al dosaggio di 175-135 mg/mq con eventuale aggiunta di Ifosfamide (TIP) al dosaggio di 5 mg/mq. Solo una paziente è stata sottoposta a chemioterapia con solo paclitaxel per la presenza di insufficienza renale cronica che controindicava l'utilizzo degli altri due chemioterapici.

I due schemi terapeutici (TP/TIP) sono stati ripetuti ogni 3 settimane.

I due schemi terapeutici utilizzati e la terapia di supporto domiciliare sono riassunti nella tabella 1-4

TP (Paclitaxel + Cisplatino o Carboplatino)

- **Schema chemioterapico, 6 cicli ogni 21 giorni**

Farmaco	Dose	MdS	G	Preparazione
• Paclitaxel	135 mg/m ²	I.V. 3 h	1	- Diluizione in 1000 ml di soluzione fisiologica - Utilizzo di materiale privo di PVC, con filtro da 0.22 μ
• Cisplatino/ Carboplatino AUC4)	50 mg	I.V. 1mg/min	1	- Diluizione in 500 ml fisiologica - Preidratazione 1000 ml fisiologica - Furosemide 10 mg e.v. - Postidratazione 1000 ml fisiologica + 1 fl. KCl + 1 fl. MgSO4 in 4 h

Tab.1

TIP 50 (Paclitaxel + Ifosfamide + Cisplatino)

- **Schema chemioterapico, 6 cicli ogni 21 giorni**

Farmaco	Dose	MdS	G	Preparazione
• Paclitaxel	135 mg/m ²	I.V. 3 h	1	- Diluizione in 1000 ml di soluzione fisiologica - Utilizzo di materiale privo di PVC, con filtro da 0.22 μ
• Ifosfamide	3 g/m ²	I.V. 24 h	1	- Diluizione in 2000 ml fisiologica + glucosata al 5% con MESNA 3 g/m ² *
• MESNA	3 g/m ²	I.V. 18 h	2	- Diluizione in 1000 ml fisiologica
• Cisplatino	50 mg/m ²	I.V. 1mg/min	3	- Diluizione in 500 ml fisiologica - Preidratazione 1000 ml fisiologica - Furosemide 10 mg e.v. - Postidratazione 1000 ml fisiologica + 1 fl. KCl + 1 fl. MgSO4 in 4 h

Tab.2

- **Premedicazione, da somministrare 30 – 60 minuti prima dell'infusione di Paclitaxel**

Farmaco	Dose	MdS	Giorno	Preparazione
Metilprednisone	250 mg	I.V.	1	- Bolo
Clorfeniramina	10 mg	I.V. 15 min	1	- Diluizione in 50 ml di soluzione fisiologica
Ranitidina	50 mg	I.V. 15 min	1	- Diluizione in 50 ml di soluzione fisiologica

Tab.3

- **Terapia di supporto domiciliare**

Farmaco	Dose	MdS	Giorno
• Ondansetron	8 mg	PO	2-3
• Desametasone	8 mg	PO	2-3
• Proclorperazina	10 mg	PO	a.b.

Tab.4

Il monitoraggio clinico è stato effettuato, valutando nel periodo di chemioterapia, la presenza di sintomi quali febbre o infezioni, parestesie, sintomi simil-influenzali (artralgia/mialgia), reazioni allergiche.

Durante l'infusione dei farmaci e nell'ora successiva è stata monitorata la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

Gli esami di laboratorio, effettuati con cadenza settimanale, hanno incluso:

- Funzionalità midollare: WBC, Hb, PLT, ANC
- Funzionalità renale: Creatinina, Urea
- Funzionalità epatica: AST, ALT, γ GT, Fosfatasi alcalina

Gli schemi terapeutici sono stati modificati in funzione della tossicità riscontrata nel seguente modo

- Midollare

- Se la conta dei granulociti neutrofili $< 1.5 \times 10^9/l$ o le piastrine $< 100 \times 10^9/L$ RINVIO della chemioterapia di una settimana

- Renale: creatinina clearance < 1.5 mg/dl

In caso di riduzione della clearance della creatinina $> 10\%$, RIDUZIONE della dose di Cisplatino

Delle 61 pazienti, 31(di cui 15 con tumore localmente avanzato) sono state sottoposte allo schema TP, mentre 29 pazienti (di cui 11 con localmente avanzato) al TIP , 1 sola paziente a monochemioterapia con paclitaxel.

Il numero di cicli è stato di 1-2 per 14 pazienti (23%); 3 cicli per 23 pazienti (38%); più di 4 cicli per 24 pazienti (39%)

In conformità con i criteri della WHO, l'efficacia degli schemi terapeutici è stata valutata in termini di:

-grado di tossicità ;

- risposta completa (CR) :definita come la completa scomparsa della lesione determinata da due osservazioni a non meno di quattro settimane di distanza;

- risposta parziale (PR) : definita dalla riduzione volumetrica di almeno il 50% o più delle lesioni considerate, determinata da due osservazioni a non meno di quattro settimane di distanza e dall'assenza di comparsa di nuove lesioni o dalla mancata progressione volumetrica delle lesioni esistenti;

-nessun cambiamento (ND);

- progressione di malattia (PD): definita come incremento volumetrico del 25% della lesione; nessuna CR, PR o ND documentate prima;

Abbiamo poi valutato per ogni gruppo la risposta clinica e la sopravvivenza, intesa come il tempo intercorso dalla comparsa della lesione alla morte o, per le pazienti sopravvissute, dalla comparsa della lesione al momento dell'ultimo follow-up.

Abbiamo poi analizzato in multivariata i fattori prognostici per la risposta clinica e per la tossicità.

Infine abbiamo considerato la sopravvivenza globale in funzione del tipo di risposta clinica, del tipo di malattia (primaria versus localmente avanzata), della chirurgia (sì/no), dello schema chemioterapico utilizzato (TP versus TIP)

2.2 RISULTATI

Tossicità midollare è stata evidenziata in 11 pazienti (18%), in particolare:

neutropenia G2, 1 caso; neutropenia G3, 7 casi; neutropenia G4, 2 casi;

piastrinopenia G1, 2 casi; anemia G2, 1 caso; mentre solo 1 caso di tossicità renale.

La risposta alla chemioterapia delle pazienti con carcinoma della vulva *localmente avanzato* (tab5) è stata completa in 2 casi sottoposti poi a chirurgia (2 NED) con una sopravvivenza media di 13-30 mesi; risposta parziale invece in 15 pazienti, 13 delle quali sottoposte a chirurgia (11 NED) con una sopravvivenza media di 21 mesi.

Nessuna risposta o progressione della malattia si è osservata in 9 pazienti, 4 dei quali sottoposti a chirurgia (1 NED), con una sopravvivenza media di 13 mesi.

Il tasso di operabilità di questo gruppo è stato del 73%.

<i>RISPOSTA CLINICA -carcinoma della vulva LOCALMENTE AVANZATO</i>			
RISPOSTA	CHIRURGIA	NED	SOPRAVVIVENZA (MESI) mediana
CR=2	2	2	13-30
PR=15	13	10	21
NC/PD=9	4	1	13
TASSO DI OPERABILITA'		73%	

Tab.5

La risposta alla chemioterapia delle pazienti con carcinoma della vulva *recidivo* (tab 6) è stata completa in 3 casi, 2 dei quali sottoposti poi a chirurgia (0 NED) con una sopravvivenza media di 14 mesi; risposta parziale invece in 12 pazienti, 5 delle quali sottoposte a chirurgia (1 NED) con una sopravvivenza media di 18 mesi. Nessuna risposta o progressione della malattia si è osservata in 19 pazienti, 10 dei quali sottoposti a chirurgia (4 NED), con una sopravvivenza media di 9 mesi.

Il tasso di operabilità di questo gruppo è stato del 49% .

<i>RISPOSTA CLINICA -carcinoma della vulva RECIDIVO</i>			
RISPOSTA	CHIRURGIA	NED	SOPRAVVIVENZA (MESI)
CR=3	2	0	14
PR=12	13	1	18
NC/PD=19	4	4	9
n.a.=1	0	0	Deceduto durante CH
TASSO DI OPERABILITA'		49 %	

Tab.6

Fattori prognostici significativi per la risposta clinica sono stati la presenza di carcinoma della vulva primitivo, anche se localmente avanzato, rispetto ad un carcinoma recidivo (p. 0.09) e l'utilizzo di ifosfamide nello schema chemioterapico (p.0.008).

Non significativi invece l'utilizzo di radioterapia o chemioterapia in precedenza, un intervallo libero di malattia inferiore uguale o maggiore di 12 mesi, la presenza o assenza di linfonodi positivi (tab7).

FATTORI PROGNOSTICI DI RISPOSTA CLINICA					
FATTORI	PTS	PR+CR	%	RR	P
Primitivi	26	17	65%		
Recidive	34	15	44%	1.5	0.09
No RT	42	24	57%		
Prec. RT	18	8	44%	1.2	0.4
No CT	50	27	54%		
Prec. CT	10	5	50%	1.08	0.8
DFs ≤ 12	18	8	44%		
> 12	17	7	41%	1.07	0.9
N negativi	26	16	61%		
positivi	34	16	47%	1.3	0.3
Ifosf. SI	28	20	71%		
NO	32	12	37%	1.9	0.008

Tab.7

Unico fattore prognostico significativo per tossicità è stata la presenza di tumore localmente avanzato rispetto a recidiva (p. 0.06).

Non significativi invece l'utilizzo di radioterapia o chemioterapia in precedenza, un intervallo libero di malattia inferiore uguale o maggiore di 12 mesi, l'utilizzo o meno di ifosfamide (tab.8)

<i>FATTORI PROGNOSTICI DI TOSSICITA'</i>					
FATTORI	PTS	TOSSICITA'	%	RR	P
Pimitivi	26	8	31%	3.4	0.06
Recidive	34	3	9%		
No RT	42	10	24%	4.8	0.2
Prec RT	18	1	5%		
No CT	50	10	20%	2	0.7
Prec.CT	10	1	10%		
DFs ≤ 12	18	2	11%	1.8	0.9
> 12	17	1	6%		
Ifosf. SI	28	7	25%	2	0.4
NO	32	4	12%		

Tab.9

Ultimo dato analizzato è quello inerente la sopravvivenza globale.

La mediana di sopravvivenza globale nei tumori localmente avanzati è di 15.7 mesi, mentre nelle recidive è di 12.2 mesi. Pertanto la sopravvivenza globale appare significativamente maggiore nei tumori localmente avanzati rispetto alle recidive ($p=0.05$) Fig.

SOPRAVVIVENZA GLOBALE: CARCINOMI RECIDIVI VS LOCALMENTE AVANZATI

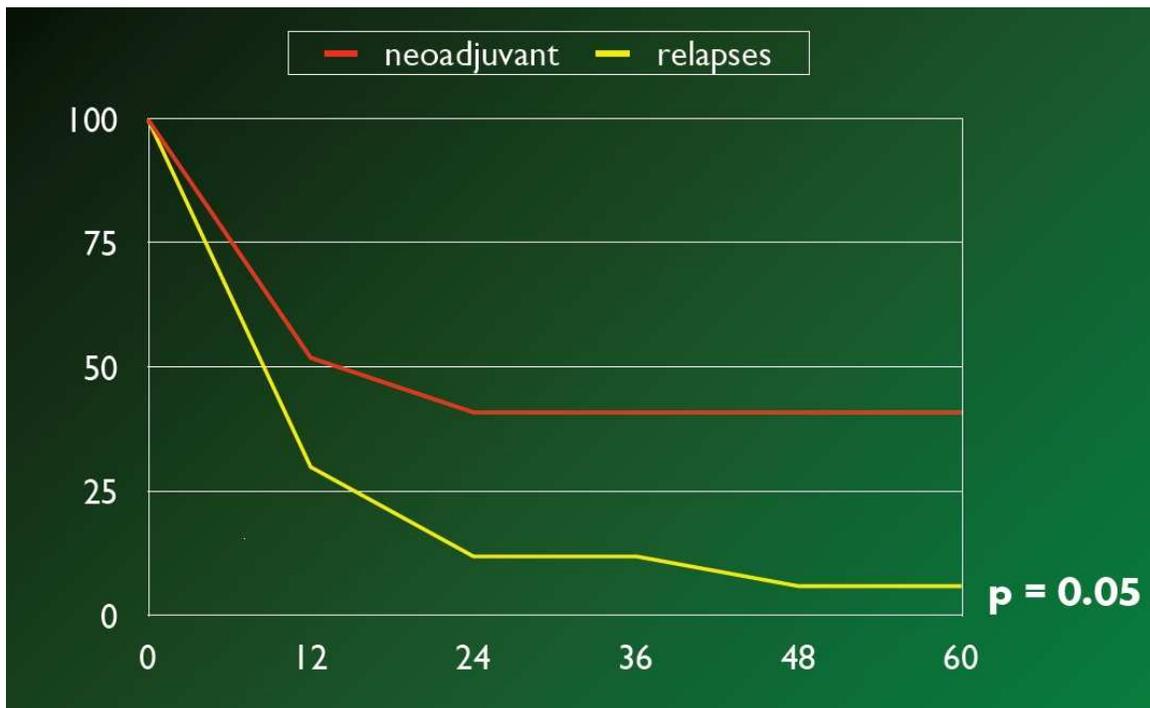


Figura.1

La sopravvivenza mediana invece delle recidive rispetto alle forme localmente avanzate in funzione della risposta clinica (CR-PR versus NC-PD) è risultata essere la seguente:

- per le recidive: 12.2 mesi nei casi di risposta completa o parziale, 9 mesi nei casi di progressione o stabilità di malattia;
- per le forme localmente avanzate: 21 mesi nei casi di risposta completa o parziale, 13 mesi nei casi di progressione o stabilità di malattia.

Pertanto la sopravvivenza globale appare significativamente maggiore nelle risposte cliniche totali o parziali rispetto alle non risposte o progressione di malattia . Fig.2

SOPRAVVIVENZA GLOBALE E RISPOSTA CLINICA



Figura 2

La sopravvivenza globale è significativamente maggiore nelle pazienti sottoposte a chirurgia ($p < 0.001$).Fig.3

SOPRAVVIVENZA GLOBALE E TERAPIA CHIRURGICA

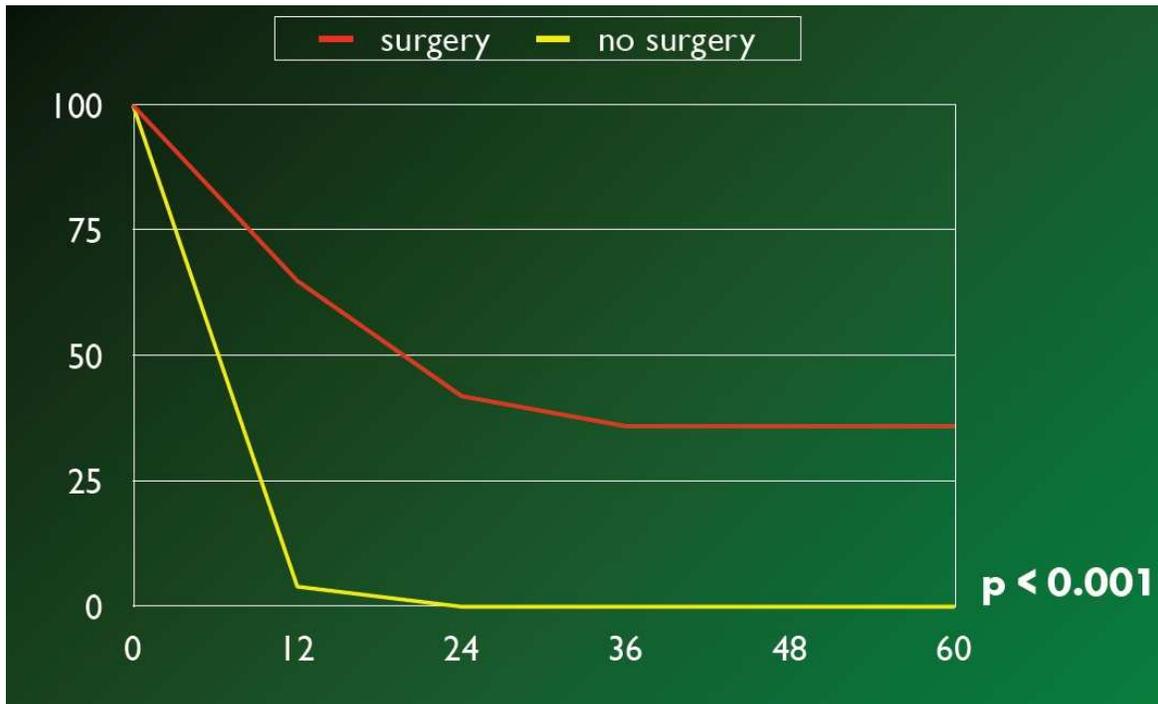


Figura 3

Non significativo, ai fini della sopravvivenza globale l'utilizzo del TIP rispetto al TP

SOPRAVVIVENZA GLOBALE : TIP VS TP



Figura 4

2.3 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Non esiste terapia standard nel trattamento del carcinoma della vulva recidivo o localmente avanzato, soprattutto per la difficoltà di trovare un equilibrio tra efficacia dei farmaci utilizzati, grado di tossicità e condizioni generali della paziente.

Inoltre considerando la rarità della malattia e l'età avanzata della popolazione colpita, è difficile attuare degli studi randomizzati.

Inoltre qualora il tumore non sia passibile di chirurgia "radicale" per dimensioni o sede, il ruolo del trattamento diviene fondamentalmente palliativo.

I primi studi in merito ad una terapia neoadiuvante preoperatoria nei carcinomi della vulva recidivi o localmente avanzati, hanno sempre associato la chemioterapia alla radioterapia (15-19). Nei principali 5 studi considerati (studi osservazionali) sono stati utilizzati quattro differenti schemi chemio- radioterapici.

Tutti gli Autori, eccetto Scheistroën, hanno utilizzato 5-fluoruracile, associato a cisplatino (15;17-18), o a mitomicina C (16). Nello studio di Scheistroën è stata utilizzata bleomicina alla dose totale di 180 mg. Il numero di pazienti considerati era compreso tra 12 (15) e 73 (18). In tutti gli studi, chemioterapia e radioterapia sono stati somministrati in maniera concomitante. La radioterapia è stata somministrata in dosi totali variabili: da 30 Gy (in frazioni giornaliere di 3Gy) a 54 Gy (in frazioni giornaliere di 1.8 Gy). In tutti gli studi, ad eccezione di quello di Eifel, radio e chemioterapia sono state somministrate in maniera concomitante ad intervalli di tempo variabili (1-3 settimane). Unica eccezione Eifel, che ha alternato quattro

settimane di radioterapia a quattro settimane di infusione continua (96 ore) di 5-fluoruracile e cisplatino.

Per quanto riguarda tossicità e complicanze di questi schemi terapeutici, gli effetti più significativi si sono osservati in sede cutanea. A seguire la mielotossicità osservata in 4 dei 58 pazienti arruolati nello studio di Landoni del 1996. In alcuni casi è stata necessaria una riduzione del dosaggio di bleomicina (Scheistroën 1993), a causa della comparsa di esantema generalizzato.

Tossicità midollare G3-G4 non è stata osservata nello studio di Landoni, ma è stata riscontrata in quello di Montana in 46 pazienti.

Difficoltosa guarigione della ferita, linfedema, linforrea e linfocele sono stati riportati in percentuali variabili dal 18 al 71%. Il decesso correlato al trattamento ricevuto si è verificato in percentuali variabili dallo 0% al 6.5% (Landoni 1996 [0], Montana [3/46], Moore 1998 [4/72], Scheistroën 1993[0], Eifel 1995[0]).

Dopo la chemioradioterapia neoadiuvante, nello studio di Landoni ,il ricorso a chirurgie exenterative è stato evitato in 13 di 19 pazienti e, sei carcinomi della vulva precedentemente inoperabili, sono stati sottoposti a terapia chirurgica . Nello studio di Moore, invece, la perdita della continenza, si è verificata solo in 3 delle 50 pazienti considerate eligibili per chirurgia exenterativa prima della chemioterapia e radioterapia neoadiuvante.

Nello studio di Montana nel 96% dei casi è stato possibile effettuare la linfadenectomia dopo la terapia. Le pazienti trattate da Eifel hanno sviluppato incontinenza fecale in 7 casi su 10, distruzione ossea in 1 e ulcerazione di linfonodi in

4 casi. Dopo la chemioradioterapia neoadiuvante tutte le pazienti, sono state sottoposte ad intervento chirurgico.

Tuttavia gli Autori sottolineano la difficoltà nel quantificare e valutare il tumore residuo a causa dei cambiamenti della cute indotti soprattutto dal trattamento radioterapico. La remissione completa della malattia (valutata istologicamente) ha mostrato percentuali estremamente diverse negli studi considerati, variando dallo 0 al 40% per tutte le pazienti e dal 0 al 50% per le pazienti sottoposte a chirurgia.

Dopo un follow up variabile tra 5 e 25 mesi , una percentuale variabile di pazienti dal 26 al 63% non hanno mostrato più evidenza di malattia.

Nonostante il tempo medio di follow-up sia stato ridotto, la percentuale di decessi per malattia o per il trattamento ricevuto è stato complessivamente elevato, variando tra il 27 e 85%.

Da questi studi, estremamente eterogenei fra di loro e quindi difficilmente paragonabili, emerge come la radioterapia associata alla chemioterapia determini importanti fenomeni di comorbidità, in primis alterazioni cutanee. Inoltre elevata è anche la percentuale di decessi associata al tipo di trattamento utilizzato.

Inoltre gli stadi avanzati di malattia e soprattutto le recidive, si presentano frequentemente con un coinvolgimento linfonodale - pelvico e a distanza che controindica il trattamento radioterapico.

La chemioterapia come unica terapia neoadiuvante non associata a radioterapia è stata oggetto di studi numericamente ancora più ridotti di quelli in cui la

chemioterapia veniva associata alla radioterapia. Si tratta di studi tutti di tipo osservazionale-prospettico. Nonostante schemi neoadiuvanti sia in monochemioterapia che polichemioterapia abbiano mostrato un tasso di risposta superiore al 60% nei tumori primitivi localmente avanzati, scarsamente confortanti sono i risultati per quanto riguarda le recidive.

In Letteratura sono presenti pochi studi in merito ad una chemioterapia neoadiuvante nei carcinoma della vulva recidivi.

Il primo studio in merito all'utilizzo di monochemioterapia neoadiuvante nel carcinoma della vulva del GOG 1986 (14), ha utilizzato cisplatino a basse dosi in monoterapia ogni 3 settimane in 24 pazienti. Non si è osservata alcuna efficacia. Successivamente nel 2001 Wagenaar (6) ha utilizzato bleomicina, metotrexate e CCNU ogni 3 settimane in 25 pazienti con carcinoma recidivo o localmente avanzato. Lo studio ha mostrato un tasso di sopravvivenza globale del 56% a fronte però di una tossicità inaccettabile, soprattutto polmonare legata alla bleomicina . Geisler nel 2006 (12) ha utilizzato cisplatino e 5-fluoruracile come terapia neoadiuvante in 14 pazienti con carcinoma della vulva localmente avanzato avendo come obiettivo quello di evitare il ricorso a chirurgie exenterative . Dieci pazienti sono state sottoposte a terapia con cisplatino e 5-fluoruracile, mentre 3 solo con cisplatino; il decesso di una sola paziente avvenne prima dell'intervento chirurgico per un carcinoma renale sincrono. Le pazienti trattate solo con cisplatino non hanno mostrato alcuna risposta, mentre quelle trattate anche con 5-fluoruracile hanno

risposto parzialmente. Tutte le pazienti sottoposte a terapia con cisplatino e 5-fluoruracile dopo la chirurgia sono state libere da malattia, mentre 2 pazienti trattate solo con cisplatino hanno mostrato progressione di malattia.

Lo schema neoadiuvante con cisplatino- 5-fluoruracile nei carcinomi localmente avanzati ha mostrato un tasso di risposta del 100% in termini di conservazione dello sfintere dell'ano e dell'uretra al momento della chirurgia.

La sopravvivenza media è stata di 79 mesi (mediana non raggiunta) nelle pazienti trattate con due farmaci versus i 9 mesi (mediana 7 mesi) di quelle che hanno ricevuto solo monochemioterapia con cisplatino. Tuttavia questo dato deve essere letto alla luce della performance status della paziente condizionante la scelta del tipo di chemioterapico da utilizzare.

Studi successivi hanno focalizzato l'attenzione sull'utilizzo del paclitaxel, partendo da osservazioni in vitro che mostravano una sensibilità delle cellule neoplastiche proprie dei carcinomi squamocellulari della vulva a tale chemioterapico (20).

L'efficacia del paclitaxel in vitro è stata poi testata anche in associazione alla terapia radiante o al cisplatino. Il paclitaxel è un agente citotossico che interferisce con la replicazione cellulare. Esso è efficace anche per altri tumori solidi, inclusi carcinomi squamocellulari della testa, del collo e i carcinomi della cervice uterina (21-23).

Il primo studio ad aver utilizzato paclitaxel è stato quello di Witteveen del 2009 (11).

Il paclitaxel è stato somministrato al dosaggio di 175 mg/mq ogni 3 settimane quale terapia del carcinoma della vulva recidivo o localmente avanzato non eligibile né per chirurgia né radioterapia. Sono state considerate 31 pazienti. Il tasso di risposta è

stato modesto del 13.8% (n°4= 2 risposte complete + 2 risposte parziali), con una mediana di sopravvivenza libera da progressione (follow-up di 24 mesi) di 2,6 mesi (PFS).

La tossicità midollare, soprattutto neutropenia, è stata osservata nel 27.6% delle pazienti.

-

Pertanto, gli studi presenti in Letteratura non mostrano univocamente uno standard nel trattamento del carcinoma della vulva recidivo o localmente avanzato.

In primo luogo perché le pazienti hanno un'età avanzata il che implica spesso situazioni di comorbidità che controindicano l'utilizzo di alcuni chemioterapici.

In secondo luogo il carcinoma vulvare è una patologia rara, che tende a presentarsi in diversi modi. Da qui la difficoltà a mettere in atto studi randomizzati.

La nostra esperienza ha voluto considerare due schemi terapeutici: cisplatino e paclitaxel con eventuale aggiunta di ifosfamide, nei carcinomi della vulva recidivi o localmente avanzati. Sebbene si tratti di una terapia aggressiva, lo stesso schema chemioterapico (cisplatino-paclitaxel-ifosfamide) ha mostrato tassi di risposta elevatissimi nel carcinoma della portio localmente avanzato(22-23).

La nostra esperienza ha evidenziato come la risposta clinica, l'operabilità e la sopravvivenza globale sia stata maggiore nei tumori primitivi anche se localmente avanzati rispetto a quelli recidivi .

Inoltre i carcinomi della vulva non precedentemente trattati hanno globalmente mostrato una prognosi migliore rispetto ai tumori recidivi, gravati da una più severa comorbidità, condizionate nella scelta del trattamento.

Infatti nel nostro studio una paziente è stata sottoposta a terapia con solo paclitaxel per la presenza di insufficienza renale cronica che ha controindicato l'utilizzo degli altri due chemioterapici.

Analizzando i fattori prognostici di risposta clinica è importante evidenziare come lo stato linfonodale sia stato ininfluenza ai fini della stessa (risposta clinica del 61% in assenza di positività linfonodale versus 47% in presenza di positività linfonodale $p=0.3$)

Anche in termini di sopravvivenza globale, la primitività del tumore, la risposta clinica e la terapia chirurgica hanno correlato in maniera significativa con una prognosi favorevole. L'utilizzo o meno dell'ifosfamide invece non è stata significativa in termini di sopravvivenza globale ($p=0.9$), anche se come abbiamo visto in precedenza ha influito positivamente sulla risposta clinica ($p=0.08$), fattore questo significativo nell'aumentare la sopravvivenza globale ($p=0.02$).

Pertanto lo schema cisplatino-paclitaxel ifosfamide pare maggiormente indicato nelle pazienti con carcinoma della vulva localmente avanzato, più giovani e con una migliore performance status, che possono giovare di interventi chirurgici potenzialmente terapeutici, meno mutilanti sulla funzione sfinteriale.

Nel nostro studio la percentuale di tossicità midollare G3 G4 (11 casi 18%) è risultata inferiore rispetto a quella mediamente riportata in letteratura in presenza di

altri schemi chemioterapici , anche se i dati sono difficilmente confrontabili, trattandosi di studi eterogenei e con numeri abbastanza ridotti di pazienti.

E' importante sottolineare come tale risultato sia stato ottenuto con procedure abbastanza onerose per la Struttura Ospedaliera (ospedalizzazione delle pazienti, infusione continua di ifosfamide, accurato controllo di diuresi, idratazione, emesi)

Possiamo quindi dire che lo schema paclitaxel-cisplatino con eventuale aggiunta di ifosfamide, alla luce dei dati presenti in Letteratura, mostra una discreta efficacia nell'aumentare il tasso di operabilità dei carcinomi della vulva recidivi e localmente avanzati, fattore questo condizionante la sopravvivenza globale a fronte di livelli di tossicità accettabili .

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66
2. Lupi G, Raspagliesi F; Zucali R et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1472-1478
3. Durrant KR, Mangioni C, Lacave AJ et al. bleomycin, Methotrexate and CCNU in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the vulva. A phase II study of the EORTC gynaecological cancer cooperative group (GCCG). *Gynecol Oncol* 1990; 37; 359- 362
4. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G et al. Cisplatin(P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1992; 50; 49-53
5. Geisler JP, Manathan KJ, Buller RE, neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006; 100; 53-57
6. Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I et al. Bleomycin, methotrexate and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable squamous cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. European organization for Research and treatment of cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81-348

7. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993;71:1673-7.
8. Nevil F. Hacker Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva
International Journal of Gynecology and Obstetrics
9. Homesley HD, Bundy BN, Sedilis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A et al.
Assesment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1991 ;
164(4):997-1004
10. Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG
Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO *Gynecol Oncol* 1992; 45(3): 313:6
- 11: Witteveen et al Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery ora radioterapy: a study of the EORTC-GCG
*Ann Oncol.*2009 September; 20(9): 1511-1516
12. Geisler et all Neoadiuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecologic oncology* 100 (2006); 53-57
14. Thigpen JT, Blesing Ja et all. Phase II trials of cisplatin and pierazinedione in advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1986; 23: 358-363

15. Eifel, Morris Burke et all

Prolonged, continuous infusion cisplatin and 5-fluoruracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva.

Gynecologic Oncology 1995; 59(1):51-6

16.Landoni , Maneo, Zanetta, et al

Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluoruracil and mytomicyn C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. Gynecologic Oncology 1996; 61(3): 321-7

17 Montana , Thomas, Moore et all

Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynaecologic oncology group study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2000; 48(4):1007-13

18. Moore; Thomas, Montana et all

Preoperative Chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. International Journal of radiation oncology Biology Physics 1998; 42(1): 79-85

19. Scheistroen, Trope

Combined bleomycin and irradiation in preoperative treatment of advanced squamous cell carcinoma of the vulva .Acta Oncologica 1993; 32(6):657-61

20 Spratlin J, Sawyer MB

Pharmacogenetics of paclitaxel metabolism. Crit Rev Oncol Hematol.2007; 61:222-229

21. Pivot X, CalsnL, Cupissol D, et al
Phase II trial of paclitaxel-carboplatin combination in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.. *Oncology* 2001;60:66-71
22. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stageIVB,recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecological Oncology Group Study. *J Clin Oncol.*2004;22:3113-3119
23. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin /paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.*2007;105:299-303
- 24.A. Gadducci, Cionini L,Romanici A, Fanucchi A,Gennazzani AR
Old en new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer
Critical Reviews in Oncology/Hematology 60 (2006) 227–241
25. Hacker NF, Berek JS, Juillard GJ, Lagasse LD. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984;54:2056–61.
26. Rotmensch J, Rubin SJ, Sutton HG, et al. Preoperative radiotherapy followed by radical vulvectomy with inguinal lymphadenectomy for advanced vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 1990;36:181–4

