

**Trattamenti Integrati nel Carcinoma della Vulva**

**Tossicità e Qualità della Vita**

**Francesca Tortoreto**

**U.O. Radioterapia**

**Fatebenefratelli- Isola Tiberina**

**Roma**





# tossicità

- Range di età vario
- Tecniche superate
- Cambiamento schemi RT (split course, iperfrazionamenti)
- Cambiamento schemi chemioterapici (5fluorouracile, mitomicina C, bleomicina, cisplatino)
- Cambiamento delle tecniche chirurgiche



# Qualità della vita

- Parametro difficile da valutare (impatto della diagnosi, stadio, terapia)
- Richiede competenze multidisciplinari
- Varie modalità di rilevazione: intervista postale, clinica, questionari
- Pochi studi sugli effetti della radioterapia
- Generalmente raggruppati come neoplasie ginecologiche
- Le scale dovrebbero essere diverse a seconda di diverse condizioni
  
- Quale utilità? Quali interventi?



# Qualità della Vita

- Parametro soggettivo, multidimensionale, riflette la percezione del paziente di tutti gli aspetti della sua esperienza
- Stato di benessere fisico, mentale e sociale
  - Demografici (età, etnia, istruzione, impiego, reddito)
  - Attività giornaliera, controllo sintomi malattia e trattamento, aspetto, appetito, stanchezza)
  - Componenti cognitive ed emozionali (ansia, paura, depressione, immagine corporea, controllo, modi di affrontare, divertimento, ottimismo, percezione, interpretazione)
  - Ruoli, funzioni, relazioni ((famiglia, eventi familiari, relazioni, sessualità, supporto)
  - Spirituale (speranza, significato, religiosità, spiritualità)



# Scale di valutazione

- EORTC      QLQ-C30

*Aaronson NK. J Natl Cancer Inst 1993; 85 (5): 365-76*

- Functional Assessment of Cancer Therapy – General  
FACT –G

*Cella D. J Clin Oncol 1993; 11(3): 570-9*

- Domande specifiche FACT-V

*Janda M, I J Gynecol Cancer 2004 9, 14, 5: 875–881*



# FACT-V

- I am bothered by discharge or bleeding from my vulva
- I am bothered by odor coming from my vulva
- I am afraid to have sex
- I am bothered by swelling/fluid in my legs
- My vagina feels too narrow or short
- I am bothered by discomfort in my groin or legs
- I am afraid the treatment may harm my body
- I am interested in sex
- I like the appearance of my body
- I am bothered by constipation
- I have a good appetite
- I have trouble controlling my urine
- I am bothered by itching/burning in my vulva area
- I have discomfort when I urinate
- I am bothered by pain or numbness in my vulva area
- I have trouble bending
- I have discomfort when I am sitting
- I am bothered by wearing compression stockings
- I am able to eat the foods that I like



# Radiochemioterapia preoperatoria

GYNECOLOGIC ONCOLOGY **61**, 321-327 (1996)  
ARTICLE NO. 0150

## Concurrent Preoperative Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Mitomycin C and Radiotherapy (FUMIR) Followed by Limited Surgery in Locally Advanced and Recurrent Vulvar Carcinoma

FABIO LANDONI, M.D.,\*<sup>1</sup> ANDREA MANEO, M.D.,\* GERARDO ZANETTA, M.D.,\* ALESSANDRO COLOMBO, M.D.,†  
SIMONETTA NAVA, M.D.,† FRANCO PLACA, M.D.,† GABRIELE TANCINI, M.D.,‡ AND COSTANTINO MANGIONI, M.D.\*



# FuMiR

- 58 pz, età 36-85 aa, media 71
- ERT vulva inguini pelvi 36 Gy - split 14gg - 18 Gy.  
Fr 1.8 Gy die
- Tecnica AP-PA metà spessore , fotoni 18 Mv / e<sup>-</sup> 13 MeV a 3-4 cm
- 2 cicli CT: 5Fu 750 mg/m<sup>2</sup> i.c. gg 1-5, Mito C 15 mg/m<sup>2</sup> g1
- Vulvectomy, Linfadenectomy inguino-femorale, lembo cutaneo



# FuMiR - tossicità

- Sospensioni RT-CT 3 pz : 2 neutropenia, 1 rifiuto,
- Sospensione Chirurgia 6 pz: 3 < PS, di cui 1 decesso, **1 trombosi venosa**, 1 vulvite severa, 1 insufficienza cardiaca

**10% non ha completato il trattamento**

- Rt-CT: Severa Vulvite G2-G3 in 5 pz, **2 tromboflebiti**, **1 necrosi avascolare testa femore** 19 mesi dopo chir e decesso, **1 necrosi pube**.

**17% grave tossicità**

- Diastasi chirurgica 13/42 (31%), in 3 casi chirurgia (7%)
- Edema arti inferiori o linfocisti 10 pz
- Grave linforrea 2 pz, in 1 toilette chir.
- 1 lesione chirurgica vena femorale – resezione vasale

**9% reintervento**



# Radiochemioterapia preoperatoria



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 42, No. 1, pp. 79-85, 1998  
Copyright © 1998 Elsevier Science Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/98 \$19.00 + .00

PII S0360-3016(98)00193-X

## ● *Clinical Investigation*

### PREOPERATIVE CHEMORADIATION FOR ADVANCED VULVAR CANCER: A PHASE II STUDY OF THE GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP

DAVID H. MOORE, M.D.,\* GILLIAN M. THOMAS, M.D.,† GUSTAVO S. MONTANA, M.D.,‡  
ANGELIKA SAXER, C.C.R.A.,§ DONALD G. GALLUP, M.D.,|| AND GEORGE OLT, M.D.,¶



ELSEVIER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 48, No. 4, pp. 1007-1013, 2000  
Copyright © 2000 Elsevier Science Inc.  
Printed in the USA. All rights reserved  
0360-3016/00/\$-see front matter

PII S0360-3016(00)00762-8

## CLINICAL INVESTIGATION

## Vulva

### PREOPERATIVE CHEMO-RADIATION FOR CARCINOMA OF THE VULVA WITH N2/N3 NODES: A GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP STUDY

GUSTAVO S. MONTANA, M.D., F.A.C.R.,\* GILLIAN M. THOMAS, M.D.,† DAVID H. MOORE, M.D.,‡  
ANGELIKA SAXER, C.C.R.A.,§ CHARLES E. MANGAN, M.D.,|| SAMUEL S. LENTZ, M.D.,¶ AND  
HERVY E. AVERETTE, M.D. #



# Radiochemioterapia - tossicità

Table 1. Treatment schema—preoperative chemo-radiation

Treatment regimen	Day of treatment										
	1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	
Radiation therapy*	XX	XX	XX	XX	X	X	X	X	X	X	X
Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup>	X										
5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> †	X	X	X	X							
Rest period 1-1/2 to 2-1/2 weeks											
Radiation therapy*	XX	XX	XX	XX	X	X	X	X	X	X	X
Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup>	X										
5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> †	X	X	X	X							

\* Radiation therapy delivered 170 cGy twice daily, fractions six hours apart, days 1–4 and once daily for the remainder of the treatment.

† 5-fluorouracil, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 24-hour infusion.



# Radiochemioterapia preoperatoria

73 pz, Stadio 3-4, età > 50 aa

Table 3. Acute adverse effects

Acute adverse effect	Grade scala GOG				
	0	1	2	3	4
Hematologic	47	16	7	3	0
Emesis	44	13	16	0	0
Diarrhea	57	8	6	1	1
Other gastrointestinal	49	8	14	0	2
Urinary	54	12	6	1	0
Hepatic	71	1	1	0	0
Pulmonary	67	5	1	0	0
Infection	64	1	5	1	2
Neurologic	66	3	2	2	0
Cutaneous	10	8	16	19	20
Cardiovascular	69	0	1	2	1
Lymphatics	47	9	13	4	0
Fever	63	3	6	1	0
Wound breakdown	64	3	2	2	2

- 1 sospeso RT-CT per cd mediche, 1 per rifiuto dopo il primo ciclo
- 1 sepsi a partenza da tox mucocut, 1 fistola retto vaginale - evisceratio
- 2 non operati per peggioramento cd generali, 1 per rifiuto, 2 cd mediche.

**10% non completa**

- Cpl perichirurgiche
- Necrosi 7, ascesso 3, ematoma 1, sepsi-decesso 1

**17% complicanze gravi**

- 1 frattura testa femore 20 mesi dopo, 1 fistola retto vaginale



# Radiochemioterapia preoperatoria

46 pz, N2-N3. eta' 35-88, media 69

Fup mediano 78 mesi

•3 morti per tossicità. 1 embolia polmonare durante RT-CT, 1 necrosi arteria femorale 1 mese dopo chir, persistente leucopenia – setticemia 2 mesi dopo il trattamento,

•3 morti per altro: 2 scompenso cardiaco congestizio, 1 deterioramento condizioni generali.

•13% decessi

•1 sospensione definitiva a 39.1 Gy per reazione vulvo perineale,

•1 frattura testa femore 2 aa dopo fine RT.

Table 4. Adverse effects scala GOG

Adverse effect	Grade			
	1	2	3	4
Cardiovascular	–	1	1	–
Cutaneous	2	9	13	12
Diarrhea	7	7	1	–
Femoral artery necrosis	–	–	–	1
Femoral artery stenosis	–	–	1	–
Fever	4	1	–	–
Genitourinary	11	3	–	–
Hematologic	11	13	1	–
Hematoma	–	–	–	1
Hip fracture	–	–	1	–
Lymphatics	6	4	–	–
Nausea/vomiting	9	10	–	–
Neurologic	2	2	1	–
Other gastrointestinal	4	6	3	1
Pulmonary	2	1	–	1
Septicemia	–	–	–	1
Wound breakdown	1	2	7	–
Wound infection	–	2	1	2



# Radiochemioterapia

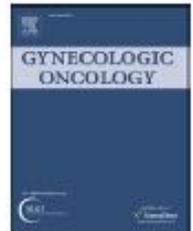
Gynecologic Oncology 120 (2011) 101–107



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)



Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every-3–4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva

Raymond H. Mak<sup>a</sup>, Lia M. Halasz<sup>a</sup>, Cynthia K. Tanaka<sup>b</sup>, Marek Ancukiewicz<sup>c</sup>, Delray J. Schultz<sup>d</sup>, Anthony H. Russell<sup>c</sup>, Akila N. Viswanathan<sup>b,\*</sup>



# Radiochemioterapia

	All patients (n= 44)	Every-3-4-week 5-FU-based chemotherapy (n=28)	Weekly platinum-based chemotherapy (n= 16)	p-Value
Median (range) days of radiation treatment breaks <sup>a</sup>	10.0 (0-51)	12.0 (0-51)	0.5 (0-34)	$p = 0.01^a$
Acute skin toxicity:				
Grade 0-1	7.9% (3)	8.0% (2)	7.7% (1)	$p = 0.26$
Grade 2	50.0% (19)	60% (15)	30.8% (4)	
Grade 3	42.1% (16)	32.0% (8)	61.5% (8)	
Acute non-skin toxicity:				
Grade 0-1	46.3% (19)	42.3% (11)	53.3% (8)	$p = 0.07$
Grade 2	19.5% (8)	11.5% (3)	33.3% (5)	
Grade 3	26.8% (11)	34.6% (9)	13.3% (2)	
Grade 4	7.3% (3)	11.5% (3)	0% (0)	
Actuarial 2-year $\geq$ grade 3 late toxicity	19.1%	23.1%	13.5%	$p = 0.50$
Highest late toxicity grade:				
0	67.5% (27)	66.7% (16)	68.8% (11)	
1	7.5% (3)	8.3% (2)	6.2% (1)	
2	2.5% (1)	0% (0)	6.2% (1)	
3	12.5% (5)	16.7% (4)	6.2% (1)	
4	7.5% (3)	4.2% (1)	12.3% (2)	
5	2.5% (1)	4.2% (1)	0% (0)	



# Frattura testa femore

**Grigsby PW, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Apr 30;32(1):63-7**

- Articolo: review
- Neoplasie ginecologiche: vagina, vulva, cervice, endometrio
- Trattamento: ERT pelvi e linfonodi inguinali
- fup mediano 12 anni
- 207 pz, AP-PA, 18 MV
- Ft rischio studiati: età, sede primitivo, stadio, dose RT, menopausa, peso, osteoporosi, fumo di sigarette, alcool, stato linfonodi inguinali
- **Incidenza fratture 4.8 % (10 pz su 207), in 4 pz frattura bilaterale**
- **Incidenza cumulativa attuariale 11% a 5 aa, 15% a 10 aa**
- **13 su 14 fratture in pazienti che hanno ricevuto dose > 50 Gy**
- **Correlata a dose RT, fumo, osteoporosi**

**Negli studi di RT-CT incidenza fratture osse: 2.3% (4/177)**



# IMRT

Organo	IMRT	3D	Riduzione %	p
Retto V30	45%	87%	41%	0.01
Vescica V30	62%	88%	26%	0.004
Intestino tenue V30	44%	71%	27%	0.03
Testa femore Dmax	49.5+3.1	50.17+4.4		0.35



# Stenosi vaginale

- 1.2% -88% delle pazienti irradiate per neoplasie ginecologiche
- Quando dilatare?
- UK National Gynaecological Oncology Nurse Forum: dopo la fine della radioterapia tre volte a settimana per un periodo indefinito
- UK Cancer Backup: “da 2 a 8 settimane dopo la fine della radioterapia”
- Australian Guidelines : “appena possibile, entro 4 settimane, per tre anni almeno o indefinitamente”
- AIMAC: dopo la fine della radioterapia
- Dilatatori per vaginismo o vulvodinia
- Pochi dati anche se raccomandata in clinical review –Cochrane (5 casi – no controllo)



# Stenosi vaginale

- Non dati di letteratura sull'utilità della dilatazione durante e immediatamente dopo la fine della RT
  - Teoricamente il trauma può peggiorare la fibrosi.
  - Riportato aumento di fistole retto vaginali
  - Aumento di stress psicologico
- Studi randomizzati in setting psicologico: riduzione sintomi. Miglioramento della compliance.
- Non utilità di applicazione di estrogeni o Mitomicina C

Robinson JW. IJROBP. 1999 Jun 1;44(3):497-506

Jeffries SA. IJROBP. 2006 Jun 1;65(2):404-11. Epub 2006 Mar 20



# Conseguenze psicosessuali

## Sexual repertoire and frequency of activities

Past sexual activity comparable to that for healthy women

Current sexual activity 50% lower than that for healthy women

## Emotional, attitudinal, and cognitive component

Sexual arousability only slight arousal

Sexual anxiety sexual activities anxiety provoking

Sexual satisfaction only moderate sexual satisfaction

## Sexual identity/self-concept

Body image significant body image disruption

Global evaluation of sexual life present sexual life regarded as "inadequate"



# informazione

---

Chir conservativa 32      Vulvectomy 10

---

## Informazione esiti sessuali

No	84%	60%
Inadeguata	3%	0
Adeguate	10%	20%
Molto adeguata	3%	20%

---



# Qualità della Vita

- Depressione e ansia superiore all'atteso e ad altre neoplasie
- In particolare durante il trattamento
- QoL migliora dopo il trattamento, si stabilizza 1-2 anni dopo il trattamento – nei pazienti liberi da malattia QoL equivalente a altri pazienti neoplastici o sani
- Ben essere emotivo e funzionale aumenta nel primo anno dopo il trattamento anche in assenza di un miglioramento del benessere fisico, suggerendo un adattamento alle limitazioni fisiche
- Fattori di rischio per non adattamento: radioterapia o trattamenti multimodali, durata del trattamento, età giovane, bassi livelli istruzione e di religiosità o spiritualità, assenza di un aiuto a casa
- Sede e stadio non correlati a QoL
- Tossicità e prognosi correlati

Pearman. QoL and psychosocial adjustment in **gynecologic cancer** survivors. HEALTH and Quality of Life Outcomes, 2003. I: 33 review



# Conclusioni

- La tossicità nei trattamenti integrati per neoplasie della vulva può essere particolarmente grave
- Attenzione alle comorbidity e ai fattori predisponenti
- Privilegiare ove possibile la scelta di trattamenti IMRT
- La qualità della vita anche a distanza di tempo è correlata all'esperienza del trattamento
- Attenzione non solo agli organi critici ma anche alle altre dimensioni della vita delle pazienti sulle quali incidiamo
- Informare con cura

Congresso AIRO 2012, Roma 17-20 novembre



grazie

