



XVIII ASSEMBLEA MANGO

Ricerca
Clinica e Traslazionale
in Ginecologia Oncologica

MILANO, 2-3 LUGLIO 2021

Con il Patrocinio di:



GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries

	N. Of new cases	N. Of deaths
Vulva	44,235	15,222

Bray F et al. Cancer Journal for Clinicians 2018; 0:1-31

1-2/100,000 women/year (0.4:100,000 < 40 yrs to 20:100,000 > 70 yrs (SCC = 90%)

- ✓ Surgery is the cornerstone of treatment -> radical local excision or tailored radical vulvectomy with inguinal LDN
- ✓ SNB -> safe alternative to LDN in pts with tumor size < 4 cm, without clinically suspicious groin N
- ✓ Inguinal/ pelvic RT if > 1 intranodal MTS or extranodal tumor growth

Locally advanced SCVC: definition

- ❑ At presentation, 1/3 of pts with SCVC have locally advanced disease
- ❑ Little consensus for both the definition and the treatment modality
- ❑ Current approaches include ultra-radical surgery, RT , CCRT and a combination of treatment modalities, but a recommended therapeutic strategy is lacking
- ❑ Definition:
 - i. Large primary tumors extending beyond the vulva or presenting with bulky positive groin nodes (*Hacker 2015*)
 - ii. Tumors either close or involving the neighboring organs: vagina, urethra, bladder, anus and/or rectum. Tumors may also be fixed to the pelvic bones (*Aragona 2014*)

Locally advanced SCVC: definition

- iii. Tumors which encroach upon or cross the borders with surrounding structures such as the urethra or anus (*O'Donnel 2017*)
- iv. Primary or recurring tumors that cannot be locally managed with a radical vulvar resection (*Hoffman 2003*)

Definitions support the concept that the standard surgery is not feasible for:

- i) impossibility to remove the primary tumor with adequate surgical margins;
- ii) presence of groin nodes fixed to the fascia, muscle, or vascular structures

“Resectability” depends on both the surgeon skills and philosophy and the risks acceptable for each patient (multidisciplinary setting)

Locally advanced SCVC: primary surgery

When disease involves anus, rectum, recto-vaginal septum, proximal urethra or bladder, pelvic exenteration (colonstomy, urinary diversions, reconstructive procedures) should be considered in highly-selected cases

5-year OS: 20- 70% (mainly dependent on nodal and surgical margin status)

Hopkins Morley (1992) 5-year OS: 71.4% (N-) vs 0% (N+)

Post-surgical complication rates: 52.6- 100%

Perioperative mortality rates: 0 - 20% (in most series <4%)

(Collected data from the literature)

Locally advanced SCVC: primary RT

- ✓ RT may downsize the tumor in 70–85% of cases, thus reducing the need for exenteration (a temporary bowel diversion may be required to better tolerate RT and to avoid the clinical sequelae of bowel fistulas)
- ✓ Surgical approach after neoadjuvant RT can be extremely complex, because of necrotic areas that need to be removed with the tumor.
- ✓ Plastic reconstruction is needed to fill areas with loss of substance.

Hacker 1984;; Boronow 1987; Rotmensch 1990; O'Donnell 2017; Mazumder 2019)

Locally advanced SCVC: primary CCRT

Authors [ref.]	Chemotherapy	Total RT dose	Response
Thomas [35]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. for 4 or 5 days ± MMC 6 mg/m ² day 1	45 -51 Gy	cCR: 6/9 (66.7%)
Berek [36]	CDDP 50 mg/m ² /day 1-2 or CDDP 100 mg/m ² day 1 or 2 + 5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. for 4 or 5 days	44-54 Gy	cCR: n 8/12 (66.7%)
Scheistroen [37]	BLEO 30 mg day 1, 3, 5 on week 1 and 3	30-45 Gy ^a	cCR: 5/20 (25%)
Koh [38]	5-FU 750-1000 mg/m ² /day. for 3-4 days + CDDP 50-100 mg/m ² day 1 (added in 5 cases) or MMC 10 mg/m ² (added in 1 case)	40-54 Gy	cCR: 10/20 ^b (50%)
Eifel [39]	CDDP 4 mg/m ² /days 1-4 (total dose: 64 mg/m ²) + 5FU 250 mg/m ² /day c.i. days 1-4 (total dose: 4 mg/m ²) over 4 weeks	40-50 Gy	cOR: 7/12 ^c (58.3%)
Lupi [40]	5-FU 750 mg/m ² /day c.i. days 1-5 + MMC 15 mg/m ² day 1	54 Gy ^d	cOR: 22/24 (91.6%)
Landoni [41]	5-FU 750 mg/m ² /day c.i. days 1-5 + MMC 15 mg/m ² day 1	54 Gy ^e	cCR: 14/52 ^f (26.9%)
Leiserowitz [42]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. days 1-4 + CDDP 100 mg/m ² day 2 (added in 17 cases)	36-54 Gy ^g	cCR: 14/23 (60.9%) ^h
Cunnigham [43]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. days 1-4 + CDDP 50 mg/m ² day 1	45-65 Gy ⁱ	cCR: 9/14 (64.3%)
Moore [44]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. days 1-4 + CDDP 50 mg/m ² day 1	47.6 Gy ^j	cCR: 33/71: (46.5%)
Alk [45]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. days 1-4 + MMC 15 mg/m ² day 1	30-36 Gy ^m	cCR: 12/12 (100%)
Han [46]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. days 1-4 + MMC 10 mg/m ² or CDDP 100 mg/m ² day 1	40-62 Gy	cCR: 10/14 (71.4%) ⁿ
Gerszten [47]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i days 1-4 + CDDP 50 mg/m ² day 1	44.6 Gy ^o	cCR: 11/13/18 (72.2%)
Montana [48]	5-FU 1000 mg/m ² /day c.i days 1-4 + CDDP 50 mg/m ² day 1	47.6 Gy ^p	Nodes resectable in 37/46 (80.4%) ^q pCR on nodes: 15/37 (40.5%)
Gaudinieu [49]	Weekly CBDCA AUC2 (n.11) Weekly CBDCA AUC2 + PTX 60 mg/m ² (n.2) CBDCA AUC5 + 5-FU 1000 mg/m ² /day c.i. days 1-4 (n.2) RT alone (n.7)	50 Gy	pCR on vulva 16/22 (72.7%) pCR on nodes 6/22 (27.7%)
Moore [50]	Weekly CDDP 40 mg/m ²	57.6 Gy	cCR: 37/58 (64%) on vulva

Locally advanced SCVC: primary CCRT

- ✓ CCRT as primary treatment followed by tailored surgery or as definitive therapy has been widely used in the last years
- ✓ Clinical complete response rates= 46.5 - 72.2%
- ✓ Tumor recurrence rate = up to 30% in complete responders and 40-100% in partial responders

(Collected data from the literature)

Locally advanced SCVC: NACT + surgery

Authors [ref]	Drug	patients	Clinical response	
Wagenaar [54]	BLEO 5 mg im d 1-5 week 1 CCNU 40 mg po d 5-7 week 1 MTX 15 mg po d 1, 4 week 1 BLEO 5 mg im d 1,4 weeks 2-6 MTX 15 mg po d 1 weeks 2-6 repeated at 49-day intervals up to 3 cycles	25*	CR=2 (8.0%)	PR=12 (48.0%)
BenedettiPanici [55]	CDDP 100 mg/m ² d1 BLEO 15 mg d 1, 8 MTX 300 mg/m ² d 8 repeated at 21-day intervals for 2-3 cycles	21	primary PR=2 (9.5%)	groins CR=11 (52.4%) PR=3 (14.3%)
Geisler [56]°	CDDP 50 mg/m ² d1 + 5-FU 1000 mg/m ² /die c.i d 1-5 CDDP 50 mg/m ² d1 repeated at 21-day interval for 3-4 cycles	10 3	CR=1 (10%) 0	PR=9 (90%) 0
Raspagliesi [57]	PTX 175 mg/m ² day 1 + CDDP 50 mg/m ² day 1 + IFO 5 g/m ² 24-h c.i. day 2 PTX 175 mg/m ² day 1 + CDDP 70 mg/m ² day 1 repeated at 21-day intervals for 3 cycles	4 6 Overall 10	CR=1 (25.0%) CR=2 (33.3%) 3 (30%)	PR=3 (75.0%) PR=2 (33.3%) 5 (50.0%)

NACT followed by surgery should be still considered as an investigational approach in pts with locally advanced SCVC for both the limited results and the difficulties to deliver such aggressive drug regimens in old women often burdened with severe comorbidities.

Trattamento del carcinoma della vulva a cellule squamose localmente avanzato: studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo, non farmacologico

(Promotore: MaNGO Group)

Protocollo originale, versione 1 del 01/03/2021

Investigatore Principale: **Angiolo Gadducci** (AOUP Pisa), Email: angiolo.gadducci@unipi.it

Rappresentate del promotore: **Roldano Fossati**, Istituto Farmacologico M Negri, Milano Email: roldano.fossati@marionegri.it

Raccolta dati e analisi statistica: **Elena Biagioli**, Istituto Farmacologico M Negri, Milano Email: elena.biagioli@marionegri.it

Consulente per la radioterapia: **Roberta Lazzari**, Radioterapia, IEO, Milano Email: roberta.lazzari@ieo.it

Consulente per la chirurgia: **Vanna Zanagnolo**, Ginecologia Oncologica, IEO, Milano, Email: vanna.zanagnolo@ieo.it



Ricerca Clinica e Traslazionale
in Ginecologia Oncologica

XVIII ASSEMBLEA MANGO
MILANO, 2-3 LUGLIO 2021

Trattamento del carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della vulva in Italia: studio osservazionale retrospettivo multicentrico

OBIETTIVI

Primari

- i. registrare e classificare secondo criteri uniformi tutti i casi giunti all'osservazione dei centri partecipanti allo studio nel decennio 2008-2017 di SCVC localmente avanzato secondo i criteri di inclusione ed esclusione riportati;
- ii. descrivere le terapie utilizzate in queste pazienti.

Secondari

- i. Valutare le complicanze dei diversi trattamenti
- ii. Valutare l' outcome clinico delle pazienti in termini di PFS e OS

Trattamento del carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della vulva in Italia: studio osservazionale retrospettivo multicentrico

CRITERI DI INCLUSIONE

- 1) Donne di età ≥ 18 anni al momento della diagnosi.
- 2) Diagnosi di SCVC nel periodo dal 01/01/2008 al 31/12/2017..
- 3) Malattia all'esordio localmente avanzata (ossia non trattabile con vulvectomy radicale e linfadenectomia inguino-femorale bilaterale con margini chirurgici liberi e senza danno sfinterico) per uno dei seguenti motivi o per entrambi:
 - diffusione uretrale, ano-rettale o vaginale,
 - fissità dei linfonodi inguino-femorali,
 - entrambi.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- 1) Pazienti già sottoposte a trattamento per SCVC.
- 2) Pazienti con SCVC metastatico.

Trattamento del carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della vulva in Italia: studio osservazionale retrospettivo multicentrico : DISEGNO DELLO STUDIO

- >La raccolta dati riguarderà tutte le pazienti che rispettano i criteri di inclusione e che sono state trattate presso i centri clinici coinvolti nel decennio 2008-2017.
- Le pazienti saranno identificate grazie ad una revisione delle cartelle cliniche o a partire da database già esistenti presso i singoli centri
- >Si prevede che la raccolta delle informazioni avrà inizio nel 4 trimestre del 2021 e sarà dato circa un anno di tempo ai centri per la raccolta e l'inserimento dei dati
- >Con la collaborazione del MaNGO e del MITO si prevede di coinvolgere circa 20 centri. La finestra temporale di 10 anni dovrebbe permettere di raccogliere da 50 a 100 casi (campione sufficiente a soddisfare l'intento descrittivo primario dello studio).

Trattamento del carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della vulva in Italia: studio osservazionale retrospettivo multicentrico

RACCOLTA DEI DATI

- 1) Età e comorbidità delle pazienti
- 2) Precedenti neoplasie
- 3) Diffusione uretrale, ano-rettale o vaginale
- 4) Fissità dei linfonodi inguino-femorali
- 5) Chirurgia ultra-radical (data e specifiche chirurgica ,quali eventuali procedure plastiche ricostruttive)
- 6) RT definitiva (data, modalità, piano e dosi di RT)
- 7) RT neo-adiuvante (data, modalità, piano e dosi di RT)
- 8) CT/RT definitiva (data, modalità, piano e dosi di RT)

Trattamento del carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della vulva in Italia: studio osservazionale retrospettivo multicentrico

RACCOLTA DEI DATI

- 9) CT/RT neo-adiuvante (data, modalità, piano e dosi di RT)
- 10) NACT (data, tipo, dose e schedula dei chemioterapici)
- 11) CT esclusiva (tipo e dose e schedula dei chemioterapici)
- 12) BSC
- 13) Complicanze delle terapie
- 14) Miglior risposta alle terapie
- 15) Data di progressione
- 16) Data e stato vitale ultima osservazione
- 17) Data decesso e causa

Trattamento del carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della vulva in Italia: studio osservazionale retrospettivo multicentrico

>I dati saranno raccolti mediante una scheda elettronica, sviluppata con REDCap (Research Electronic Data Capture: <https://projectredcap.org/>).

Le pazienti saranno identificate mediante un codice alfanumerico univoco.

>I dati saranno controllati al fine di valutarne la plausibilità, eventuali incoerenze interne, errori o valori mancanti.

>Al termine del processo di raccolta e controllo dati, il database verrà "congelato" e i dati raccolti saranno utilizzati per le analisi statistiche di seguito descritte. Nella pubblicazione dei risultati i dati verranno sempre espressi in forma aggregata.>>

Trattamento del carcinoma a cellule squamose localmente avanzato della vulva in Italia: studio osservazionale retrospettivo multicentrico

Analisi statistica

> Si descriveranno le caratteristiche generali del campione in studio. Le variabili qualitative saranno descritte per mezzo del calcolo di frequenze assolute e relative; quelle quantitative con media $\pm$ DS, quartili, minimo, massimo, numero di osservazioni. I dati di sopravvivenza verranno descritti tramite le curve di Kaplan-Meier. L'influenza delle variabili socio-demografiche e cliniche su PFS e OS verrà valutata tramite un modello di Cox e descritta con Hazard Ratios (HR) e i relativi CI