

## Bölüm 30

# VULVA KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Mustafa KARACA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Bugün için yılda 2-3/100000 kadın ile artmakta olan insidansa rağmen vulva kanseri yetim bir hastalık olmaya devam etmektedir ve tüm kadın genital kanserlerinin yalnızca %5'ini oluşturmaktadır. Tarihsel olarak vulvar karsinomun yaşlı kadınların (medyan yaş 65-70 yıl) bir hastalığı olduğu düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda giderek artan sayıda genç kadın bu hastalıktan etkilenmektedir (1, 2). Vulvar skuamöz hücre karsinomu (VSCC) vulvanın tüm malignant tümörlerinin %80-90'ını oluşturmakta olup, yaklaşık %40 oranında yüksek riskli HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (3, 4). Bununla birlikte VSCC'nin çoğunluğunun TP53 mutasyonlarının başlattığı bağımsız, HPV ile ilişkili olmayan yollardan kaynaklandığı düşünülmektedir (5, 6). Vulva kanserinin bu türleri sıklıkla postmenopozal kadınlarda oluşur ve liken sklerozus gibi kronik inflamatuvar cilt hastalıklarıyla ilişkilidir (7). Mevcut epidemiyolojik, klinik, patolojik ve moleküler karakteristiklere göre en azından yukarıda adı geçen vulva karsinomunun iki türü olan HPV bağımlı ve HPV bağımsız vulvar karsinomlar farklı entiteler olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte lokal olarak sınırlanmış vulva kanseri için mevcut en gelişmiş primer tedavi her iki tür için de aynı olup, kasıkların cerrahi evrelemesi ile birlikte radikal lokal eksizyon formunda cerrahi ve yüksek riskli hastalıktan adjuvan radyoterapi den oluşur. Vulva kanseri bulunan hastaların prognozu güçlü bir şekilde lenf nodu durumuna bağlı olup, nod negatif hastalarda 3 yıllık sağ kalım oranı %90 iken, kasıklara nodal metastazlar bulunan kadınlarda yalnızca %56'dır (8). Lenf nodu metastazları bulunan hastalarda, rekürens riskini azaltmak ve sağ kalımı iyileştirmek amacıyla radikal kasık diseksiyonundan sonra radyote-

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya Mail: drmkaraca07@gmail.com

Vasküler endotelial büyüme faktörü VEGF, tümör büyümesi ile metastaz için gerekli bir olay olan tümör anjiyojenezinin temel bir aracısıdır. Tümörler örneğin VEGF gibi çeşitli büyüme faktörlerini salgılayarak anjiyojenezini indükler. VEGF'nin aşırı ekspresyonu çeşitli tümör türlerinde tümör progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bir VEGF nötralize edici monoklonal antikor olan bevacizumab gibi anjiyojenez inhibitörleri, overyen kanser gibi çeşitli kanserlerin tedavisi için onaylanmış olup, yeni bir Faz II çalışmada daha önceden ağır bir şekilde tedavi edilen rekürent servikal karsinomda umut verici tek ajanlı aktivite göstermiştir (27): 46 hastanın 11'i (%23.9) en az 6 ay boyunca progresyonsuz olarak sağ kalmış ve 46 hastanın 5'i (%10.9) kısmi yanıt sağlamış olup, medyan yanıt süresi 6.21 aydır (27). Yeni bir Faz III çalışmada servikal kanserde kemoterapiye bevacizumab eklenmesi, hastalarda yönetilebilir bir toksisite ve yaşam kalitesinde hafif, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalmayla birlikte PFSD bir iyileşme ve daha da önemlisi OSD 3.7 aylık bir iyileşme gözlenmiştir (27). Vulva kanserlerinin yaklaşık %40'ının HPV enfeksiyonuyla ilişkili olduğu iyi bilindiğinden, bu cesaret verici veriler HPV kaynaklı vulvar tümörlerde bevacizumab tedavisinin sonraki değerlendirmesi için bir zemin sağlayabilir. HPV'nin tümör anjiyojenezine aracılık ettiği moleküler mekanizma aydınlatılmıştır. Viral HPV DNA'sının hücre içine entegrasyonu ile birlikte sirküler çift sarmallı DNA bozularak tümör supresör p53 ve retinoblastom proteininin disregülasyonu aracılığıyla hücrenin neoplastik transformasyonuna aracılık eden E6 ve E7 ekspresyonuna yol açar. p53 fonksiyonunu bozmasının yanı sıra E6 p53'ten bağımsız bir mekanizma aracılığıyla VEGF'yi indükler. HPV 18 pozitif p53 vahşi tip servikal kanser (HeLa) hücre hattında HPV E6 mRNA'sının in vitro siRNA ile susturulması, VEGF121 izoformunun ekspresyonunu %50 azaltmıştır. p53 son darbesinin VEGF121 ekspresyonunu azaltmaması, p53'ten bağımsız bir mekanizmayı düşündürmektedir (28). Vulva kanseri için güçlü bir VEGF ekspresyonuna sahip tümör bulunan hastalarda daha önce anlamlı olarak düşük OS bildirilmiştir. Vulvar intraepitelyal neoplazide (VIN), yüksek gradeli VIN'de VEGF'nin düşük gradeli VIN'ye göre anlamlı olarak daha yüksek ekspresyonu, anjiyojenezin vulva kanseri gelişiminde potansiyel olarak erken bir olay olduğuna işaret etmektedir.

### **Kaynaklar:**

1. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):S7-27
2. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, et al. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):340-5
3. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009; 113(4):917-24
4. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(7):1626-36

5. Rolfe KJ, MacLean AB, Crow JC, et al. TP53 mutations in vulval lichen sclerosis adjacent to squamous cell carcinoma of the vulva. *Br J Cancer* 2003;89(12):2249-53
6. Choschzick M1, Hantaredja W, Tennstedt P, et al. Role of TP53 mutations in vulvar carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30(5):497-504
7. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(4):698-707
8. Mahner S, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3):dju426 This largest retrospective multicenter study on vulvar cancer with more than 1600 patients supports the concept of early adjuvant therapy showing a benefit of adjuvant radiation irrespective of the number of positive groin nodes.
9. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986; 68(6):733-40
10. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1996;77(8):1472-8
11. Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009;20(9):1511-16
12. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55
13. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43 Phase III trial that showed that the addition of bevacizumab to combination chemotherapy, preferably paclitaxel/ cisplatin was associated with an improvement of 3.7 months in median overall survival (OS) in patients with recurrent, persistent or metastatic cervical cancer.
14. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD, et al. Phase II trials of cisplatin and piperazinedione in advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1986;23(3):358-63
15. Muss HB, Bundy BN, Christopherson WA. Mitoxantrone in the treatment of advanced vulvar and vaginal carcinoma. A gynecologic oncology group study. *Am J Clin Oncol* 1989;12(2):142-4
16. 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(3):348-54
17. Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009;77(5):281-4
18. Pinto AP, Schlecht NF, Pintos J, et al. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):856-65
19. Monk BJ, Burger RA, Lin F, et al. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995;85(5 Pt 1):709-15
20. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32): 4294-301
21. Ferris RL, Martinez I, Sirianni N, et al. Human papillomavirus-16 associated squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a natural disease model provides insights into viral carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2005;41(5):807-15
22. Pang E, Delic NC, Hong A, et al. Radiosensitization of oropharyngeal squamous cell carcinoma cells by human papillomavirus 16 oncoprotein E6 \*1. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):860-5
22. Johnson GA, Mannel R, Khalifa M, et al. Epidermal growth factor receptor in vulvar malignancies and its relationship to metastasis and patient survival. *Gynecol Oncol* 1997;65(3):425-9

23. Woelber L, Hess S, Bohlken H, et al. EGFR gene copy number increase in vulvar carcinomas is linked with poor clinical outcome. *J Clin Pathol* 2012;65(2):133-9
24. Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):141-6 Phase II trial with erlotinib that enrolled
25. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1069-74
26. Clere N, Bermont L, Fauconnet S, et al. The human papillomavirus type 18 E6 oncoprotein induces Vascular Endothelial Growth Factor 121 (VEGF121) transcription from the promoter through a p53-independent mechanism. *Exp Cell Res* 2007;313(15):3239-50
27. Obermair A, Kohlberger P, Bancher-Todesca D, et al. Influence of microvessel density and vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor expression on prognosis in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63(2): 204-9
28. Bancher-Todesca D, Obermair A, Bilgi S, et al. Angiogenesis in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1997;64(3): 496-500