

Vulvanın Preinvazif Hastalıkları ve Vulva Kanserleri

Dr. Mete GÜNGÖR
Dr. Özgüç TAKMAZ

Vulvarintraepitelyalneoplazi (VIN)

Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) vulvanın skuamoz hücreli kanserinin prekanseröz lezyonlarını tarif etmek için tanımlanmıştır. Tarihsel olarak VIN I-II-III olarak 3 alt gruba ayrılmış olan VIN'lerin kansere progresyon açısından iyi bir sınıflandırma olmaması nedeniyle sınıflandırma da değişime gidilmiştir. 2015 yılında vulvavajinal hastalık için çalışma cemiyeti (ISSVD) VIN lezyonlarını 3 sınıfa ayırmıştır; düşük gradliskuamozintraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek gradliskuamozintraepitelyal lezyon (HSIL) ve differansiye VIN (1).

LSIL: Bu lezyonlar daha önceki sınıflandırmada VIN I e karşılık gelen lezyonlardır. Yassı (flat) genital siğil veya HPV enfeksiyonlarını tanımlamaktadır. Genellikle HPV Tip 6 ve Tip 11 ile ilişkilidir. Prekanseroz bir lezyon olarak düşünülmemesi gerekmektedir.

HSIL: HPV ile ilişkili olan ve daha çok genç yaşlarda görülen vulvanın prekanseroz lezyonlarıdır. Genelde HPV tip 16, 18 ve 33 ile ilişkilidir. Daha önce ki sınıflandırmada VIN II-III e karşılık gelen lezyonlardır. Mitozu ve apaptozu artmış bazofilik hücrelerin epitelin 1/3 den fazlasını kapsamaktadır. Genellikle beyaz veya kırmızı maküler veya papüller lezyonlarla kendini gösterirler. Genelde introitus veya labiaminorada bulunurlar, beyazdan kırmızıya maküler veya papuler lezyonlar şeklindedirler.. Multifokal olma ihtimalleri yüksektir. Vulvanın

skuamoz kanserlerinin %20-40'si HSIL den gelişmektedir (2-4). Tedavi edilmediğinde %5-10 invaziv kansere dönmektedirler (5). Daha çok siğilimsi veya bazaloidvulvarskuamoz hücreli kanserlere yol açmaktadırlar.

Günümüzde HSIL vulvardisplazinin son iki dekatta görülme sıklığı artmaktadır (6). Bu artışın asıl nedeninin HPV enfeksiyonu sıklığında ki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. HPV ile ilişkili oldukları için mutlaka servikaldiplazi veserviks kanseri açısından da hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir.

HSIL vulvardisplazinin standart tedavisi en az 5mm lik cerrahi sınır ile eksizyondur. Daha radikal eksizyon yapılması lezyonun nüks oranlarını değiştirmemektedir (7). Diğer bir alternatif tedavi modalitesi de Co2 lazer dir. Etkinliği açısından konvansiyonel eksizyondan farklı sonuçları bulunmaktadır ancak cerrahi sınırını ve destruksiyon derinliğini değerlendirememek önemli dezavantajıdır (6). %5 likimikimod da alternatif ve etkin diğer medikal tedavidir. 12-20 hafta boyunca haftada 2-4 defa lezyona yüzeysel olarak uygulanır. Erozyon, ciltte iritasyon ve seksüel disfonksiyon sık görülen yan etkileridir (7). HSIL tedavi sonrası 2-3 yıl boyunca 3 ayda bir, devamında 6 ayda bir klinik olarak takip edilir. Şüpheli alanlardan biyopsi alınır.

Korunma: 4 lu ve 9 lu HPV aşılarının Vulvar HSIL riskini azalttığı gösterilmiştir (8).Bu nedenle kadınların 26 yaşına kadar HPV için aşılınması

kın sınırına metilen mavisi, radyonuklid veya indosyanin yeşili (ICG) verilerek yapılabilir. Radyonuklid yöntemi kullanılacak ise, operasyondan 2-4 st öncesinde tümöre teknesyum-99 enjeksiyonu yapılır. Takiben inguinallenfnodlarının bulunduğu alanda insizyon açılarak gamma prob ile lenf nodlarının değerlendirilmesi yapılır. Metilen mavisi uygulamasında ise 3-4cc lik metilen mavisi operasyondan 15-30dk önce peritumoral alana 4 noktadan enjekte edilir, takiben mavi rengin tutulumunun olduğu lenf nodu eksize edilir. ICG uygulanacak ise operasyondan 15-30dk öncesinde dilue ICG peritumoral alana enjekte edilir, disseksiyonalani açıldıktan sonra ICG yi saptayabilen özel nearinfrared kamera ile alan görüntülenir ve tutulum saptanan sentinel lenf nodu eksize edilerek frosen patolojiye gönderilir. Bazı kliniklerde ise frozen sonucu negatif gelen lenf nodlarına ultrastaging prosedürü uygulanmaktadır. Bu prosedürde eksize edilen lenf nodundan seri kesitler alındıktan sonra sitokeratin için immunperoksidaz boyaması yapılır. Bu değerlendirme yöntemi histopatolojik açıdan rutin hematoksineozilen boyaması uygulanarak yapılan değerlendirmeden daha etkin bir yöntemdir (17).

Prognoz

Vulva kanserinin 5 yıllık genel sağkalımı yaklaşık %70 dir .(19). Sağ kalımı belirleyen en önemli parametreler FIGO evresi ve inguinofemoralenfnodu pozitifliğidir (30, 31). FIGO evre I, II, III ve IV de sağ kalım sırası ile %90, %77, %51, %18 dir(32-34).

TAKİP

Vulva kanseri tedavisi sonrası hastalar ilk 2 yıl 3 ayda bir, 5 yıl boyunca 6 ayda bir ve sonrasında omur boyu senelik kontrol edilmelidir. Nükslerin büyük kısmının vulvada olması nedeniyle şüpheli alanlardan biyopsi alınması önemlidir (19).

Vulvanın diğer Kanserleri

MELANOMA

Melanom vulva kanserlerinin %10 unu oluşturmaktadır (14, 35) . Ortalama saptanma yaşı 68 dir. Melanom klinik olarak genelde labiamajor, minor

veya kitoristeirregularsınırları olan siyah renkli makul, papul veya noduler lezyon olarak saptanır (36). %25 I amelanotik olduğundan saptanması güçtür (37). Melanomun prognozu son derece kötüdür, ortalama sağkalımı 39 aydır (36). Lokalize vulvarmelanomda primer tedavi cerrahidir. İleri evre hastalık durumunda interferon ve immunoterapi gibi kombinasyonlar uygulanmaktadır.

Bazal Hücreli Karsinom

Genelde zeminde radyoterapi alınması, kronik vulvar kaşıntısı veya immunsupresyon olan ve sıklıkla labiamajorada görülen tümördür (38). Ortalama görülme yaşı 73 dur (39). Rodent bir tümör olduğundan sınırları düzensiz olma eğilimindedir. Çok nadir metastaz yapsalar da nuks u sik saptandığı için (%10-20) tedavisi radikal lokal eksizyondur(40, 41).

BARTOLIN BEZİ KARSINOMASI

Vulva tümörlerinin %5 ini oluşturur. Çeşitli histolojik tipleri olsa da genelde adenokarsinom veya skuamoz hücreli karsinom histolojisindedir (19). Genelde tanı lezyonun Bartolin kisti veya apsesi olduğu düşünüldüğü için geç konulur (42). Standart bir tedavi modalitesi olmamakla birlikte primer tedavide radikal lokal eksizyon ve ipsilateral inguinofemoralenfnadenektomi veya primer KRT dir(43, 44).

Kaynaklar

1. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J Low Genit Tract Dis. 2016;20(1):11-4.
2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F12-23.
3. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014;28(7):1051-62.
4. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. Mod Pathol. 2011;24(2):297-305.

5. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(2):131-56.
6. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016;48(4):291-302.
7. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1465-73.
8. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(3):175-201.
9. American College of O, Gynecologists' Committee on Gynecologic P, American Society for C, Cervical P. Committee Opinion No.675: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e178-82.
10. Carli P, De Magnis A, Mannone F, Botti E, Taddei G, Cattaneo A. Vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus. Experience at the Florence, Italy, Vulvar Clinic. *J Reprod Med*. 2003;48(5):313-8.
11. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015;7:305-13.
12. Curtin JP, Rubin SC, Jones WB, Hoskins WJ, Lewis JL, Jr. Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1990;39(3):374-7.
13. van der Linden M, Oonk MHM, van Doorn HC, Bulten J, van Dorst EBL, Fons G, et al. Vulvar Paget disease: A national retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):956-62.
14. Murzaku EC, Penn LA, Hale CS, Pomeranz MK, Polsky D. Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: an epidemiologic, clinical, and histopathologic review. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1241-9.
15. Society AC. Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018. 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/vulvar-cancer/references.html>].
16. Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D, Leuchter RS, Karlan BY, Lagasse LD, et al. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease. *Gynecol Oncol*. 1994;53(1):55-8.
17. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):646-52.
18. Network NCC. Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma). NCCN Evidence Blocks. 2019 (Version 2.2019).
19. Patricia J. Eifel. NFH. Vulva Cancer. 6th edition ed. Jonathan S. Berek NFH, editor: Wolters Kluwer; 2015.
20. Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, Growdon WB, Krasner CN, Matulonis UA, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):141-6.
21. Inrhaoun H, Elghissassi I, Gutierrez M, Brain E, Errihani H. Long term response to erlotinib in a patient with recurrent vulvar carcinoma: Case report and review of literature. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2012;2(4):119-20.
22. Taussig FJ. Cancer of the Vulva. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1940;40(5):764-79.
23. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol*. 1993;49(3):279-83.
24. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3786-91.
25. Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, Mackenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43(2):148-51.
26. Way S. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*. 1960;79:692-7.
27. Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, Gold MA, O'Malley D, Tuller E, et al. A randomized phase III trial of VH fibrin sealant to reduce lymphedema after inguinal lymph node dissection: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2008;110(1):76-82.
28. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(4):522-7.
29. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol*. 2009;114(2):151-6.
30. van der Steen S, de Nieuwenhof HP, Massuger L, Bulten J, de Hullu JA. New FIGO staging system of

- vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):520-5.
31. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Maisonneuve P, 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.
 32. Japaze H, Garcia-Bunuel R, Woodruff JD. Primary vulvar neoplasia: a review of in situ and invasive carcinoma, 1935-1972. *Obstet Gynecol.* 1977;49(4):404-11.
 33. Cavanagh D, Roberts WS, Bryson SC, Marsden DE, Ingram JM, Anderson WR. Changing trends in the surgical treatment of invasive carcinoma of the vulva. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162(2):164-8.
 34. Benedet JL, Turko M, Fairey RN, Boyes DA. Squamous carcinoma of the vulva: results of treatment, 1938 to 1976. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;134(2):201-7.
 35. Moxley KM, Fader AN, Rose PG, Case AS, Mutch DG, Berry E, et al. Malignant melanoma of the vulva: an extension of cutaneous melanoma? *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):612-7.
 36. Weinberg D, Gomez-Martinez RA. Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(1):125-35.
 37. Sand FL, Thomsen SF. Clinician's Update on the Benign, Premalignant, and Malignant Skin Tumours of the Vulva: The Dermatologist's View. *Int Sch Res Notices.* 2017;2017:2414569.
 38. Gibson GE, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: A clinicopathologic review of 51 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):68-71.
 39. Pisani C, Poggiali S, De Padova L, Andreassi A, Bilenchi R. Basal cell carcinoma of the vulva. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(4):446-8.
 40. Pleunis N, Schuurman MS, Van Rossum MM, Bulten J, Massuger LF, De Hullu JA, et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):440-5.
 41. Mulayim N, Foster Silver D, Tolgay Ocal I, Babalola E. Vulvar basal cell carcinoma: two unusual presentations and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2002;85(3):532-7.
 42. Cardosi RJ, Speights A, Fiorica JV, Grendys EC, Jr., Hakam A, Hoffman MS. Bartholin's gland carcinoma: a 15-year experience. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):247-51.
 43. Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM, McGuffee VB, Abdul-Karim F, Rutledge FN. Bartholin gland carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1986;67(6):794-801.
 44. Lopez-Varela E, Oliva E, McIntyre JF, Fuller AF, Jr. Primary treatment of Bartholin's gland carcinoma with radiation and chemoradiation: a report on ten consecutive cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(3):661-7.