

Bölüm 29

Vajinanın Premalign ve Malign Hastalıkları

Dr. Ulaş ÇOBAN

VAJİNANIN PREMALIGN HASTALIKLARI

İNSİDANS

Vajinal intraepitelyal neoplaziler (VAIN) tanısı son yıllarda gelişen tanı yöntemleri, yaygın sitolojik taramalar ve kolposkopi kullanımını sayesinde artmıştır. Vajinal ve servikal intraepitelyal neoplaziler benzer lezyonlardır. VAIN genellikle daha önceki veya eş zamanlı olarak alt genital sistemin başka bir yerinde gelişen kanserler ile ilişkilidir. VAIN ve CIN %1-6 oranında birliktelik gösterir. VAIN servikal neoplazi yokluğunda da gelişebilir¹. VAIN lezyonlarının gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte ABD’de 0.2-0.3/100000 sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir². Ortalama hasta yaşı 43-60 arasındadır³⁻⁵.

PATOFİZYOLOJİ

VAIN nadir olarak primer lezyon olarak bulunur. Sıklıkla vajen üst 1/3 lük kısmında CIN uzantısı olarak gelişir⁶⁻⁷. Bu durumu açıklamaya çalışan iki teori mevcuttur; ilk teori VAIN’ın servikal displazi nedeniyle cerrahi geçiren hastalarda cerrahiden kısa süre sonra tam olarak tedavi edilemeyen veya saptanamayan servikal hastalığın yayılması sonucu ortaya çıktığını savunmaktadır. Ancak VAIN sıklıkla multifokaldır ve eksize edilen vajinal cuff boyutlarından bağımsız olarak, neoplazi nedeniyle yapılan histerektomilerden sonra ortaya çıkabilir ve bu durumda sıklıkla servikal hastalık yokluğunda de novo olarak

saptanır. Bu yüzden her olguda serviksten yayılım teorisi olası değildir⁸.

İkinci teori ise alt genital sistem neoplazilerinin ortak etyolojik faktörleri olduğu görüşüne dayanmaktadır. VAIN lezyonlarının yaklaşık yarısı servikal veya vulvar neoplaziler ile birliktelik göstermektedir⁹⁻¹¹. Bu teori ortak embriyolojik kökeni olan dokuların benzer karsinojenik stimülasyona olan duyarlılığına dayanmaktadır. Özellikle HPV alt genital sistemdeki 3 bölgede de (serviks, vajina, vulva) neoplazileri tetiklemektedir¹².

KLASİFİKASYON

VAIN, servikal intraepitelyal neoplaziye benzer şekilde, anormalliğin primer olarak epitelin alt 1/3’ünde (VAIN1/hafif squamöz displazi), alt 2/3’ünde (VAIN2/ orta squamöz displazi) sınırlı kalıp kalmadığı veya neredeyse tam kat kalınlıkta (VAIN3/ağır skuamöz displazi/SCC in situ) olması temel alınarak 3 dereceli ölçüm ile değerlendirilir¹³. 2012’de human papillomavirus (HPV)-ilişkili lezyonların alt anogenital squamöz terminoloji (LAST) standardizasyon projesinin bir parçası olarak, Amerikan Patologları ve Amerika Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği VAIN’i iki-sıralı adlandırma ile bildirerek revize bir terminoloji önerdi: düşük dereceli hastalık (VAIN 1) için vajinal LSIL ve yüksek dereceli hastalık için (VAIN 2/3) vajinal HSIL¹⁴.

RİSK FAKTÖRLERİ

VAIN in risk faktörleri CIN’den daha az anlaşılabilmesine rağmen alt genital sistem neoplazilerinin

ro maruziyetinin berrak hücreli adenokarsinom ile ilişkisi tespit edilmiş ve 1975'de FDA tarafından gebelikte bu amaçla kullanımı kontraendike olarak kabul edilmiştir²⁵.

Malign Melanom

Vajinada primer malign melanoma nadir olup, tüm vajinal kanserlerin içinde %3'den azında görülür. Kadınlarda melanomaların %1.6'sı genital bölgede görülür⁵⁰. ABD ve İsviçre'nin her ikisinde de yapılan çalışmalarda ortalama yaş 66 olarak bulunmuştur⁵¹. Ürogenital müköz membranların primer malign melanomları yüksek derecede lokal başarısızlık ve metastaz yaparak, agresif biyolojik davranış gösterebilir. Vajinal melanomların 5 yıllık sağkalım oranları genelde %20'den daha az orandadır⁵²⁻⁵⁴.

Vajinal Sarkomlar

Leiomyosarkomlar, en sık erişkinde görülen vajinal sarkomlardır. Etkilenenlerin yaşları geniş dağılım gösterse de çoğu 40 yaşın üzerindedir⁵⁵. Risk faktörleri aydınlatılmamış olsa da servikal kanser nedeniyle daha önce pelvik radyoterapi alanlar risk altında görünmektedir⁵⁶. Primer tedavide negatif marjinlerde cerrahi rezeksiyon tercih edilse de yüksek evreli tümör veya lokal rekürrens olduğu durumlarda bazı klinisyenler adjuvant radyasyon önerirler⁵⁷.

Embriyonal Rabdomiyosarkom (sarkoma botroides), çocukluk çağında en sık görülen vajinal sarkom olup çocukluk tümörleri arasında 3.sırada yer alır, ortalama görülme yaşı 3 olup oldukça malign seyredir⁵⁸.

Tedavi

Çoğu hastada vajinal kanserin tedavisi radyoterapi olup seçilmiş vakalarda cerrahi uygulanır. Vajinanın rektum, meane ve üretraya yakın olması radyasyon dozunu ve cerrahi marjini kısıtlar. Terapinin planlanmasında fonksiyonel bir vajinanın sağlanması önemlidir⁴².

Kaynaklar

1. Lenehan PM, Meffe F, Lickrish GM (1986) Vajinal Intraepitelial Neoplasia: biologic aspects and management. *Obstet Gynecol.* 68:333-7
2. Henson D, Tarone R. An epidemiologic study of the cervix , vagina, vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:525.

3. Sugase M, Matusukura T. Distinct manifestasion of human papillomaviruses in the vagina. *Int J Cancer* 1997; 72:412
4. Cheng D, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepitelial neoplasia (VAIN) . *Acta Obstet Gynecol Scan* 1999; 78:648.
5. Herbst AL, Green TH Jr, Ulfelder H. Primary carcinoma of the vagina. An analysis of 68 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:210
6. Diakomanolis E, Stefanidis K, Rodolakis A, et al. Vaginal intraepitelial neoplasia: report of 102 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 23:457, 2002.
7. Hoffman MS, DeCesare SL, Roberts WS, et al : Upper vaginectomy for in situ and occult, superficially invasive carcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 166(1 Pt 1):30, 1992a.
8. Creasman WT, Rutledge F. Carcinoma in situ of the cervix. An analysis of 861 patients. *Obstet Gynecol* 1972; 39:373.
9. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, et al. Natural history of vaginal intraepitelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68:195.
10. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, et al. Vaginal intraepitelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:93
11. Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, et al. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepitelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:410.e1.
12. Sturgeon SR, Curtis RE, Johnson K, et al. Second primary cancers after vulvar and vaginal cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:929.
13. Kurman R, Ronnet B, Sherman M, et al. Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva. Vol 13. Washington, DC: ARP Press; 2010.
14. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology. Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1266.
15. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009; 113:917.
16. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
17. Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, et al. A population based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004; 190:458.
18. Boonlikit S, Noinual N. Vaginal intraepitelial neoplasia: a retrospective analysis of clinical features and colpohistology. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36:94.
19. Kim MK, Lee IH, Lee KH. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepitelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol* 2018; 29:e6.
20. Ireland D, Monaghan JM. The management of the patient with abnormal vaginal cytology following hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988 ; 95:973

21. Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, et al. Vaginal intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20:70.
22. Cheng D, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:648.
23. Von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, et al. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 78:235.
24. Krebs HB: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser and topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol* 73(4):657, 1989, Hoffman, Barbara. *Williams Gynecology*.
25. Hoffman, Barbara. *Williams Gynecology*, second edition 2012
26. Benedet JL, Sanders BH: Carcinoma in situ of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 148(5):695, 1984
27. Song JH, Lee JH, et al. High-dose-rate brakerterapi fort he treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Res Treat* 2014; 46:74
28. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:C3493.
29. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1693.
30. Shah CA, Goff BA, Lowe K, et al. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1038.
31. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93:211.
32. Richard R. Barakat, Andrew Berchuck, Maurie Markman, Marcus E. Randall. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* 6th Edition.
33. DiSai, Cresman. *Clinical Gynecologic Oncology*.
34. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
35. Madsen BS, Jehnsen HL, van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-population based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 122:2827.
36. Choo YC, Andersen DG. Neoplasms of the vagina following cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1982; 14:125.
37. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC, Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878.
38. Livingston RC. *Primary Carcinoma of the Vagina*, Thomas CC (Ed), Springfield, IL 1950.
39. Underwood PB Jr, Smith RT. Carcinoma of the vagina. *JAMA* 1971; 217:46.
40. Pride GL, Schultz AE, Chuprevich TW, Buchler DA. Primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1979; 53:218.
41. Gallup DG, Talledo OE, Shah KJ, Hayes C. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. *Obstet Gynecol* 1987; 69:782.
42. Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P. *Textbook of Gynecological Oncology*.
43. Van der Aa M, Helmerhost T, Siesling S, et al. Vaginal and (uncommon) cervical cancers in the Netherlands, 1989-2003. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:638-645
44. Zaino R, Nucci M, Kurman R. Diseases of the vagina. In: Kurman R EL, Ronnet B, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. New York, NY: Springer; 2011: 105-154.
45. Ikenberg H, Runge M, Göppinger A, Pfeiderer A. Human papillomavirus DNA in invasive carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990; 76:432.
46. Isaacs JH. Verrucous carcinoma of the female genital tract. *Gynecol Oncol* 1976; 4:259
47. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer* 1998; 83:1033
48. Platz CE, Benda JA: Female genital tract cancer. *Cancer* 75:270, 1995
49. Saitoh M, Hayasaka T, Ohmichi M, et al: Primary mucinous adenocarcinoma of the vagina: possibility of differentiating from metastatic adenocarcinomas. *Pathol Int* 55:372, 2005.
50. Miner TJ, Delgado R, Zeisler J, et al: Primary vaginal melanoma: a critical analysis of therapy. *Ann Surg Oncol* 11:34, 2004.
51. Ragnarsson-Olding B, Johansson H, Rutqvist LE, et al: Malignant melanoma of the vulva and vagina: trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960-1984. *Cancer* 71:1893, 1993.
52. Frumovitz M, Etchepareborda M, Sun CC, et al. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1358
53. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, et al. Primary malignant melanoma of the mucous membranes. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:303.
54. Weinstock MA. Malignant melanoma of the vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1225.
55. Zaino RJ, Nucci M, Kurman RJ: Diseases of the vagina. In Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, New York, Springer, 2011, p 137.
56. Ahram J, Lemus R, Schiavello HJ: Leiomyosarcoma of the vagina: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 16:884, 2006.

57. Curtin JP, Saigo P, Slucher B, et al: Soft-tissue sarcoma of the vagina and vulva: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 86:269, 1995.
58. Hilgers RD, Malkasian GD Jr, Soule EH. Embryonal rhabdomyosarcoma (botyroid type) of the vagina. A clinicopathologic review. *AM J Obstet Gynecol* 1970; 107:484.