

VULVAR İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİDE TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

DIAGNOSIS AND TREATMENT MODALITIES OF THE VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Dr. Levent Akman¹, Dr. Enes Taylan¹
Dr. M. Coşan Terek¹, Dr. Ahmet Aydın Özşaran¹

ÖZET

Vulvar intraepitelyal neoplazi, vulvanın prekanseröz lezyonudur. Artan HPV sıklığı ile beraber 50 yaş altında da sık ortaya çıkabilmektedir. Makalemizde, vulvar intraepitelyal neoplazi tanı ve farklı tedavi seçeneklerini sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Vulvar intrepiteyal neoplazi, tedavi, tanı, skining vulvektomi

ABSTRACT

Vulvar intraepitelial neoplasia (VIN) is the precursor lesion of vulvar carcinoma. VIN also occurs more often in less than 50 years-old with increasing HPV prevalence. We aim the this article, present to diagnosis and tretment modalities of the VIN.

Key words: Vulvar intraepitelial neoplasia, treatment, diagnosis, skining vulvektomi

Geliş Tarihi: 27/12/2013

Kabul Tarihi: 10/02/2014

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

İletişim: M. Coşan Terek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı- 35100, Bornova, İzmir

Tel: 0533 392 81 77

E-posta: terekmc@yahoo.com

Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN), vulvanın pre-malign bir lezyonudur ve son yıllarda özellikle kadınlarda 40'lı yaşlarda giderek artan bir sıklıkta görülmektedir (1,2). Jinekolojik maligniteler içinde vulvar neoplaziler %3-5 oranında görülmekle birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde son 40 yıl içerisinde 4 kat artış olduğu bildirilmiştir (3). VIN tanısı alan ve 40 yaş altı olgularda invaziv hastalık oranı %5 düzeyinde iken ileri yaş hastalarda bu oran %15-20'ye kadar çıkmaktadır. VIN olgularında özellikle gebelik döneminde kendiliğinden gerileme olabirse de bu olguların pre-malign kabul edilmesi ve buna göre değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü bu hastaların % 3 kadarında gizli kalmış invaziv kanser olabilmektedir (4).

SINIFLANDIRMA

Klasik vulvar intraepitelyal neoplazi sınıflaması VIN 1-2-3 şeklinde 3 dereceli bir sınıflama iken 2004 yılında Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Çalışma Topuluğu (ISSVD) tarafından VIN 1 terminasyonu HPV ile gelişen ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olduğu gerekçesiyle terk edilmiştir. Sınıflamaya sadece yüksek dereceli olan VIN 2 ve 3 alınmış ve iki kategoride toplamışlardır. Bunlar Usual tip-VIN (VIN 2ve 3) (undiferansiye- warty, bazaloid, miks histoloji) ve diferansiye-VIN (VIN 3) (5). Usual tip-VIN onkojenik HPV tipleri, sigara kullanımı ve immün yetmezlik gibi risk faktörleri ile ilişkili iken diferansiye-VIN özellikle liken skleroz gibi vulvar dermatolojik hastalıklarla ilişkilidir. Usual tip özellikle genç hastalarda görülür iken diferansiye-VIN ileri yaş olgularda sık görülür. Bununla birlikte diferansiye-VIN ile vulvanın skuamöz hücreli karsinomu arasında usual tip-VIN'a oranla daha yüksek oranda ilişki olduğu belirtilmiştir.

TANI

Vulvar neoplaziler için standart bir tarama testi ne yazık ki henüz mevcut değildir. Günümüzde tanı ancak görsel değerlendirme ile sınırlıdır. Bu nedenle vulvar deride görülen herhangi anormal görünümü ve pigment lezyon dikkatle değerlendirilmelidir. Lezyonlar kabarıklık veya düz olabilir. Renk değişikliği çok farklılık gösterebilir. Bu yüzden herhangi pigmente bir lezyondan mutlaka biyopsi alınmalı ve patolojik inceleme yapılmalıdır. Ayrıca vulvaya %3-5'lik asetik asit uygulanması ve ardından kolposkopi cihazıyla değerlendirilmesi de lezyonların daha detaylı incelenmesinde yararlı olabilmektedir.

VIN ile HPV arasında ilişki olduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerine etkili olan kuadrivalan HPV aşısı ile VIN

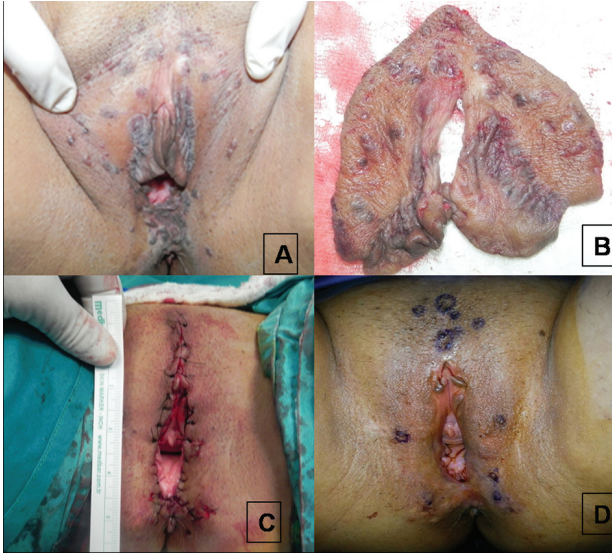
gelişimi riskinin azaltılabileceği Munoz ve ark (6) tarafından bildirilmiştir. Ancak bivalan HPV aşısında benzer etkinlik gösterilememiştir. Ayrıca sigara kullanımının da yüksek oranda özellikle olağan tip-VIN ile ilişkili olduğu gösterilmiş ancak sigara bırakılması ile VIN insidansında azalma olduğu saptanmamıştır. Diferansiye-VIN ile dermatozlar arasındaki ilişki nedeniyle bu hastalıkların tedavi edilmesi ile de VIN ve kanser riskinde azalma sağlanabilir.

Tedavi Seçenekleri

VIN tanısı alan tüm hastalar mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi yaklaşımları medikal, lazer ablasyon ya da cerrahi olabilir.

A. Medikal Tedavi: Topikal imiquimod tedavisinin VIN tanılı hastalarda %5 oranında etkili olabileceği van Seters ve ark. tarafından gösterilmiştir (7). Yapılan çeşitli çalışmalarda lezyon bölgesine 12-20 hafta boyunca haftada 3 kez topikal uygulama önerilmektedir. Bununla birlikte imiquimod bir immünomodilatör etkili ilaç olduğu için immün yetmezlikli hastalarda bu ilacın etkinliğinin zayıf olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda topikal 5-florourasil, interferon gama, bleomisin ve Sidofvir kremlerinin etkili olabileceği gösterilmişse de yan etkileri nedeniyle bu ilaçların kullanımından vazgeçilmiştir. Topikal ilaç tedavilerinden başka fotodinamik tedavi yaklaşımı da mevcuttur. Bu tedavi seçeneğinde topikal olarak 5-aminolevulinik asit uygulanır ve uyarıcı olarak 635 nm dalgaboyunda lazer kullanılır. Ancak bu tedavi için özel ekipmanlar ve kullanımı için eğitim gerekmektedir.

B-Cerrahi Tedavi: VIN için primer tedavi cerrahidir. Basit vulvektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı % 100 olarak saptanmıştır. Ancak yapılacak cerrahi yaklaşımın şekli ile ilgili ortak bir fikir bulunmamaktadır. Cerrahi tedavide amaç vulvanın anatomik ve işlevsel bütünlüğünü mümkün olduğunca koruyarak tüm VIN saptanan lezyon ya da lezyonları çıkarmaktır. Yapılacak cerrahinin şekli lezyonların yaygınlığına ve cerrahin deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Klinik ve patolojik bulguları invaziv kanseri düşündüren olgularda öncelikle geniş lokal eksizyon seçilebilir. Vulvar derinin tümüyle çıkarıldığı 'skinning' vulvektomi özellikle multifokal lezyonu olanlarda ve immün yetmezlikli hastalarda yararlı olabilir. Cerrahi tedaviler sonrası hastaların %4 kadarında yineleme ve invaziv kanser geliştiği saptanmıştır (8,9). En fazla yinelemenin görüldüğü yerler ise perianal bölge, presakral alan ve klitoristir. Karakaya ve ark.'ı skinning vulvektomi uyguladıkları VIN 2-3 tanısı alan 15 hastanın klinik sonuçlarını bildirmişlerdir (10). Hastaların %47'si 50 yaş altındadır. Operasyon sonrası cerrahi sınırlı pozitifliği tespit edilen



Resim 1 • A. Her iki labium majus, minius ve perineal bölgeyi saran çok sayıda hiperpigmente lezyon görülmektedir. **B.** Her iki labium majus, minus ve perineal bölgeyi içine alan eksizyon materyalinin görüntüsü **C.** Cerrahi sonrası görünüm. **D.** Cerrahi işlemden 3 ay sonraki kontrolde genital bölgenin görüntüsü.

4 hastanın ikisinde rekkürens gelişmiştir. Operasyon sonrası dönemde 2 hastada derin ven trombozu, 1 hastada üretral karinkül ve 3 hastada üriner sistem enfeksiyonu gelişmiştir. Makalede düşük komplikasyon oranı ve hasta için tatmin edici kozmetik sonuçları ile skinning vulvektominin uygun ve yararlı bir cerrahi olduğu belirtilmiştir. Biz de makalemizde, kliniğimize 40 yaşında vulvada çok sayıda hiperpigmente lezyonları nedeniyle başvuran, vulvar biyopsi sonucu VIN 3 gelen hastaya uygulanan 'skinning' vulvektomi' operasyonu ve tedavi sonrası resimleri gösterilmiştir (Resim 1).

C-Lazer Ablasyon: İnvaziv kanser düşünülmeyen olgularda lazer ile ablasyon tedavisi yararlı olabilmektedir ancak rekürrens riski cerrahi tedaviye göre daha yüksektir. Lazer ablasyon tedavisi ile tek veya çok sayıda lezyon tedavi edilebilmektedir. Ablasyon işlemi sırasında derin doku hasarı oluşturmadan tedavi sağlamak için uygun güç yoğunluğu 750-120 W/cm² olarak belirlenmiştir. Kıl folikülü bulunmayan cilt alanlarında ablasyon derinliği dermiste 2 mm derinliğe kadar yeterli iken kıl folikülü bulunan alanlarda bu derinlik 3 mm ve fazla olabilir. Çünkü VIN içeren kıl folikülleri cilt altı yağ dokusuna kadar uzanabilmektedir. Bu nedenle saçlı alanlarda diğer tedavi yaklaşımları ön planda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, VIN için herhangi bir tarama testi bulunmamaktadır. Tanı görsel değerlendirme ile sınırlı olduğu için saptanan tüm pigment lezyonlardan biyopsi alınmalı ve patolojik inceleme yapılmalıdır. Özellikle

risk grubunda olan kadınlarda kuadrivalan HPV aşısının yapılması önerilir, bu sayede VIN sıklığında azalma olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (6). VIN tanısı alan tüm hastalar tedavi edilmelidir. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) 2011 yılında yayınlanan komite raporuna göre; kanser şüphesi varsa geniş lokal eksizyon yapılması, kanser şüphesi yoksa medikal tedavi veya lazer ablasyon denenebileceği belirtilmiştir (11). Ayrıca, VIN tanısı alan tüm hastalar için rekürrens ve vulvar karsinom gelişme olasılığı daima akılda tutulmalı ve 6-12 aylık aralıklarla mutlaka izlenmelidir(11).

KAYNAKLAR

1. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler, M-G, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia: increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000;45:613-9.
2. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166 :1482-5
3. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018-22.
4. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51.
5. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50: 807-10.
6. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:325-39.
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;358:1465-73.
8. Buscema J, Woodruff JD, Parmley TH, et al.: Carcinoma in situ of the vulva. *Obstet Gynecol* 1980 55: 225-30.
9. Jones RW, Rowan DM: Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994 84: 741-5.
10. Karakaya B, Cömert EC, Bildacı B, Özen O, Dursun P, Ayhan A. Vin II-VIN III tanısı alan hastalarda skinning vulvektomi prosedürü: 15 hastalık vaka sunumu. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2010, 12: 43-46.
11. Management of vulvar intraepithelial neoplasia. Committee Opinion No. 509. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;118:1192-4.