



# Vulvar İntraepitelyal Neoplazi Olgularının Klinik ve Patolojik Verilerinin Retrospektif Analizi

## Retrospective Analysis of Clinical and Pathological Data of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Cases

Ayhan ATIGAN<sup>1</sup> , Derya KILIÇ<sup>2</sup> , Erkan ALATAŞ<sup>2</sup> , Yeliz ARMAN KARAKAYA<sup>3</sup> , Tolga GÜLER<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye,

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

ORCID ID: Ayhan Atıgan 0000-0002-7257-0593, Derya Kılıç, 0000-0001-2345-6789, Erkan Alataş, 0000-0001-6423-5106, Yeliz Arman Karakaya 0000-0002-6669-9972, Tolga Güler 0000-0001-6673-8604

**Bu makaleye yapılacak atf:** Atıgan A ve ark. Vulvar intraepitelyal neoplazi olgularının klinik ve patolojik verilerinin retrospektif analizi. Med J West Black Sea. 2022;6(2):220-226.

### Sorumlu Yazar

Ayhan Atıgan

### E-posta

dratigan@hotmail.com

### Geliş Tarihi

12.05.2022

### Revizyon Tarihi

15.08.2022

### Kabul Tarihi

29.08.2022

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma kliniğimizde Vulvar İntraepitelyal Neoplazi (VIN) tanısı alan vakaların klinik ve patolojik verilerini retrospektif olarak değerlendirmek için planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Pamukkale Üniversitesinde Ocak 2016- Haziran 2020 tarihleri arasında VIN tanısı almış olan 68 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Patolojik preparatlar mikroskop ile tekrar değerlendirildi. Vakalara ait sosyodemografik veriler, biyopsi ve histopatolojik veriler elde edildi. VIN vakalarına eş zamanlı olarak alınmış olan servikal Pap-smear, HPV ve servikal biyopsi sonuçları gruplandırılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın 48'i düşük dereceli (vLSIL), 20'si yüksek dereceli (vH-SIL) idi. Düşük dereceli grupta ortalama yaş 48,60±16,02; gravida 2,54±1,92; parite 2,02±1,60 iken; yüksek dereceli grupta sırasıyla 44,80±14,71; 2,40±1,81; 1,70±1,49 idi. Yüksek dereceli grupta; lezyon alanı (p=0,008), Ki-67 (p=0,001), p53 (p=0,036), p16 (p=0,034) immünohistokimya boyanmaları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. HPV boyanması açısından fark yoktu (p>0,05). Eş zamanlı servikal Pap-smear, HPV-pcr ve servikal biyopsi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

**Sonuç:** Çalışmamızda, literatüre paralel olarak servikal intraepitelyal lezyonlarda (CIN) ve yapılmış VIN çalışmalarında olduğu gibi immünohistokimyasal belirteçler yüksek dereceli grupta daha yüksek bulunmuştur. CIN ile ortak risk faktörleri içermesine rağmen, VIN için toplum tabanlı bir tarama henüz mevcut değildir. Bu nedenle şüpheli vulvar lezyonların araştırılmasında tanı için altın standart prosedür biyopsidir. VIN hastalarının tanı ve tedavileri için algoritma oluşturacak çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Servikal intraepitelyal lezyonlar, Vulvar intraepitelyal neoplazi, immünohistokimyasal boyanma, Düşük dereceli vulvar intraepitelyal neoplazi, Yüksek dereceli vulvar intraepitelyal neoplazi.

### ABSTRACT

**Aim:** This study was designed to retrospectively evaluate the clinical and pathological data of cases diagnosed with Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) in our clinic.

**Material and Methods:** 68 patients diagnosed with VIN at Pamukkale University between January 2016 and June 2020 were analyzed retrospectively. Pathological slides were examined with a microscope. Socio demographic data, biopsy and histopathological data of the cases were obtained. Cervical Pap-smear, HPV and cervical biopsy results taken simultaneously to VIN cases were grouped and evaluated.



Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

**Results:** Of the 68 patients included in the study, 48 were low grade (vLSIL) and 20 were high grade (vHSIL). The mean age in the vLSIL group was 48,60±16,02; gravida 2,54±1,92; parity 2,02±1,60 while; 44,80±14,71; 2,40±1,81; 1,70±1,49 in the vHSIL group, respectively. In the vHSIL group; lesion area (p=0,008), Ki-67 (p=0,001), p53 (p=0,036), p16 (p=0,034) immunohistochemistry staining were statistically significantly higher. There was no difference in HPV staining (p>0,05). There was no statistically significant difference between the groups in terms of simultaneous cervical Pap-smear, HPV-pcr and cervical biopsy (p>0,05).

**Conclusion:** In our study, in accordance with the literature, immunohistochemical markers were found to be higher in the vHSIL group, as in cervical intraepithelial lesions (CIN) and VIN studies. Although it contains common risk factors with CIN, population-based screening for VIN is not yet available. Therefore, the gold standard procedure for diagnosis in the investigation of suspicious vulvar lesions is biopsy. Multi center advanced studies are needed to create algorithms for the diagnosis and treatment of VIN patients.

**Keywords:** Cervical intraepithelial lesions, Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Immunohistochemicalstaining, Low grade vulvar intraepithelial neoplasia, High grade vulvar intraepithelial neoplasia

## GİRİŞ

Vulvar intraepitelial neoplazi (VIN) son yıllarda sıklığı artan vulvar skuamöz epitelinde plastik prekanseröz bir durumdur (1). Bu artıştan anogenital Human papillomavirüs (HPV) enfeksiyonlarındaki artış, servikal tarama programı kapsamında yüksek riskli HPV(HR-HPV) pozitif popülasyonun takip altında olması, kadınlarda sigara içme prevalansının artması ve tanıyı doğrulamak için vulvar biyopsinin daha radikal kullanılması sorumlu sayılmaktadır. Özellikle 40'lı yaşların ortalarında VIN sıklığında artış görülmekle birlikte, 60-80 yaş grubundaki kadınlarda VIN sıklığında ikinci bir artış görülmektedir. Bunun nedeni, ileri yaşlarda kronik vulvar dermatozları takip eden diferansiye VIN' daki artışlardır (1,2).

Günümüze kadar VIN sınıflandırmasında çok sayıda değişiklik olmuştur. Uluslararası Vulvovajinal Hastalık Çalışmaları Derneği (ISSVD) tarafından 2004 yılında VIN-"1/2/3" şeklindeki üç dereceli bir sınıflandırma sistemi değiştirilmiş ve VIN-1 terminolojisi genellikle kendi kendini sınırlayan HPV ilişkili benign bir lezyon olması gerekçesiyle terk edilmiştir. Sınıflamaya sadece yüksek dereceli olan VIN-2 ve VIN-3 alınmış ve tüm grup olağan tip-VIN (VIN-2 ve VIN-3) (undiferansiye warty, bazaloid, miks histoloji) ve diferansiye-VIN (VIN-3) olmak üzere iki kategoride toplanmıştır. Son olarak ise 2015 yılında ISSVD bu terminolojiyi de terk ederek servikal neoplazilere benzer şekilde vulvanın düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyonunu (LSIL) (düz kondilom veya HPV etkisi dahil), ve yine undiferansiye-usual VIN (uVIN) tipi ve diferansiye VIN (dVIN) alt tipleri ile vulvanın yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyonunu (HSIL) olmak üzere ikili revize edilmiş yeni sınıflama sistemine geçiş yapmıştır (3-5).

Vulvar kanserlerin yaklaşık %80'ini çoğunlukla yaşlı hastalarda ortaya çıkan ve liken sklerozus (LS) ve/ veya diferansiye vulvar intraepitelial neoplazi (dVIN)'den gelişen keratinize tip oluşturur. Kalan %20 ise HPV ilişkili gelişmektedir (6). Gelişmiş ülkelerde, özellikle 60 yaş altındaki kadınlarda vulvar kanser tanısı alan hastaların artmasın-

dan, HPV insidansındaki artış sorumlu tutulmaktadır (7). Bununla birlikte VIN gelişimi için risk faktörleri oldukça iyi anlaşılmış olsa da, tekrarlama ve tedavi için risk faktörleri ile ilgili kaliteli literatür daha sınırlıdır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran VIN vakalarının klinik ve patolojik verilerini retrospektif olarak analiz edilerek mevcut literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (13.10.2020-19). Pamukkale Üniversitesinde Ocak 2016-Haziran 2020 tarihleri arasında VIN tanısı almış olan 68 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait sosyodemografik verilere hastane bilgi sisteminden erişildi. Hastalara ait biyopsi preparatları çıkarılarak tek bir patolog tarafından mikroskop altında yeniden değerlendirme yapıldı.

Hastalara ait yaş, gebelik sayıları, menopoz durumu, başvuru şikayeti gibi sosyodemografik veriler; yapılan cerrahi müdahaleye ait bilgiler, biyopsi materyaline ait histopatolojik bulgular ve immünohistokimyasal boyama bilgileri (ki-67, p53, p16, yüksek riskli HPV (HR-HPV), düşük riskli HPV (LR-HPV)); eş zamanlı servikal lezyonla ilişkili olabilecek Pap-smear, HPV ve servikal biyopsiye ait veriler analize dahil edildi.

## İstatistiksel Analiz

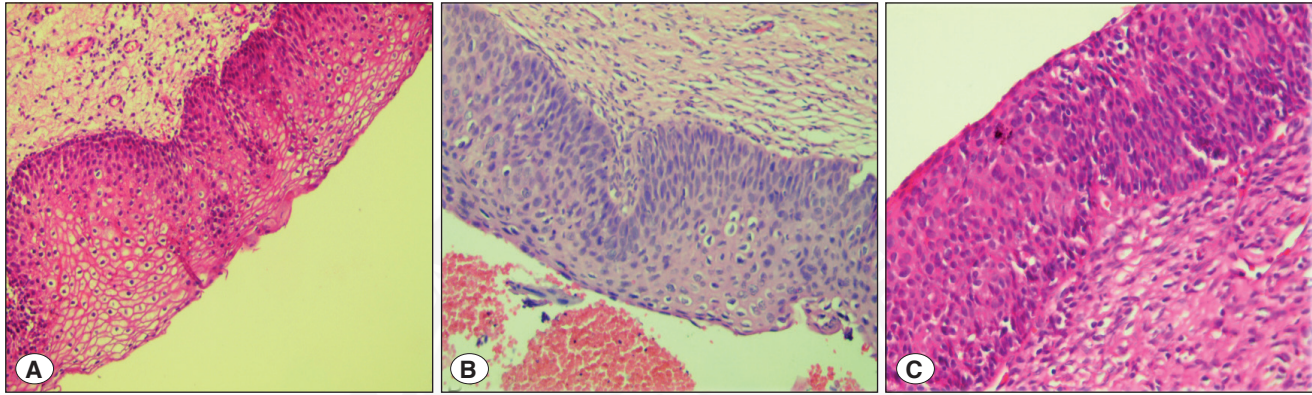
İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics (Sürüm 21.0, IBM, Chicago, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ile kategorik değişkenler ise sayı (%) olarak verildi. Verilerin Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak normal dağılımları incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda FisherKi-kare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p<0,05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

VIN 1 (Şekil 1A, 2A) düşük dereceli lezyon grubundayken, VIN 2 ve 3 (Şekil 1B, C) yüksek dereceli grubu oluştu-

21 (%43,7)'i düşük dereceli gruptaydı. vLSIL grubunda 16 (%33,3), vHSIL grubunda 11 (%55,0) hastanın geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcut olup bu cerrahi işlemlerden grupların sırasına göre 9 ve 6 hastada histerektomi öyküsü mevcuttu. En sık polikliniğe başvuru nedeni vLSIL grubu ile vHSIL grubu karşılaştırıldığında sırasıyla genital bölgede kaşıntı 41'e karşı 19, vajinal akıntı 19'a karşı 7 ve vulvar kızarıklık 22'ye karşı 14 olup, gruplar arası şikayetler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Vulvar biyopsilere ait patolojik veriler Tablo 2'de gösterilmiştir. Alınan biyopsi sayısı vHSIL grubunda daha fazla



**Şekil 1:** A) VIN 1; epitel dekoilositik değişiklikler (Hematoxilen-Eozin, x200); B) VIN 2; epitelde yarıyı geçen atipi (Hematoxilen-Eozin, x200); C) VIN 3; epitelde tam kat atipi (Hematoxilen-Eozin, x200)

**Tablo 1:** Vulvar intraepitelyal neoplazili hastalarının sosyodemografik verileri.

Parametreler	vLSIL (VIN1)(n=48)		vHSIL (VIN2 ve 3) (n=20)		P
		$\bar{X} \pm s$		$\bar{X} \pm s$	
Yaş, yıl $\pm$ SS		48,60 $\pm$ 16,02		44,80 $\pm$ 14,71	0,393
Gravida $\pm$ SS		2,54 $\pm$ 1,92		2,40 $\pm$ 1,81	0,869
Parite $\pm$ SS		2,02 $\pm$ 1,60		1,70 $\pm$ 1,49	0,369
Ek hastalık, n (%)	Var	14 ( 29,1)		7 ( 35,0)	0,638
	Yok	34 ( 70,8)		13 ( 65,0)	
Postmenopoz , n (%)	Var	21 ( 43,7)		10 ( 50,0)	0,640
	Yok	27 ( 56,2)		10 ( 50,0)	
Geçirilmiş operasyon, n (%)	Var	16 ( 33,3)		11 ( 55,0)	0,099
	Yok	32 ( 66,6)		9 ( 45,0)	
Histerektomize, n (%)	Evet	9 ( 18,7)		6 ( 30,0)	0,312
	Hayır	39 ( 81,2)		14 ( 70,0)	
Kaşıntı, n (%)	Var	41 ( 85,4)		19 ( 95,0)	0,267
	Yok	7 ( 14,5)		1 ( 5,0)	
Vajinal akıntı, n (%)	Var	19 ( 39,5)		7 ( 35,0)	0,725
	Yok	29 ( 60,4)		13 ( 65,0)	
Vulvar kızarıklık, n (%)	Var	22 ( 45,8)		14 ( 70,0)	0,071
	Yok	26 ( 54,1)		6 ( 30,0)	

VIN: Vulvar intraepitelyal neoplazi, vLSIL: Vulvar low-grade squamoz intraepitelyal lezyon, vHSIL: Vulvar high-grade squamoz intraepitelyal lezyon,  $p<0,05$  istatistiksel anlamlı

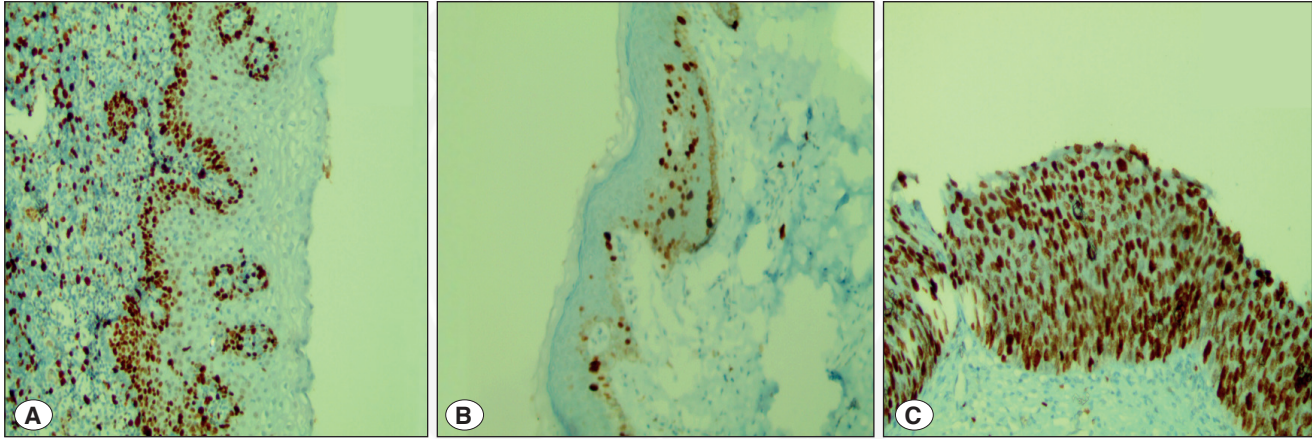
(2,50'ye karşı 1,94) olmasına rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,139$ ). vHSIL grubunda alınan biyopsi materyalleri vLSIL grubuna göre daha büyüktü (49,2'ye karşı 153,3 mm<sup>2</sup>,  $p=0,008$ ). vLSIL ve vHSIL grupları için sırasıyla Ki-67 ve p53 boyanma yüzdesi 22,13'e karşı 61,00;  $p=0,000$  ve 11,10'a karşı 31,00;  $p=0,036$  idi (Şekil 2 ve 3). p16 boyaması için vLSIL grubunda 20/39, vHSIL grubunda 16/20 preparatta boyanma izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,034$ ) (Şekil 3C). Yüksek riskli HPV (HR-HPV) ve düşük riskli HPV (LR-HPV) boyamaları, vLSIL ve vHSIL gruplarında sırasıyla 3/10'a karşı 4/9;  $p=0,526$  ve 3/8'e karşı 3/7;  $p=0,838$  idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 3'te ise VIN hastalarına ait serviksten alınan Pap-smear, servikovajinal HPV-PCR ve servikal biyopsi sonuçları gösterilmiştir. Toplam 54 hastanın pap-smear sonuçları mevcuttu. vLSIL grubundaki 38 Pap-smear sonucunun 8

(%21,0)'i benign iken, vHSIL grubundaki 16 Pap-smear sonucunun 2 (%12,5)'si benign idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,464$ ). Toplam 50 hastanın HPV-PCR sonucuna hastane bilgi sisteminden ulaşılabildi. vLSIL grubunda HPV pozitif 11 (%33,3) (4 tanesi (%36,3) HPV-16), HPV negatif 22 hasta mevcutken; vHSIL grubunda HPV pozitif 10 (%58,8) (7 tanesi (%70,0) HPV-16), HPV negatif 7 (%41,1) hasta mevcuttu ve gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,087$ ). vLSIL ve vHSIL grupları arasında serviks biyopsisi alınan hasta sayısı ve bu hastalardaki servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) derecesi açısından gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ( $p$  değeri sırasıyla; 0,099; 0,426).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda kliniğimizde VIN tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinde vLSIL ve vHSIL grup-



Şekil 2: **A)** VIN 1; epitel bazal tabakada Ki-67 pozitifliği (İmmünohistokimya, x100); **B)** VIN 2; epitelde yarıya aşan Ki-67 pozitifliği (İmmünohistokimya, x100); **C)** VIN 3; epitel tam kat Ki-67 pozitifliği (İmmünohistokimya, x200)

Tablo 2: Vulvar biyopsilere ait patolojik veriler.

Patolojik veriler	vLSIL (VIN1)(n=48)	vHSIL (VIN2 ve VIN3) (n=20)	p
Biyopsi materyali sayısı ±SS	1,94±0,86	2,50±1,35	0,139
Lezyon alanı, mm <sup>2</sup> ±SS	49,23±106,06	153,3±211,15	<b>0,008*</b>
Ki-67 ekspresyon yüzdesi ±SS (n=68)	22,13±12,67	61,00±26,13	<b>0,001*</b>
p53 ekspresyon yüzdesi ±SS (n=14)	11,10±5,46 (n=9)	31,00±28,37 (n=5)	<b>0,036*</b>
p16 (n=59) n (%)	Var	20 (51,2)	<b>0,034*</b>
	Yok	19 (48,7)	
HR-HPV (n=19) n (%)	Var	3 (30,0)	0,526
	Yok	7 (70,0)	
LR-HPV (n=15) n (%)	Var	3 (37,5)	0,838
	Yok	5 (62,5)	

VIN: Vulvar intraepitelyal neoplazi, vLSIL: Vulvar low-grade squamoz intraepitelyal lezyon, vHSIL: Vulvar "high-grade" squamoz intraepitelyal lezyon, HR-HPV: High risk human papillomavirus, LR-HPV: Low risk human papillomavirus,  $p<0,05$  istatistiksel anlamlı.

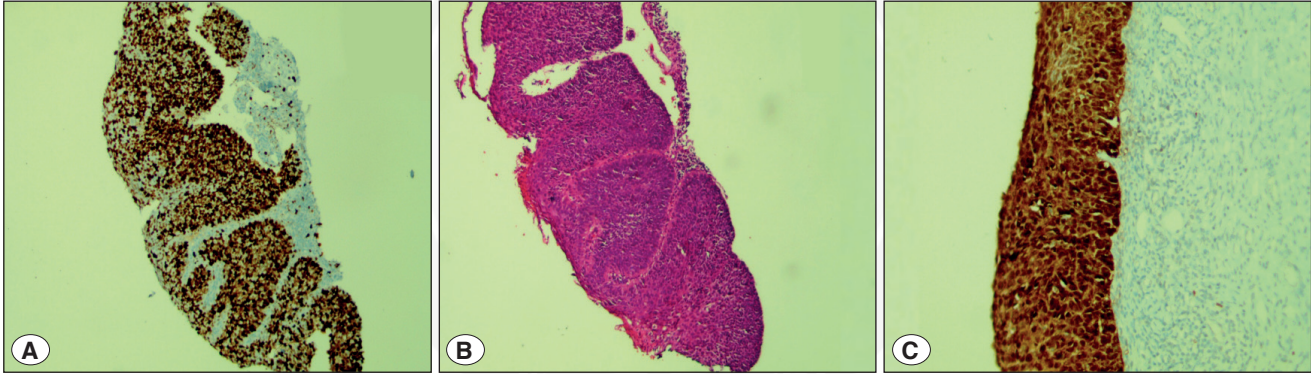
ları arasında yaş, polikliniğe başvuru nedenleri, menopoz durumu, gebelik öyküleri ve ameliyat geçmişleri bakımından farklılık izlenmedi. Bununla birlikte özellikle uVIN'ların 30-50'li yaşlarda daha sık, dVIN'ların ise 60-80 yaş aralığında ve postmenopozal dönemde daha sık görüldüğü bilinmektedir (6).

Vulva biyopsisi şüpheli premalign veya malign vulvar lezyonların araştırılmasında tanı için altın standart prosedürdür (8). HPV ile ilişkili hastalığı olan hastaların çoğunda multifokal lezyonlar vardır. Tipik bulgular kabarık beyaz, gri, kırmızı veya benekli lezyonlardır ve VIN teşhisi, epitelin tüm kalınlığı boyunca yapılan punch biyopsileri ile yapılır. Çalışmamızda yapılan vulvar biyopsilere bakıldığı zaman yüksek dereceli lezyonu olan grupta sayıca daha fazla biyopsi alındığı izlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu durum yüksek dereceli lezyonların makroskopik görünümünün klinisyen için daha yüksek şüphe uyandırıcı olması ve daha agresif biyopsi yapmaya yönlendirmesi nedeniyle olabilir. Alınan patoloji örneklerinin toplam ortalama lezyon boyutuna bakıldığı zaman ise yük-

sek dereceli grupta istatistiksel anlamlı şekilde daha büyük olduğu izlenmiştir.

Ki67 ekspresyonunun, parabazal hücreler veya epidermin alt hücre katmanlarındaki reaktif değişikliklerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. p16 ve Ki67'nin eş zamanlı aşırı ekspresyonu CIN lezyonlarının tespitinde kullanılmaktadır (9-11). Buradan yola çıkarak Takacs ve ark. yaptıkları çalışmada p16 ve Ki67 immünohistoimyasal boyamalarının VIN vakalarında da ekspresyonun arttığını göstermişlerdir (11). Çalışmamızda vHSIL grubunda Ki-67 ve p53 boyanma yüzdesi literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Chulvis ve ark. p53 gen mutasyonunun, yüksek riskli HPV enfeksiyonundan bağımsız olarak farklılaşmamış VIN patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ve nüks veya vulvar kanserine ilerlemeyi öngörebildiğini ortaya koymuştur. Biz de çalışmamızda Chulvis ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde yüksek dereceli lezyon grubunda düşük dereceli gruba göre daha yüksek p53 ekspresyonunu ortaya koyduk



**Şekil 3:** A) VIN 3; tam kat Ki-67 pozitifliği (İmmünohistokimya, x40), B) VIN 3; tam kat atipi (Hematoksilen-Eozin, x40), C) VIN 3; epitelde blok paternde p16 pozitifliği (İmmünohistokimya, x100).

**Tablo 3:** Vulvar intraepitelyal neoplazi olgularında servikal değerlendirmeye ait veriler.

Parametreler		vLSIL (VIN-1) (n=48)	vHSIL (VIN-2 ve VIN- 3) (n=20)	P
Smear sonucu, n (%)	Benign	8 (21,0)	2 (12,5)	0,464
	Şüpheli	30 (78,9)	14 (87,5)	
HPV-PCR, n (%)	Pozitif	11 (33,3)	10 (58,8)	0,087
	Negatif	22 (66,6)	7 (41,1)	
HPV tipi, n (%)	HPV-16	4 (36,3)	7 (70,0)	0,133
	HPV-diğer	7 (63,6)	3 (30,0)	
Serviks biyopsi, n (%)	Var	16 (33,3)	11 (55,0)	0,099
	Yok	32 (66,6)	9 (45,0)	
CIN, n (%)	Yüksek dereceli	5 (31,2)	3 (50,0)	0,426
	Düşük dereceli	11 (68,7)	3 (50,0)	

**VIN:** Vulvar intraepitelyal neoplazi, **vLSIL:** Vulvar low-grade squamoz intraepitelyal lezyon, **vHSIL:** Vulvar 'high-grade' squamoz intraepitelyal lezyon, **CIN:** Servikal intraepitelyal neoplazi, **HPV:** Human papillomavirus, p<0,05 istatistiksel anlamlı.

(12). Ayrıca çalışmamızda, yüksek dereceli grupta daha yüksek p16 pozitif boyanma tespit ettik. Çalışmamızda p16 boyanması için vLSIL grubu ile karşılaştırıldığında vHSIL grubunda istatistiksel anlamlı yüksek ekspresyon tespit edildi. Çalışmamızda, HR-HPV ve LR-HPV boyamaları için vLSIL ve vHSIL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. HR-HPV ve LR-HPV tipleri ile koenfeksiyon dahil olmak üzere birden fazla HPV tipi ile enfeksiyonlar, genellikle alt genital sistem skuamöz intraepitelial lezyonlarında gözlenir. HR-HPV, VIN vakalarının önemli bir kısmında belirlenmiştir. Yüksek dereceli VIN, özellikle VIN 3, vulvanın HR-HPV ile ilişkili skuamöz hücreli karsinomunun doğrudan prekürsörü olarak kabul edilir. Servikal yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyonlara (HSIL) benzer şekilde, VIN 3 lezyonlarının çoğunda HPV 16 tespit edilmektedir (13,14).

VIN için tedaviden sonra nüks oranları; başlıca sigara içimi, geniş lezyon alanı, pozitif cerrahi sınır ile ilişkili olarak %9 ile %50 arasında değişmektedir (15-17). Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği önerisiyle, ilk tedaviye tam yanıt alınan ve 6-12 aylık takiplerde yeni lezyon olmaması hâlinde VIN hastaları yıllık inspeksiyon muayenesi ile izlenmelidir (18). Çalışmamızda ise takip verileri yetersiz olmakla birlikte, düşük dereceli lezyonu olan grupta yer alan 8 hastadan sadece 1 tanesinde takip sırasında yüksek dereceli lezyona ilerleme saptanmıştır. Geriye kalan hastalarda ise takip süresince düşük dereceli lezyon devamlılık göstermiştir.

VIN'in erken teşhisi ve yeterli tedavisi karsinogeneze karşı mevcut olan tek ikincil önleme yöntemidir. Bununla birlikte, VIN yönetimi zordur. Klinik prezantasyonunda farklılıklar olması, tanı anında gizli lezyonların olabilmesi, belirli bir tarama testinin olmaması, tanımlanmış optimal tedavinin olmaması ve tedaviden sonra yüksek nüks oranları bu durumun başlıca nedenleridir (8). LSIL gözlenebilir veya imikimod gibi topikal tedavi ile tedavi edilebilirken, HSIL tedavisinin temel dayanağı geniş lokal eksizyon veya lazer ablyasyondur. Tedavi sonrası nüks oranları yüksektir ve bu nedenle kadınlar tedaviden sonra izlenmeye devam edilmektedir (6). Kliniğimizde, düşük dereceli lezyon sınıfındaki VIN hastaları erken dönemde yaklaşık 6 aylık sürelerle takibe alınmışken, yüksek dereceli grup için erken dönemde 3 aylık sürelerle takip yapılmıştır.

Literatürden bugüne kadarki kümülatif kanıtlar, vulvar kanserine tahmini %2-15'lik bir ilerleme olduğunu göstermektedir (19). Vulva kanseri öncü lezyonları arasında yer alan bu ikili etiyopatogenik grup (uVIN ve dVIN) farklı epidemiyolojik faktörler, histolojik özellikler, klinik davranış ve kansere ilerleme potansiyeli içermektedir. uVIN HPV enfeksiyonları ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve bu nedenle servikal intraepitelial neoplaziler (CIN) ile benzer risk faktörlerini pay-

laşır. dVIN ise HPV ile ilişkili değildir ve liken skleroz gibi vulvar dermatozlarla ilişkili olarak bulunur (7). Sonuçta nüfus artışı ve yaşlanan nüfus nedeniyle gelecekte vulva kanseri insidansının artması beklenmektedir, ancak bu artış HPV aşısının istenen düzeyde uygulanmaya başlamasıyla yavaşlatılabilir.

CIN kadar öneme sahip olmasına karşılık VIN vakalarının daha az görülmesi nedeniyle literatürde yeterince çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın literatüre katkısına inanıyoruz. Ancak VIN insidansının düşük olması nedeniyle çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmamızın en önemli sınırlılığı retrospektif olmasıdır. Bu nedenle serolojik belirteçler çalışmamıştır.

Sonuç olarak; VIN yönetimi zordur. VIN ve CIN ortak risk faktörlerini paylaşır; bununla birlikte, VIN'in klinik sunumunun değişmesi, tarama testinin olmaması ve yönetim kılavuzlarının CIN'e göre daha sık olması bakımından farklılık gösterirler. Bu anlamda hastaların tanı ve tedavilerinin standardizasyonu için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### Teşekkür

Yok

#### Yazar Katkı Beyanı

**Ayhan Atıgan** ve **Erkan Alataş** çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. **Ömer Tolga Güler** ve **Ayhan Atıgan** teoriyi geliştirmiş tasarımı hazırlamış ve **Ayhan Atıgan**, **Ömer Tolga Güler**, **Erkan Alataş**, **Derya Kılıç** ve **Yeliz Arman Karakaya** ile birlikte verileri toplayarak materyal metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini, analiz ve yorumlamayı **Ayhan Atıgan**, **Yeliz Arman Karakaya** ve **Ömer Tolga Güler** yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü ve literatür taraması **Derya Kılıç** ve **Ayhan Atıgan** tarafından yazılmış ve düzenlenmiş, ve **Erkan Alataş** gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış, yazım sürecinde katkı sağlamış ve son halini onaylamıştır.

#### Çıkar Çatışması

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

#### Finansal Destek

Finansal bir destek yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.10.2020-19 karar sayısı ile yerel etik onayı alındı.

#### Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. 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(5):1018-1022.
2. Kaushik S, Pepas L, Nordin A, Bryant A, Dickinson HO. Surgical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(3):CD007928.
3. Committee Opinion No. 675 Summary: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):937-938.
4. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50(11):807-810.
5. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, Reutter J; ISSVD Terminology Committee. 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):11-14.
6. 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(2):645-651.
7. Kowalewska M, Szkoda MT, Radziszewski J, Ptaszynski K, Bidzinski M, Siedlecki JA. The frequency of human papillomavirus infection in polish patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(3):434-437.
8. Edwards SK, Bates CM, Lewis F, Sethi G, Grover D. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions. *Int J STD AIDS* 2015;26(9):611-624.
9. Linxweiler M, Bochen F, Wemmert S, Lerner C, Hasenfus A, Bohle RM, Al-Kadah B, Takacs ZF, Smola S, Schick B. Combination of p16(INK4a) /Ki67 immunocytology and HPV polymerase chain reaction for the noninvasive analysis of HPV involvement in head and neck cancer. *Cancer Cytopathol* 2015;123(4):219-229.
10. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Lüthge A, Bergeron C, Kommoss F, Löning T, Ordi J, Regauer S, Ridder R. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):505-509.
11. Takacs FZ, Radosa JC, Bochen F, Juhasz-Böss I, Solomayer EF, Bohle RM, Breitbart GP, Schick B, Linxweiler M. Sec62/Ki67 and p16/Ki67 dual-staining immunocytochemistry in vulvar cytology for the identification of vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer: A pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(3):825-833.
12. Chulvis do Val IC, Almeida Filho GL, Valiante PM, Gondim C, Takiya CM, Carvalho Mda G. Vulvar intraepithelial neoplasia p53 expression, p53 gene mutation and HPV in recurrent/progressive cases. *J Reprod Med* 2004;49(11):868-874.
13. Garland SM, Insinga RP, Sings HL, Haupt RM, Joura EA. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(6):1777-1784.
14. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(7):1611-1622.
15. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2018;148(1):126-131.
16. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC Jr, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998;92(6):962-966.
17. Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, Trimble CL, Schmeler KM. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): Comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):312-315.
18. Committee Opinion No.675: Management of vulvar intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):e178-e182.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017.* *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7-30.