

HPV Tip 16'nın Eşlik Ettiği Primer Skuamöz Hücreli Vajinal Kanser

Primary Squamous Cell Carcinoma of the Vagina Accompanying HPV Type 16: Case Report

Sefa KURT,^a
Ömer DEMİRTAŞ,^a
M. Pelin YAZ,^a
Tutku GÜRBÜZ,^a
Murat IŞIL,^b
Duygu AYAZ,^a
Abdullah TAŞYURT^a

^aİzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bİzmir İl Sağlık Müdürlüğü, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2012

*Bu olgu sunumu TJOD 9. Ulusal Obstetrik ve
Jinekoloji Kongresi (17-22 Mayıs 2011,
Antalya)'nda poster olarak yayınlanmıştır.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ömer DEMİRTAŞ
İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dromerdemirtas@yahoo.com

ÖZET Kadın genital kanserlerinin az görülen bir malignitesi olan primer vajinal kanserli olgunun tanı ve tedavisi literatür eşliğinde tartışıldı. Elli yedi yaşındaki, 10 yıldır menopozda ve nullipar olan hasta, lekelenme şeklinde kanama ve kronik vajinal akıntı nedeni ile başvurdu. Yapılan jinekolojik muayenesinde vajina 1/3 üst kısımda, saat 7 ve 9 hizasında ülsero-vegetan, 2,5-3 cm'lik lezyon izlendi. Lezyondan alınan biyopsi VAIN III(vajinal intraepitelyal neoplazi) olarak geldi. İnvaziv kanser şüphesinin devam etmesi sonucu, FIGO Evre II olarak değerlendirilen olguya cerrahi tedavi planlandı. Frozen'da invazyon saptanması sonucu olguya Tip III histerektomi, bilateral salpingooferektomi (BSO), pelvik paraaortik lenf nodu (PPLN) diseksiyonu yapıp, vajina 1/3 üst kısmının 2 cm'lik temiz cerrahi sınır ile eksize edildi. Primer vajina kanser nadir izlenen bir malignitedir. Vajinada malignite düşünüldüğünde öncelikle metastaz ekarte edilmelidir. İnatçı vajinal akıntısı ve görünür lezyonu olmayan hastalar erken tanı için dikkatli bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Vajinal tümörler; insan papillomavirüsü; tanı; tedavi

ABSTRACT A case with primary vaginal cancer which is rarely seen malignancy of female genital cancers was discussed regarding its diagnosis and management based on the literature. 57 years old female, menopausal for 10 years, nulligravid woman applied to our department with vaginal spotting and chronic vaginal discharge. A 2,5-3 cm ulcero-vegetan lesion was seen by gynecological examination which was located on 1/3 upper part of the vagina at the level of 7 and 9 hours. The lesion biopsy was revealed as VAIN III. Due to persistent suspicion of invasive cancer, surgical treatment was planned to the patient who was evaluated stage 2 according to the FIGO classification. Following confirmation of invasion by frozen section biopsy, Type 3 hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic paraaortic lymphadenectomy were performed. The 1/3 upper part of the vagina was excised with 2 cm intact surgical margin. Primary vaginal cancer is a rare seen malignancy. If vaginal malignancy is thought, metastasis should be ruled out firstly. The patients with persistent vaginal discharge and nonvisible lesion should be evaluated carefully for early diagnose.

Key Words: Primary vaginal cancer; vaginal intraepithelial neoplasia; diagnosis; treatment

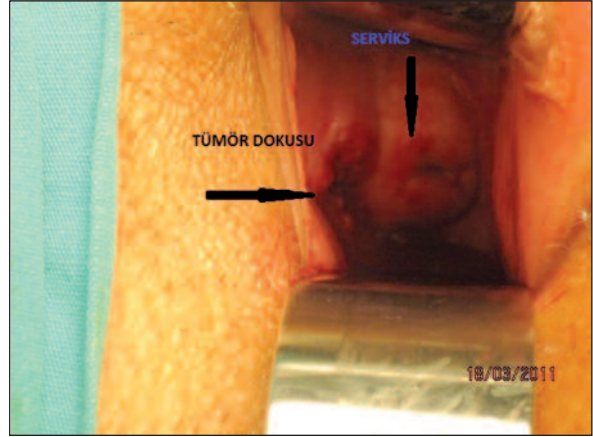
Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2012;22(3):199-202

Primer vajina kanserleri insan vücudunun nadir neoplazilerindedir ve kadın genital kanserlerinin %1-3'ünü oluştururlar. Histolojik olarak %85'i skuamöz hücre kanseri (SCC)'dir, daha az olarak adenokarsinom, melanom ve sarkomlar da primer izlenebilen vajina neoplazileridir.¹ Tümör sıklıkla 1/3 üst ve arka vajinal duvarda lokalizedir. Preinvaziv ya da invaziv skuamöz hücreli vajina kanserinin insidansı 1/100 000 olup, en sık görüldüğü pik yaş 50-70'tir.² Vajinada en sık metastatik kanserler izlenmek-

tedir. Bunların çoğu serviks, uterus ve rektumun primer malignitelerinin direkt yayılımı sonucu görülmektedir. Vajinal kanser etiyojisi hakkındaki bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte, genel olarak preinvasiv ya da invaziv skuamöz hücreli vajinal kanserler, servikal ve vulvar SCC'ler ile benzer etiyojistik özellik içerirler.² Bunlar; fazla sayıda (>5) cinsel partner, erken yaşta başlayan seksüel aktivite, sigara içimi, primer serviks kanseri, kronik irritasyon, human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu gibi serviks ve vulva kanseri etiyojisinde de gördüğümüz risk faktörleridir.² Yüksek dereceli vulvar, vajinal ve servikal malign hastalıkların monoklonal lezyonlardan köken aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır.³ Amacımız, kronik vajinal akıntı, vajinal intraepitelial neoplazi (VAIN) ve servikal intraepitelial neoplazi (CIN)'nin eşlik ettiği HPV DNA(+) primer vajina kanserli olgunun tanı ve tedavisini literatür eşliğinde tartışmaktır.

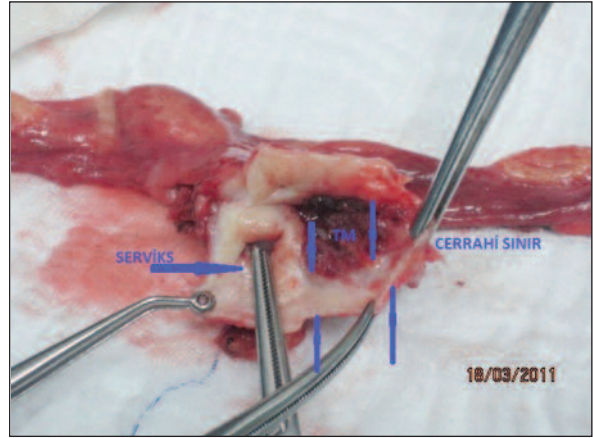
OLGU SUNUMU

Elli yedi yaşındaki, 40 yıllık evli, nullipar, 10 yıldır menopozda olan hasta, 2 yıldır devam eden vajinal akıntı yakınması ile başvurdu. Sistemik muayene bulguları ve soy geçmişi özelliği bulunmayan hastanın 17 yaşında evlendiği ve primer infertil olduğu anlaşıldı. Hastada son beş-altı yıldır kaşıntı ve iki yıldır devam eden inatçı vajinal akıntı yakınması mevcuttu. Jinekolojik muayene ve kolposkopisinde vajina 1/3 üst kısmında, saat 7 ve 9 hizasında ülsero-vejetan görünümü, yaklaşık 2,5-3 cm'lik lezyon izlendi (Resim 1). Serviks temiz görünümde idi. Uterus ve overler atrofikti. Parametriumlar serbestti. Hastanın anestezi altında muayenesi ve kolposkopisi yapıldı. Kolposkopide serviks ve vajinada asetowhite alanlardan, lezyon-sağlam vajina dokusunun birleşim yerlerinden biyopsiler alındı. Vajinadan alınan biyopsi sonuçları VAIN I-II, serviks biyopsi sonuçları CIN II, lezyondan alınan biyopsi VAIN III olarak geldi. Lezyonların yaygın ve multifokal olması üzerine parafin blokta mikroarray yöntemi ile HPV-DNA çalışıldı. Sonuç HPV Tip 16 pozitif saptandı. Vajinadaki lezyon kolposkopik ve klinik olarak invaziv kanseri düşündürmekle birlikte, tekrarlanan üç biyopsinin sonucu da VAIN III idi. Klinik invaziv



RESİM 1: Spekulum muayenesinde servikse komşu vajina dokusunda ülsero görünümlü lezyon.

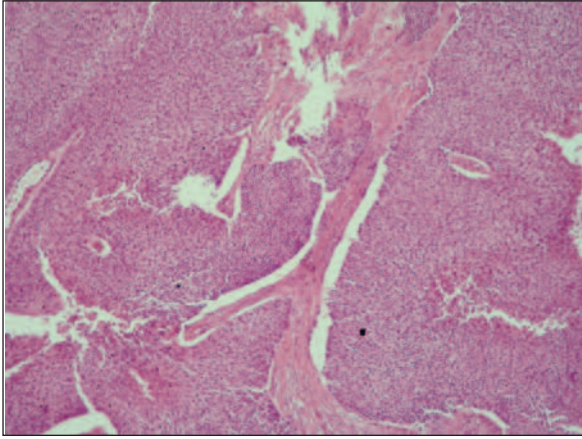
(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com>)



RESİM 2: Hastanın çıkartılan dokularında tümör dokusu ve temiz cerrahi sınır ve serviks ile olan ilişkisi.

(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com>)

kanser (FIGO klinik evre II) kuşkusunun devam etmesi üzerine, hastanın aydınlatılmış yazılı onamı alınarak cerrahi tedavi planlandı. Tüm batin ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde şüpheli lenf nodu izlenmedi. Tip III histerektomi ve BSO yapıldı. Vajina üst 1/3 kısmı salim cerrahi sınır ile birlikte eksize edildi (Resim 2). Frozen incelemesinde, vajina 1/3 üst sağ lateralinde invaziv SCC tespit edildi. Cerrahi sınırlar salim olarak bildirildi. PPLN diseksiyonu yapıldı. Kesin patoloji sonucu, primer vajina SCC (büyük hücreli nonkeratinize tip) (Resim 3), servikte CIN I, benign batin yıkama sıvısı, atrofi bulguları gösteren uterus ve overler, toplam 25 adet lenf nodu (18 pelvik, 7 paraaortik)



RESİM 3: Lezyonun histopatolojik mikroskopik görüntüsü (HE×40).
(Renkli hali için Bkz. <http://jinekoloji.turkiyeklinikleri.com>)

reaktif olarak bildirildi. Vajina arka, sağ yan duvar yerleşimli tümörün en büyük boyutu 3 cm, invazyon derinliği 1,1 cm, tümörün derin cerrahi sınıra uzaklığı 2 cm, lenfovasküler alan negatif olarak bildirildi. Cerrahi iyilik sonrası olgu adjuvan radyoterapiye refere edildi.

TARTIŞMA

Primer vajina kanserleri, son derece az görülen kanserler olup, kadın genital yol kanserlerinin %1-3'ünü oluştururlar. Histolojik olarak %85'i SCC, kalan %15'i ise adenokarsinom, melanom ve sarkomlardan oluşmaktadır. Pik yaptığı yaş aralığı 50-70 olup, ortalama görülme yaşı 60'tır. Primer vajina kanserlerine kıyasla vajinanın metastatik kanserleri çok daha sık izlenmektedir. Vajinada sıklıkla serviks, uterus, vulva, mesane ve rektum gibi komşu organ kanserlerinin direkt yayılımı sonucu metastazlar olabileceği gibi, diğer uzak doku ve organların lenfojen ve hematojen yolla gelişen metastazları da (tiroid, meme, mide, pankreas, kolon) gözlenebilmektedir.^{4,5} Mazur ve ark., vajinaya metastaz olduğunu düşündükleri 269 hastada, metastazların %16'sının ekstragenital (en çok gastro- intestinal sistem ve meme), %84'ünün de genital bölgelerden geliştiğini göstermişlerdir.⁶ Etiyolojide kişisel, çevresel, enfeksiyöz risk faktörleri söz konusudur. Kişisel risk faktörleri; >5 cinsel partner, erken yaşta cinsel ilişki ve sigara kullanımıdır. Çevresel faktörler; dietilstilbestrol (DES) maruziyeti, kronik irritasyon (pesser vs.), daha

önce benign nedenle histerektomi geçirmek, immün süpresyon, anogenital bölgenin diğer malign tümörleri (sıklıkla serviks) ve endometriyozistir. Enfeksiyöz nedenler ise HPV ve herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonudur.⁷ Genel olarak baktığımızda preinvaziv ya da invaziv skuamöz hücreli vajinal kanser ile servikal neoplaziler benzer etiyolojik risk faktörleri ile ilişkilidirler.² Preinvaziv ya da invaziv vajinal kanser tanısı alan 156 hastalık bir olgu-kontrol çalışmasında, hastaların %50'sinde yüksek riskli HPV seropozitifliği saptanmıştır.² HPV vajinal kanser ve VAIN ilişkisini araştırmaya yönelik 67 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik gözden geçirmede, HPV prevalansı vajinal kanserde %65,5, VAIN I'de %98,5, VAIN II-III'te %92,6 olarak saptanmıştır.⁸ Bizim olgumuzda da yapılan HPV-DNA tiplemesinde yüksek riskli HPV (Tip 16) DNA saptandı. HPV ile ilişkili jinekolojik bir neoplazmin varlığında anal kanser riskindeki artış da ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.⁹ Yüksek dereceli vulvar, vajinal ve servikal intraepitelyal neoplazilerin monoklonal lezyonlardan köken aldığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu ilişki, CIN III tanısı alan 130 bin hastanın dâhil edildiği retrospektif bir kohort çalışmanın sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Aynı popülasyon ve zamanda bu hastalarda vajina kanseri gelişme olasılığının arttığı da bildirilmiştir.¹⁰ Lezyonların %51'inin 1/3 üst vajinada yer alması, aynı şekilde, benign nedenlerle histerektomi geçirenlerde lezyonun 1/3 üst vajina ve arka duvarda sık görülmesi, serviksin SCC'leriyle ortak etiyolojiyi desteklemektedir. Vajinal kanserli hastaların çoğunda jinekolojik neoplazi öyküsü vardır.¹¹

Vajinanın primer karsinomunun tanımlanması için bazı kriterler geliştirilmiştir. Jinekolog onkologlar bugün, histolojik olarak serviks, uretra, vulva ve endometriyumun negatif olduğunu göstererek vajinanın primer kanserinin tanısında, evreleme kriterlerini sağlamaktadırlar. Bizim hastamızda da, metastaz açısından uzak ve yakın organlar taranmış, metastatik vajina kanseri olasılığı dışlanıp, intraoperatif ve daha sonra blok değerlendirilmesiyle primer vajina kanseri tanısı konmuştur. Vajinal kanseri olan hastaların çoğu, inatçı vajinal akıntı, postmenopozal ya da postkoital vajinal kanama ne-

deni ile başvurmaktadır. Diğer şikâyetler arasında tümörün evresi ve yerleşimine bağlı olarak, vajina ön duvar tutulumunda üriner (disüri, hematüri, sık idrara çıkma) sistem semptomları, arka duvar tutulumunda gastrointestinal (tenesmus, konstipasyon, melena) sistem semptomları ön plandadır.¹²⁻¹⁴ %20'ye yakın kadın ise asemptomatiktir ve servikal kanser taramaları için yapılan sitolojik incelemelerde tanı alır.¹⁵⁻¹⁷ Lezyon vajinanın alt 2/3 kısmına yerleşmiş ve boyut olarak küçük ise kolayca gözden kaçabilir. Bu nedenle spekulumu döndürmek ve muayenede palpabl bir kitle ya da yüzeyde düzensizlik varlığını araştırmak önemlidir. Eğer lezyon izlenemiyor ise serviks ve vajina kolposkopi ile değerlendirilmelidir. Vajina dört duvardan ayrı ayrı smear ve kolposkopik biyopsiler alınmalıdır. Tümör evrelemesi FIGO sınıflamasına göre yapılmaktadır. Genelde hastalık ileri evrelerde tespit edilmektedir.¹⁸ Primer vajina kanserinin tedavisi tümörün evresine ve yerleşim bölgesine göre değişmektedir. Tümör %51 olguda üst vajina, %30 olguda alt vajina ve %19 olguda vajina 1/3 orta kısımda lokalizedir. Evre I, II tümörler, vajinada 1/3 üst kısma

yerleşen olgular serviks kanseri gibi tedavi edilirken, 1/3 alt vajina lokalize lezyonlar vulva kanseri gibi tedavi edilmektedir. 1/3 orta vajina lezyonlarında, vajinektomi, radyoterapi seçenekleri vardır. Evre III ve IV lezyonlarda radyoterapi daha ön planda düşünülmektedir. Ayrıca santral hastalıkta, pelvik egzentasyon bir seçenek olabilmektedir. Tedavi bireyselleştirilmelidir. Tümörün lokalizasyonu, boyutu, evresi tedavi planını etkilemektedir.¹⁹

SONUÇ

Primer vajina kanserleri nadir izlenen kanserlerdir. Bu nedenle tedavi ve prognozu konusundaki deneyimler sınırlıdır. İnatçı vajinal akıntı şikâyeti ile başvuran ve görünür lezyonu olmayan her hasta, etiyolojik risk faktörlerinin de varlığında, erken tanı için dikkatli bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Yüksek dereceli intraepitelial lezyonların multifokal olabilmesi nedeni ile yakın organlar dikkatle incelenmelidir. Ayrıca, uzak organ metastazları ekarte edilmelidir. Primer vajina kanserinin tedavisi hastalığın evresine ve tümörün yerleşimine göre değişmektedir.

KAYNAKLAR

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
- Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84(2):263-70.
- Vinokurova S, Wentzensen N, Eininkel J, Klaes R, Ziegert C, Melsheimer P, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(24):1816-21.
- Güner H, Özpolat E, Nas T. [Vaginal carcinoma]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2000;10(1):1-6.
- Parikh JH, Barton DP, Ind TE, Sohaib SA. MR imaging features of vaginal malignancies. *Radiographics* 2008;28(1):49-63.
- Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984;53(9):1978-84.
- Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(1):71-6.
- Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):917-24.
- Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):643-9.
- Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335(7629):1077.
- Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA, Manchul L, Levin W, Murphy KJ, et al. Carcinoma of the vagina—experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). *Gynecol Oncol* 1995;56(3):435-43.
- Choo YC, Anderson DG. Neoplasms of the vagina following cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1982;14(1):125-32.
- 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(15):878-81.
- Ditto A, Martinelli F, Carcangiu ML, Hanozet F, Solima E, Barisella M, et al. Incidental diagnosis of primary vaginal adenocarcinoma of intestinal type: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(4):490-3.
- Underwood PB Jr, Smith RT. Carcinoma of the vagina. *JAMA* 1971;217(1):46-52.
- Pride GL, Schultz AE, Chuprevich TW, Buchler DA. Primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1979;53(2):218-25.
- Gallup DG, Talledo OE, Shah KJ, Hayes C. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. *Obstet Gynecol* 1987;69(5):782-5.
- Diñer M, Aslay I, Töre G, Algür E, Özbay İ. [Results of primary vaginal cancer treatment]. *Türk Onkoloji Dergisi* 1994;9(3-4):62-5.
- Lian J, Dundas G, Carlone M, Ghosh S, Pearcey R. Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):298-306.