

# Servikal ve Vulvar İntreapitelyal Neoplazilerin Birlikte Görülme Sıklığı

THE ASSOCIATION RATE OF CERVICAL AND  
VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS

Levent YAŞAR\*, Ash KASABALIGİL\*\*, Kadir SAVAN\*\*\*, Ateş KARATEKE\*\*\*\*,  
Atilla ÇANKAYA\*, Özhan TURAN\*, Bektaş YILDIRIM\*\*\*\*\*

\* Dr.Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, Başasist,  
\*\* Uzm.Dr.Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesi Patoloji Kliniği,  
\*\*\* Doç.Dr.Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, Klinik Şefi,  
\*\*\*\* Doç.Dr.Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesi,  
\*\*\*\*\* Doç.Dr.Şişli Etfal Hastanesi, Klinik Şefi, İSTANBUL

## Özet

**Amaç:** Serviks ve vahanın premalign lezyonlarının birlikte görülme sıklığının araştırılması

**Çalışmanın yapıldığı yer:** Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Hastanesi

**Materyal ve Metod:** Çalışma Ocak 1994 ve Mayıs 1996 tarihleri arasında yapıldı. Anormal servikovajinal smear ve /veya serviks. vagina veya vulvada şüpheli görünümü olan 395 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların kolposkopik ve histopatolojik muayene sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Aynı zamanda alınan, vulva ve serviks biopsilerinin her ikisinde de %38,46 oranında intra-epitelyal neoplazi bulunmuştur. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Vulva ve serviksin premalign lezyonları sıklıkla birlikte görülmektedir. Kolposkopi ünitesine başvuran hastalarda özellikle herhangi bir premalign lezyon tespit edilmişse, alt genital traktus diğer bir premalign lezyon veya lezyonların varlığı açısından çok dikkatli incelenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** CİN, VİN, Kolposkopi

T Klin Jinekoloj Obst 1997, 7:254-258

Servikte prekanseröz lezyon kavramını ilk 1886'da Sir Williams ortaya atmış ve bunu, 1922 de Hudelo'nun vulvada "skuamöz hücreli in situ karsinom", 1930'da Brodres'in "servikal in-

Geliş Tarihi: 17.06.1997

Yazışma Adresi: Dr.Levent YAŞAR  
Kızılelma Cd. Sevinç Apt.No:24-26/8  
Fındıkzade-Fatih, İSTANBUL

254

## Summary

**Objective:** Investigation of association rate of cervical and vulvar premalign lesions.

**Institution:** Süleymaniye Maternity and Women's Hospital

**Material and Method:** Study was performed between January 1994 and May 1996. 395 cases with abnormal cervicovaginal smear and/or abnormal appearance of vulva, vagina or cervix were included to the study. The results of colposcopic and histopathologic examinations were evaluated retrospectively.

**Results:** Intra-epithelial neoplasia was detected in 38,46 % of vulvar and cervical biopsies, which were taken simultaneously. This rate was statistically significant ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Premalign lesions of vulva and cervix were found together frequently. All the patients who applied to the colposcopy units with a premalign lesion in their lower genital tract, have to be examined carefully for another premalign lesion or lesions.

**Key Words:** CIN, VIN, Colposcopy

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:254-258

traepitelyal neoplazi" (CİN) tanımları izlemiştir (1,2). Sonraki yıllarda, kavram ve tanımlardaki belirsizlikler yüzünden, özellikle vulvar premalign lezyonların tanı ve tedavi yaklaşımları uzun bir süre karmaşık protokollere dayanmıştır. Pap-test'in yaygın kullanımı sonucu, serviksin premalign lezyonlarına yaklaşım, çok kısa bir süre içinde kolay uygulanabilen tam ve tedavi protokollerine bağlanmıştır. Son yıllarda, kolposkopik, sitolojik ve patolojik tanı kriterlerinin bir arada kullanılması ile

T Klin Jinekoloj Obst 1997, 7

oLiştümlan net protokoller sayesinde, her iki lezyon için de, tanı ve tedavi yaklaşımları büyük ölçüde standardize edilmiştir (1,2).

1932 yılında Warren (3) her biri diğ erinden bağımsız, multisentrik aşığı genital sistem skuamöz karsinomlarına dikkat çekince, aynı değ erlendirmeler premalign lezyonlar için de yapılmıştır. Böylece tartışmaya açılan alt genital traktusun premalign lezyonlarının birlikteliğı, pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (2-6).

Özellikle moleküler biyoloji teknikleri de kullanılarak, Human Papilloma Virus (HPV) ile skuamöz premalign ve malign lezyonlar arasındaki ilişkinin gösterilmesi, skuamöz neoplazilerin bu laşıcı ve multisentrik karakterini açıklamada çok yardımcı olmuştur (3,7-9).

Biz çalışmamızda, hastanemiz kolposkopi ünitesinde tanı konan, vulvar ve servikal premalign lezyonların birlikteliğini araştırdık. Böylece kadın alt genital sistem intra epitelyal neoplazilerinin (vulva, vagen, serviks, perine) multisentrik olduğunu vurgulamaya çalıştık. Ancak bu özellikler bilinerek, yapılan tedavilerin daha başarılı ve hastalığın tekrarının daha az olacağına inanıyoruz.

### Materyal ve Metod

Ocak 1994 ve Mayıs 1996 tarihleri arasında, hastanemiz jinekoloji polikliniğine baş vuran hastalar içerisinden serviks, vagina veya vulvada şüpheli görünüm veya anormal serviko-vajinal smear bulgusu nedeniyle kolposkopi ünitesine sevk edilen 395 hasta çalışma kapsamına alındı.

Olguların tümüne, eğer yoksa, sitolojik örnekleme yi takiben, tek uzman tarafından, standart kolposkopik muayene uygulandı (Kari Kaps Som 52 B, Germany). Muayenede anormal transformasyon zonu veya anormal vulvoskopi saptanan tüm hastalardan Kevorkian pensi ile biopsi alınıp, alkolde tespiti takiben hematoksilen eosin ile boyanarak tek patolog tarafından değ erlendirildi. Anormal vul-

voskopik bulguları olan veya Toluodine mavisini tutan lezyonlardan, gerektiğinde %1'lik Lidocaine de uygulanarak, biopsiler alınıp aynı şekilde değ erlendirildi.

Veriler %<sup>2</sup> veya Fischer Exact %<sup>2</sup> Test ile değ erlendirildi.

### Bulgular

Hasta grubumuzun yaş ortalaması 37 bulunmuştur. Ekonomik durumları sorulduğunda hastaların %22.5'i kötü, %67.3'ü orta düzeyde olduklarını ifade etmişlerdir. Hastalarımızın %51.62'si ilkökul mezunu iken, %21.5'i okuma-yazma bilmemektedir. Evlenme yaşı ortalaması 19 olup, bu ilk koit yaşı olarak kabul edilmiştir. Hastaların %99'u evli ve tek eşlidir. Ortalama doğum sayısı 3 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %58.7'si güvenilir bir kontrol yöntemi kullanmamaktadır. En sık görülen yakınmalar (%21.7) disparoni ve (%21) vulvar kaşıntıdır. Hastaların %14.7'si menapozdadır.

395 hastanın anormal görünüm veya smear nedeniyle 164'ünden (%42) alınan serviks biopsilerin histopatolojik değ erlendirmesinde 64 vakada (%16) CİN, %1.7'sinde serviks karsinomu ve %2'sinde servikal HPV enfeksiyonu bulunmuştur (Tablo 1,2). Anormal görünüm nedeniyle vulvar biopsi alınan 132 vakanın 12'sinde histopatolojik olarak (%3) vulvar intra-epitelyal neoplazi (VİN), 2'inde (%0.5) vulva karsinomu, 74 vakada ise (%18.7) HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir (Tablo 2). 395 hastadan vulvoskopi de anormal bulgu nedeniyle alınan 132 vulva biopsisinin 12'sinde (%9.09) VİN, 74'ünde (%56.06) HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir. 395 vakanın 164'ünün kolposkopik muayenesinde anormal transformasyon zonu (ATZ) tespit edilerek alınan serviks biopsilerinin 64'ünde (%39.02) CİN ve 8'inde (%4.87) HPV enfeksiyonu tespit edilmiştir (Tablo 2,3). Düşük dereceli (CİN I ve VİN 1) intraepitelyal lezyonlarla HPV enfeksiyonları tek antite olarak ele

Tablo 1. Kolposkopik ve histopatolojik bulguların dağılımı

	Kolposkopi (-)	Biopsi (-)	Premalign	HPV Eni'	Kanser
Serviks	(231/395)%58	(85/395)%22	(64/395)%16	(8 /395)%2	(7/395)2
Vulva	(263/395)%66	(44/395)%12	(12/395)%3	(74/395)%18	(2/395)1

**Tablo 2. Anormal kolposkopik görünümü olan hastaların servikal ve vulvar histopatolojik bulguları**

	İN*J	İN2	İN3	Kanser	HPV Enf	Diğer**	Normal	Toplam
Serviks	53(%32,5)	8(%4,8)	3(%1,8)	7(%4,2)	8(%4,8)	36(%22)	49(%30)	164(%100)
Vulva	10(%7,5)	2(%1,5)	0( %0 )	2(%1,5)	74(%56)	9(%6,8)	35(%26,5)	132(%100)

\* İN =İntraepitelyal neoplazi

\*\*Diğer =Servikste Metaplazi ve Vulvar Distroil

**Tablo 3. Serviks ve vulva biopsilerinde intraepitelyal neoplazilerin dağılımı**

	İntraepitelyal neoplazi ( + )	İntraepitelyal neoplazi ( - )	Toplam
Vulva	12	120	132
Serviks	64	100	164
Toplam	76	220	296

X<sup>2</sup>=34,3 p<0.001

**Tablo 4. Serviks ve vulva biopsilerinde intraepitelyal neoplazi ve HPV enfeksiyonlarının dağılımı**

	HPV ve İntraepitelyal Neoplazi( + )	HPVveİntraepitelyal Neoplazi( - )	Toplam
Vulva	86	46	132
Serviks	72	92	164
Toplam	158	138	296

X<sup>2</sup>=17.8 p<0.01

**Tablo 5. Aynı hastadan alınan serviks ve vulva biopsilerinin her ikisinde de premalijm lezyon görülmesi sıklığının karşılaştırılması**

Vulvar Biopsi	Servikal Biopsi		Toplam
	CİN (+)	CİN (-)	
VİN( + )	10	2	12
VİN( - )	6	8	14
Toplam	16	10	26

p=0.042<0.05

alındıklarında ise vulvamn %21.2, serviksin ise %15.4 oranında tutulduğu bulunmuştur (Tablo 4).

26 hastadan hem vulva hem serviks biopsileri alınarak histopatolojik bulgularına göre CİN olan 16 hastanın 10'unda (%62) VİN'de tespit edilmiştir (Tablo 5). Aynı tabloda görüldüğü gibi vulvar biopsilerinde VİN tespit edilen 12 hastanın 10'unda (%83.3) aynı zamanda CİN tespit edilmiştir. Çalışmamızda kolposkopi ile serviks ve vulvada tespit edilen lezyonlardan alınan servikal ve vulvar biopsilerin ikisinin birlikte, patolojik olarak değerlendirilmesi oranı %38.46 olup, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.042<0.05) (Tablo 5).

## Tartışma

Hastaların yaş ortalaması 37 bulunmuştur. Benzer araştırmalarda da CİN için ortalama yaşın 34, VİN için ise 39 olduğu belirtilmektedir (4-7). Hastaların düşük sosyo-ekonomik düzeyleri, erken evlilik yapmış olmaları ve yüksek parite premalign lezyonların epidemiyolojik özelliklerine uygundur (6,7).

Kolposkopik değerlendirme ile anormal bulguları olan hastalardan alınan biopsilerin histopatolojik bulgularının dağılımı göz önüne alındığında (Tablo 2) servikste premalign lezyon görülme oranı, vulvada premalign lezyon görülmesinden belirgin olarak fazladır (Tablo 3). Servikste in-

traepitelyal neoplazi % 16.2 (64/395) vulvada ise %3 (12/395) oranında bulunmuştur. VİN ve CİN Merin (hatta vajinal ve anal intraepitelyal neoplazilerin) birarada görülmesinin en önemli nedeni HPV enfeksiyonlarının intraepitelyal neoplazi etiolojisindeki yerleridir (8-13). Bazı araştırmacılar biyolojik seyir ve histolojik görünüm olarak birbirlerine çok benzemeleri nedeniyle CİN 1 ve HPV enfeksiyonlarını tek bir kategori olarak ele almaktadırlar (14-16). Anormal kolposkopik bulgusu olan hastalarda, HPV enfeksiyonları ve düşük dereceli premalign lezyonlar (CİNİ ve VIN1), tek bir hastalık olarak ele alınırsa, vulvada intraepitelyal neoplazi ve HPV enfeksiyonu görülme sıklığı, servikste intraepitelyal neoplazi ve HPV enfeksiyonu görülme sıklığından belirgin olarak fazladır (Tablo 4) ( $X^2=17.8$ ,  $p<0.01$ ) (14-16). Bizim çalışmamızda servikste HPV enfeksiyonu veya premalign lezyon (CİNİ) % 15.4 oranında görülürken, vulvada bu oran %21.2 bulunmuştur. Her bir organ (vulva ve serviks) ayrı ayrı ele alındığında gerek intraepitelyal gerekse HPV enfeksiyonu bulgularının görülme oranlarındaki farklılık, her iki organın değişik HPV tipleri tarafından enfekte olmasından veya neoplastik değişiklik başladıktan sonra HPV enfeksiyonu ile ilgili histopatolojik bulguların kaybolması ile açıklanabilir (8-10). HPV DNA araştırmalarında vulva da, kanser ve intraepitelyal neoplazi etiolojisinde önemi az olan, daha çok HPV DNA Tip 6, 11 bulunurken, servikste daha çok HPV DNA 16,18'e rastlanmıştır (7-10). Özellikle HPV Tip 16,18,33,35 skuamöz intraepitelyal neoplazilerin ve invazif karsinomun etiolojisindeki en önemli faktörlerdir (4,7-13). Bornstein (4) yaptığı çalışmada 46 VİN 3'ü olan hastanın %35'inde diğer bir alt genital sistem skuamöz intraepitelyal neoplazisine rastlamış ve yine bu hastaların %81'inde HPV DNA'sı tespit etmiştir. Ogunbıy (10) ise CİN ve VIN'lerde %75 oranında HPV DNA'sı bulmuştur.

26 hastada kolposkopi ile multisentrik lezyonlar tespit edilerek lezyonlardan biopsiler alınmıştır. Anormal kolposkopik bulgu nedeniyle 26 hastadan alınan vulva ve serviks biopsilerinin histopatolojik incelemesinde, hastaların %38.5'sinde VİN ve CİN'in birlikte olduğu görülmüştür (Tablo 5) (3-6). Bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. VİN tespit edilen olguların %83.3'ünde (10/12) aynı zamanda CİN de tespit edilirken, CİN tespit edilen olguların %62.5'inde (10/16) VİN bulun-

muştur. Bu oranların literatürdeki benzer olduğu görülmektedir (5,6).

Choo ve ark (6) yaptıkları çalışmada multisentrik lezyonları olan 8 hastayı ele alarak CİN' i olan 5 hastanın 4'ünde (%80) VİN varken, VIN'ı olan 6 hastanın 4'ünde (%67) CİN tespit etmişlerdir. Hammond ve ark. (5) yaptıkları çalışmada ;VIN olan 31 hastanın 9'unda (%29) CİN bulmuşlardır. Yazarlar 10 çalışmayı içeren meta-analizlerinde VIN'e ortalama %29.1 oranında CİN'in eşlik ettiğini hesaplayarak bu birlikteliğin %16.7 ile %55.5 arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Kendi çalışmamızda bulduğumuz %38.5 değeri de bu oranlara uymaktadır.

Çalışmamızda servikste HPV enfeksiyonu tespit edilen 8 hastadan 6'sının (%75) vulva biopsilerinde de HPV enfeksiyonu bulgularına rastlanmıştır. Bu rakamlar küçük olduğu için istatistik yorumları yapılmamıştır. Ancak yüzdeler göz önüne alındığında gerek HPV enfeksiyonu sıklığı, gerekse VİN ve CİN lezyonlarının birliktelikleri bir çok araştırmacının sonuçlarına benzer bulunmuştur (4,7-9,13).

Sonuç olarak bizim bulgularımız, genital intraepitelyal lezyonların sıklıkla birlikte görülmelerinin anlamlı olduğunu desteklemektedir. Ayrı ayrı ele alındıklarında serviks ve vulvadan alınan biopsilerde intraepitelyal neoplazi ve HPV enfeksiyonlarının sıklığı farklı olmakla beraber, aynı hastadan alınan biopsilerde birlikte görülmelerinin anlamlı olduğu göze çarpmaktadır. Hastalığın enfektif karakteri de göz önünde tutularak kadın alt genital sistem organlarının herhangi birinde intraepitelyal neoplazi tespit edildiğinde diğer organlar da dikkatle HPV ve intraepitelyal neoplazi açısından araştırılmalıdır. Araştırmada sırasında sitoloji ile yetinilmeyip, tam bir kolposkopik muayene şarttır.

## KAYNAKLAR

1. Coppleson M. Gynecologic Oncology. Fundamental Principles and Clinical Practice, Longman Group UK London 1992;609-30.
2. Wright C, Chapman W. Contemporary Colposcopy 1993; 20(1):7-8.
3. Lawrence Hit, Conrad C. Multicentric squamous cell carcinomas of the lower female genital tract . Am J Obstet Gynecol 1967; 98:982-6.
4. Bornstein J, Raymond LI. Multicentric Intraepithelial Neoplasia Involving the vulva. Cancer 1988; 62:1601 -4.

5. Hammond IG, Monaghan JM. Multicentric carcinoma of the female lower genital tract. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90:557-61.
6. Choo YC. Multiple primary neoplasms of the anogenital region. *Obstet Gynecol* 1980; 56:365.
7. Friedrich EG. Carcinoma in situ of the vulva: Continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:830.
8. Spitzer M, Burton AK. Human Papillomavirus - Related Disease in the Female Patient. *Uro Clin North Am* 1992; 19 (1):71-82.
9. Bergeron C. Multicentric HPV Infections of the Female Genital Tract: Correlation of Viral Types With Abnormal Mitotic Figures, Colposcopic Presentation, and Location. *Obstet Gynecol* 1987; 69:(5)737-42.
10. Ogunbiyi OA, Scholfield JH. Anal HPV infection and Squamous neoplasia in patients with invasive Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83:212-6.
11. Koutsky LA, Pal WH. Genital HPV infections; Current Knowledge and Future Prospects. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:541-63.
12. Richart R. Review; Role of HPV in the pathogenesis of Genital Warts and Cancer. *Gynecol Oncology* 1990; 37,151-64
13. Christopher PC. Carcinoma of the Vulva : Epidemiology and Pathogenesis, *Obstet Gynecol* 1992;79: 448-54.
14. Spitzer M, Chernys AE. Assesment of criteria Used in the Histologic Diagnosis of HPV- Related Disease of the Lower Genital Tract . *Obstet Gynecol* 1990; 38:105-9.
15. Cristoforoni PM, Gerbaldo D. Computerized Colposcopy: Results of a Pilot Study and Analysis of Its Clinical Relevance. *Obstet Gynecol* 1990;85:1011-6.
16. Follen MM, Richard UL. Colposcopic correlates of cervical papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:809-14.