

Vulva Skuamöz Hücreli Karsinomunda Radyoterapi Sonrası Rekürrens Özellikleri

¹Evrım Metcalfe, ¹Durmuş Etiz, ¹Alaaddin Özen,
²Tufan Öge, ³Sare Kabukçuoğlu, ²Sinan Özalp

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Eskişehir

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Eskişehir

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

*email: evrimbayman@hotmail.com

ÖZET: Vulva skuamöz hücreli karsinomu tanısıyla radyoterapi uygulanan hastalarda tedavi sonuçları ve rekürrens özelliklerinin değerlendirilmesi. Ağustos 2006-Ağustos 2014 arasında radyoterapi uygulanan vulva skuamöz hücreli karsinomu tanılı 12 kadın hasta, tümör ve tedavi özelliklerine göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 3 (%25) hastaya radikal, 9'una (%75) adjuvan medyan 50.4 (30-63) Gy RT uygulanmış, 4 (%33) hastaya eşzamanlı kemoterapi verilmiştir. Medyan yaş 65 (59-90); medyan izlem 16 (4-65) aydır. Medyan genel, hastaliksız ve uzak metastazsız sağkalım sırasıyla 16 (4-65), 14 (0-65) ve 16 (4-65) aydır. Hastaların 7'si (%58) hastaliksız izlemde olup diğer 5 (%42) hastada 1 (%8.3) yerel, 2 (%17) bölgesel, 1 (%8.3) yerel-bölgesel nüks ve 1 (%8.3) yerel-bölgesel-uzak hastalık saptanmıştır. Nüks sonrası eksitus olan 3 hastada da inguinal nüks mevcuttur. Vulva skuamöz hücreli karsinomunda sağkalım ve hastalık kontrolünü etkileyen en önemli faktör lenf nodu metastazı olup çalışmamızda nüks gelişen 5 hastadan 4'ünde inguinal lenf nodu metastazı saptanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: vulva kanseri, radyoterapi, prognostik faktörler

RECURRENCE PATTERNS OF VULVAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA FOLLOWED BY RADIOTHERAPY

ABSTRACT: Evaluation of treatment outcomes and recurrence patterns of the patients diagnosis with vulvar squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. The patients diagnosed by vulvar squamous cell carcinoma between August 2006 and August 2014 were retrospectively evaluated according to tumor and treatment characteristics. Adjuvant radiotherapy was applied three of the twelve patients (25%) and radical radiotherapy was applied the other 9 patients (75%). The median radiotherapy dose was 50.4 (30-63) Gy. Concurrent chemotherapy is given to 4 patients (33%). Median age was 65 (range 59 to 90); median follow-up time was 16 (range 4 to 65) months. The overall survival, relapse-free survival and distant metastasis-free survival were 16 (4-65), 14 (0-65) and 16 (4-65) months respectively. Seven (58%) patients were disease free. One (8.3%) local, 2 (17%) regional, 1 (8.3%) local-regional recurrence and 1 (8.3%) local- regional recurrence with distant metastasis was observed. Three patients who had recurrence died with inguinal recurrence. Lymph node metastasis is the most important factor affecting survival and disease control in vulvar squamous cell carcinoma. In our study, four of five patients who developed recurrence had inguinal lymph node metastasis.

KEYWORDS: vulvar cancer, radiotherapy, prognostic factors

1. Giriş

Vulva kanseri kadın kanserlerinin %1'ini, tüm genital kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır olup endometriyum, over ve serviks kanserinden sonra dördüncü sıklıkta görülen genital kanserdir. Son yıllarda gerek yaşam süresinin uzaması, gerekse yükselen insan papillom virüsü (HPV) enfeksiyon insidansı nedeniyle bu görece nadir tümörün görülme sıklığı artmıştır (1). Vulva kanserinin ortalama görülme yaşı 65-75 olup olguların yarısı 70 yaş üzerindedir. Hastalığın sosyoekonomik düzeyi düşük yaşlı hastalarda görüldüğü epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (1,2).

Vulva kanserlerinin %85-90'ını skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır olup özellikle erken evre hastalıkta ana tedavi cerrahidir. Radikal vulvektomi ile bilateral inguinofemoral ve pelvik lenf nodu (LN) diseksiyonu en sık cerrahi yaklaşımdır (3,4). Radyoterapi (RT), pozitif veya yakın cerrahi sınır, patolojik LN metastazı ve derin tümör invazyonu durumlarında cerrahi sonrası (adjuvan) veya klinik/medikal inoperabl durumlarda küratif (radikal) amaçla uygulanabilmektedir (5).

Vulva kanserinde prognoz; hastalığın evresi, tümör büyüklüğü, invazyon derinliği, LN tutulum durumu, cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon gibi faktörlerle yakın ilişkilidir (6-7). Rekürrens ve sağkalım için en önemli prognostik faktör inguinal LN metastazı olup 5 yıllık hastaliksız sağkalım metastatik LN negatif vakalarda %70-93; pozitif olanlarda %25-41'e düşmektedir (8,9).

Bu çalışmada güncel literatür bilgileri ışığında; en sık histopatolojik alt tip olan vulva skuamöz hücreli karsinomu (VSHK) tanısıyla 2006-2013 yılları arasında kliniğimizde RT uygulanan 12 hastanın tedavi sonuçları, prognostik faktörleri ve rekürrens özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **2. Gereç ve Yöntemler**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Ağustos 2006-Ağustos 2014 tarihleri arasında VSHK tanısıyla RT uygulanan 12 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Medyan yaş 65 (59-90), medyan Karnofsky Performans Skoru (KPS) 80 (70-90)'dir. 6 (%50) hastanın tanıda eşlik eden komorbid hastalığı mevcuttur. Histopatolojik grade 1, 2, 3 oranları sırasıyla 8 (%66), 3 (%25) ve 1 (%8)'dir. Opere edilen 9 hastanın 7'sine lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Bunların 3'ünde cerrahi sınır pozitif; 5 (%41)'inde tümör invazyon derinliği < 2mm'dir.

Medyan 28 (10-35) fraksiyonda, medyan 1.8 (1.8-3) Gy fraksiyon dozuyla toplam medyan 50.4 (30-63) Gy tamamlanmıştır. Tüm hastalarda anterior posterior alanlarla 6MVX/18MVX enerjileri kullanılarak primer tümör/tümör yatağı ve periferik lenfatiklere RT uygulanmış, inguinal lenfatik dozları elektron enerjileri kullanılarak boost ile tamamlanmıştır. Dört (%33) hastaya eşzamanlı kemoterapi verilmiştir. Tedavi boyunca haftalık, gerektiğinde daha sık aralarla erken yan etkiler açısından hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar tedavi sonrası izlemde ilk 2 yıl 3 ayda 1, 2-5. yıllar 6 ayda 1; beş yıldan sonra yılda 1 kontrollerle değerlendirilmiştir.

Hasta ve tedavi özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

3. Bulgular

Medyan izlem 16 (4-65) aydır. Tüm hastalar planlanan RT şemasını tamamlayabilmiştir. Medyan grade 2 (2-3) akut dermatit nedeniyle medyan 2 (0-8) gün RT'ye ara verilmiştir. Medyan genel (GSK), hastaliksız (HSK) ve uzak metastazsız sağkalım (UMSK) sırasıyla 16 (4-65), 14 (0-65) ve 16 (4-65) aydır. 7 (%58) hasta, hastaliksız olarak izlemedir. 5 hastada nüks [1 (%8) lokal, 2 (%16) bölgesel, 1 (%8) lokal-bölgesel nüks ve 1 (%8) lokal-bölgesel nüks ile birlikte uzak metastaz] saptanmıştır. 9 (%75) hasta sağ iken 3 (%25) hasta eksitustur. Nüks saptanan 5 hastadan 3'ü tanıda klinik T3 evresinde, 2 hastanın tümör histolojik grade 2'dir. Bir hastada cerrahi sınır pozitif, birinde patolojik lenf nodu metastazı mevcuttur. İzlemde rekürrens saptanan hastaların özellikleri Tablo-2'de ayrıntılı gösterilmiştir.

4. Tartışma

Bu çalışmada VSHK tanısıyla RT uygulanan 12 hasta değerlendirilmiş ve hasta sayısı az olmakla birlikte cerrahi öncesi veya sonrası RT uygulama arasında sağkalım veya rekürrens özelliklerine yansıyan bir fark görülmemiştir. Nüks görülen 5 hastadan 3'ü opere grupta olup birinde patolojik LN metastazı ve birinde cerrahi sınır pozitifliği mevcuttur. Tanı anında klinik LN metastazı olmasa da en sık nüks yeri, birçok çalışmayla paralel olarak, bölgesel lenfatiktir.

Önceki çalışmalarda da sıklıkla vurgulandığı gibi, vulva kanserinde en önemli prognostik faktör LN tutulumudur. Tanı anında klinik lenf nodu negatif hastaların patolojik değerlendirme sonrası %20-35'inde lenfatik metastaz görülmektedir (10,11). FIGO, 2009 evrelemesindeki lenfatik değerlendirmede; evre 3 hastalığı 1, ≥ 2 metastatik LN tutulumu ve ekstrakapsüler invazyon durumuna göre sırasıyla evre 3A, 3B ve 3C olarak ayırmıştır (12).

Homesley ve ark.larının çalışmasında LN metastazı negatif, 1-2 pozitif, 3-4 pozitif ve 5-6 pozitif grupta 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %91, %75, %36 ve %24 olarak bildirilmiştir (7). Benzer olarak Woelber ve ark.larının çalışmasında 1, 2 ve >2 adet metastatik LN saptanan hastalarda hastalığız sağkalım oranları sırasıyla %60, %43 ve %29 olarak bulunmuştur (13). Bir diğer önemli prognostik faktör tümör boyutu olup Chan ve ark.larının çalışmasında tümör boyutu <5 cm ve ≥ 5 cm olan gruplarda 5 yıllık sağkalım oranları %88 ve %59'dur (14). Çalışmamızda nüks gelişen 5 hastanın yalnızca 1'inde patolojik lenf nodu metastazı mevcut olup 4 hasta tanıda evre-3'tür; 4 hastanın ise tümör boyutu >4 cm'dir.

Vulva kanserinde RT, radikal, adjuvan, neoadjuvan veya palyatif amaçla

uygulanabilmektedir. Literatürdeki pek çok çalışma, bizim çalışmamıza benzer olarak sınırlı sayıda hastaya yönelik heterojen tedavi gruplarını içermektedir.

Moore ve arkadaşlarının 1998'de yayınlanan GOG 101 çalışması (15), neoadjuvan KT ve RT (47.6 Gy) sonrası cerrahi ile %70 patolojik tam yanıt oranına sahip değerli bir çalışma olmakla birlikte 2013'te Stuckey'in GOG 101 dahil 7 önemli çalışmadan 70 yaşlı hastayı değerlendirdiği çalışmasında çoğunluğunu neoadjuvan RT uygulamalarının oluşturduğu bu çalışmaların özellikle toksisite ve tolerabilite yorumlarının zayıf olduğuna değinilmiştir (16). Shylasree ve ark. lokal ileri evre vulva kanserinde genel sağkalım ve yan etkiler açısından radikal ve neoadjuvan RT kıyaslamış olup sonuçlar benzerdir (17). Fons ve ark. sadece 1 LN pozitifliği varlığında adjuvan RT ile izlem gruplarını kıyaslamış hastalığız sağkalım oranları benzer bulunmuştur (18). Çalışmamızda 5 hastanın (3'ü radikal, 2'si adjuvan RT grubundan) patolojik LN değerlendirmesi yoktur. Medyan yaş 65 olan hastalarımızın tümünde inguinal lenfatikler medyan 50.4 Gy RT almıştır.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması ve kısa izlem süresi zayıf; ancak nadir görülen bir jinekolojik kanseri değerlendirmesi ve merkezimizin multidisipliner tedavi grubunun sonuçlarını bildirmesi değerli yönleridir.

5. Sonuç

VSHK'de gerek tanı anında, gerekse tedaviler sonrası izlemede LN metastazı; sağkalım ve rekürrens için en önemli prognostik faktör olarak değerini korumaktadır. Tedavi yaklaşımını tümör özellikleri belirlemekle birlikte; ileri yaş grupta görülen bu tümörlerde olası tedavi toksisitesinin de ayrıntılı değerlendirileceği güncel çalışmalara gereksinim vardır.

Tablo 1

Radyoterapi uygulanan vulva skuamöz hücreli karsinomu tanılı 12 hastanın hasta ve tedavi özellikleri

Hasta ve tedavi özellikleri (n=12)		n(%)
	Medyan yaş	65 (59-90) yıl
KPS	≥ 80	8 (%67)
	< 80	4 (%33)
Komorbidite	Var	6 (%50)
	Yok	6 (%50)
Grade	1	8 (%67)
	2	3 (%25)
	3	1 (%8)
Klinik tümör boyutu	< 4 cm	7 (%58)
	≥ 4 cm	5 (%42)
Cerrahi sınır	Pozitif	3 (%25)
	Negatif	6 (%50)
	Opere değil	3 (%25)
İnvazyon derinliği	< 2 mm	5 (%42)
	≥ 2 mm	4 (%33)
	Opere değil	3 (%25)
Klinik T evre	1	5 (%42)
	2	3 (%25)
	3	4 (%33)
	4	0 (%0)
Klinik N evre	0	8 (%67)
	1	2 (%16,5)
	2	2 (%16,5)
Klinik Evre	1	5 (%42)
	2	1 (%8)
	3	2(%16,5)
	4	4 (%33)
Radyoterapi (RT)	Radikal	3 (%25)
	Adjuvan	9 (%75)
Medyan RT fraksiyon dozu (Gy)		1.8 (1.8 – 3)
Medyan RT fraksiyon sayısı		28 (10 -35)
Medyan RT toplam dozu (Gy)		50.4 (30-63)
Eşzamanlı kemoterapi	Var	4 (%33)
	Yok	4 (%33)

Tablo 2
Radyoterapi uygulanan vulva skuamöz hücreli karsinomu tanılı 12 hastadan rekürrens görülen 5 hastanın ayrıntılı özellikleri

Hasta özelliği	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
Yaş (yıl)	65	65	77	65	65
Klinik T evre	2	3	3	1b	3
Klinik N evre	0	0	0	0	1
Operasyon	yok	var	yok	var	var
Lenf nodu diseksiyonu	yok	var	yok	var	var
Patolojik lenf nodu metastazı	Opere değil	yok	Opere değil	var	yok
Patolojik N evre	x	0	x	1	0
Cerrahi sınır	Opere değil	2 mm	Opere değil	8 mm	Pozitif
İnvazyon derinliği	Opere değil	4 mm	Opere değil	2 mm	Bilinmiyor
Radyoterapi (RT)	Radikal	Adjuvan	Radikal	Adjuvan	Adjuvan
RT doz (Gy)	63	50.4	59.4	45	50.4
Eşzamanlı KT	var	var	var	var	yok
Rekürrens yeri	Yerel	Yerel-bölgesel	Yerel-bölgesel-uzak	Bölgesel	Bölgesel
Son durum	Yaşıyor	Eksitus	Yaşıyor	Eksitus	Eksitus
Genel sağkalım	10 ay	32 ay	16 ay	22 ay	58 ay

KAYNAKLAR

- Berkman, S. ve Topuz, S. (2004). Vulva kanserinde prognoz ve yönetim. *TJOD - Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler* 1, 58-64.
- Franklin, E.W. and Rutledge, F.D. *Epidemiology of epidermoid carcinoma of the vulva. Obstet Gynecol* 39. 2, 165-172.
- Lin, J.Y., DuBeshter, B., Angel, C. et al., (1992) Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol* 47, 80-6.
- [Gould, N.](#), [Kamelle, S.](#), [Tillmanns, T.](#), et al. (2001) Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 82, 329-32.
- Crosbie, E.J., Slade, R.J., Ahmed, A.S. (2009) The management of vulvar cancer. *Cancer Treat Rev* 35, 533-9.
- Homesley, H.D. (1995) Management of vulvar cancer. *Cancer* 76, 2159-70.
- Homesley, H.D., Bundy, B.N., Sedlis, A., et al. (1993) Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 49(3), 279-83.
- [Gadducci, A.](#), [Cionini, L.](#), [Romanini, A.](#), et al. (2006) Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 60, 227-241.
- [Woelber, L.](#), [Mahner, S.](#), [Voelker, K.](#), et al. (2009) Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 29, 545-552.
- Hacker, N.F. (2010) *Vulvar cancer. Berek & Hacker's gynecologic oncology*. 5th edition. Philadelphia: Williams & Wilkins. p. 576-92.
- Hullu, J.A. and Zee, A.G. (2006) Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 60(1), 38-58.
- [Fons, G.](#), [Hyde, S.E.](#), [Buist, M.R.](#), et al. (2009) Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 19(7), 1276-80.
- [Woelber, L.](#), [Eulenbug, C.](#), [Choschzick, M.](#), et al. (2012) Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 22(3), 503-8.

14. Chan, J.K., Sugiyama, V., Pham, H., et al. (2007) Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 104, 636-41.
15. Moore, D.H., Thomas, G.M., Montana, G.S., et al. (1998) Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42(1), 79-85.
16. Stuckey, A., Schutzer, M., Rizack, T., et al. (2013). Locally advanced vulvar cancer in elderly women: is chemoradiation beneficial? *Am J Clin Oncol* 36(3), 279-82.
17. Shylasree, T.S., Bryant, A., Howells, R.E. (2011). Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD003752.
18. Fons, G., Groenen, S.M., Oonk, M.H. et al. (2009) Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol* 114(2), 343-5.