

VULVA MALİGN TÜMÖRLERİ YASSI EPİTEL (SQUAMÖZ) HÜCRELİ KARSİNOMLAR

DR.F.ŞEYDA KARAVELİ
AKDENİZ ÜTF PATOLOJİ ABD
17 KASIM 2011
İZMİR



DIYARBAKIR EĞİL DİCLE BARAJI

WHO (2003) sınıflaması

Epitelyal Tümörler

Yassı epitel (squamöz) hücreli ve ilişkili tümörler
ve öncülleri

**** Yassı epitel (squamöz) hücreli karsinom(YEHK)
(spesifiye edilemeyen ,NOS)**

*Keratinize

*Nonkeratinize

*Bazaloid

*Warty (Kondilomatöz)

*Verrüköz

*Keratoakantom –benzeri

*Tümör Dev Hücreleri içeren tip

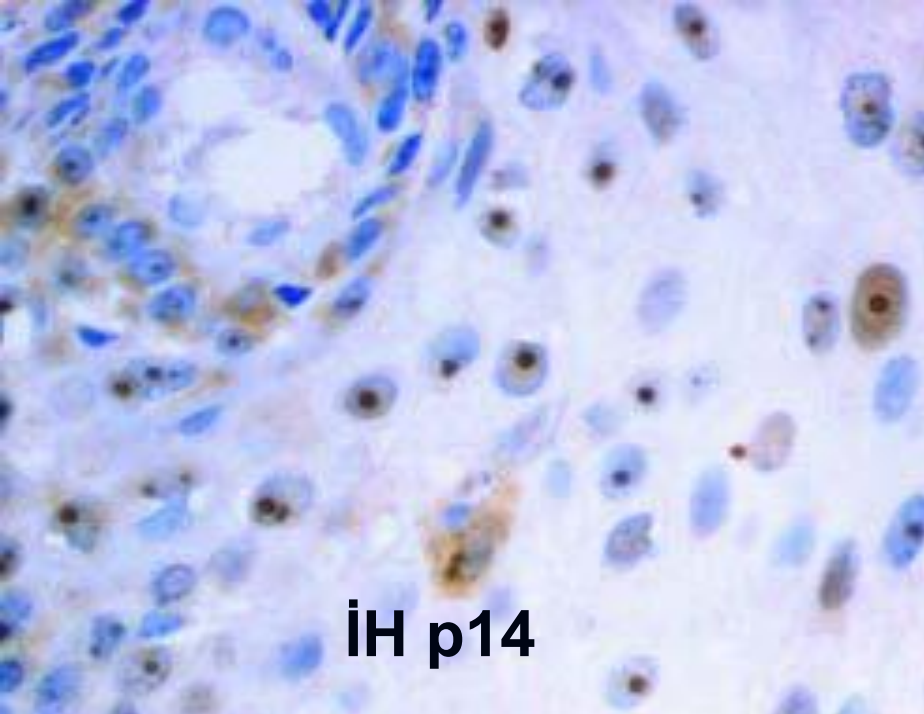
****Epidemiyoloji**

- Vulvanın en çok görülen tümörü,%95
- Genç kadınlarda 1.5/100.000
- Yaşlı kadınlarda (60-74) 20/ 100.000

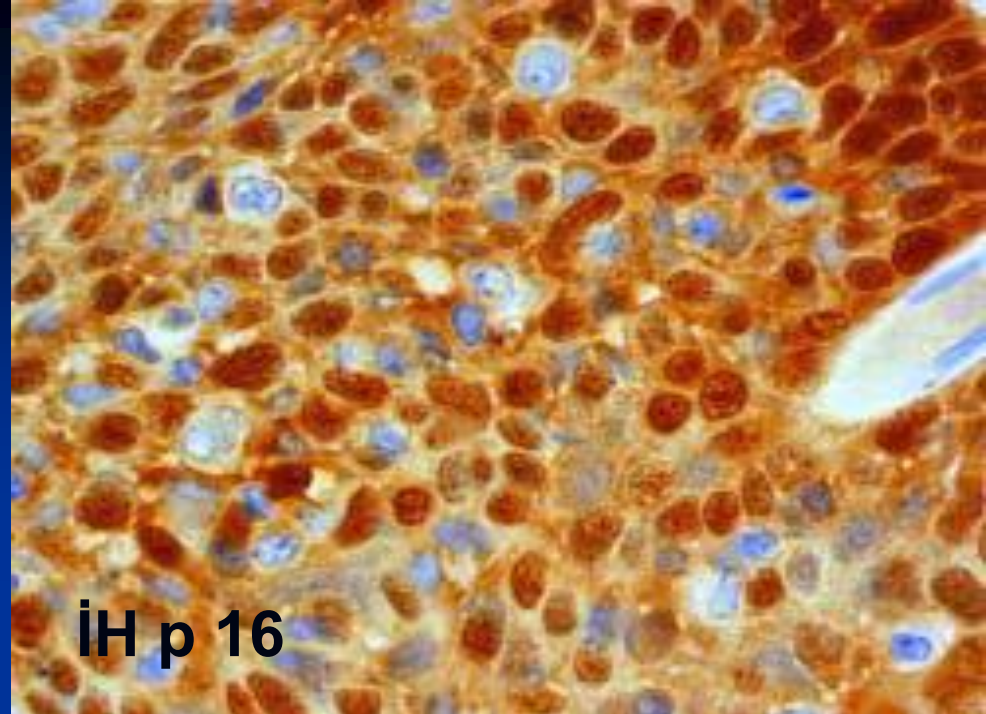
**** Etiyoloji**

***HPV ilişkili olanlar**

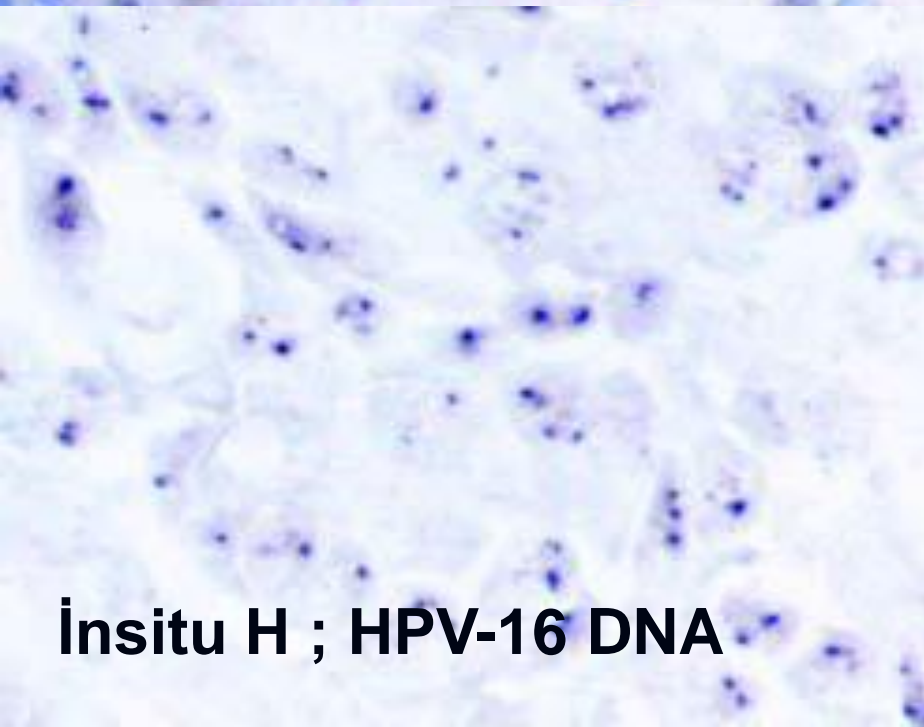
- Genç (5.onyıl ↓),adolesans (12 yaş)
- HPV 16 %46 (+),p53 (- ,%20.5) ,p16 (+ ,diffüz)
- Klasik VIN zemininde ,Sigara
- Warty,Bazaloid,Verrüköz (HPV TİP 6,11)



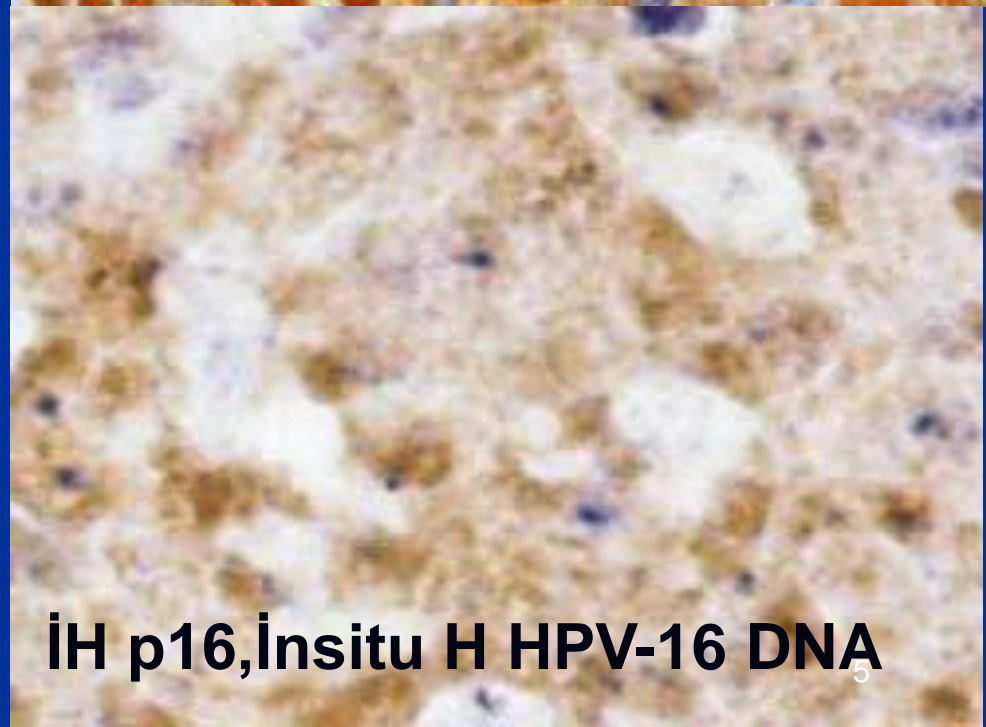
iH p14



iH p 16



Insitu H ; HPV-16 DNA



iH p16, insitu H HPV-16 DNA

***HPV ile ilişkili olmayanlar**

-Yaşlılar (ortalama 77 yaş)

-İyi diferansiye,keratinize

-HPV (-), p53 (+ ,%50),p16 (- ,fokal pozitif)

-Diferansiye (Simpleks) VIN (28 ay) ,vulvar
dermatozlar (liken skleroz 84 ay,kronik
granülomatöz hastalıklar ...)

-İmmun yetersizlik,sigara içimi ilişkisi yok

-Fibromiksoid stromal yanıt(%50),

-Klitoris tutulumu ↑

****Lokalizasyon**

- Soliter ↑, **Labium major** ↑↑, labium minor, perianal gövde, posterior forşet
- Klitoris %10, %10 multifokal

****Klinik**

- Akıntı, kanama, kaşıntı, yanma, ağrı, kötü koku, kitle
- Hiperkalsemi, mental konfüzyon, disorganizasyon
Paratiroid Hormon(PTH), PTH-benzer substans ↑
- Kolposkopi**, %3 asetik asitle lezyon incelenir,

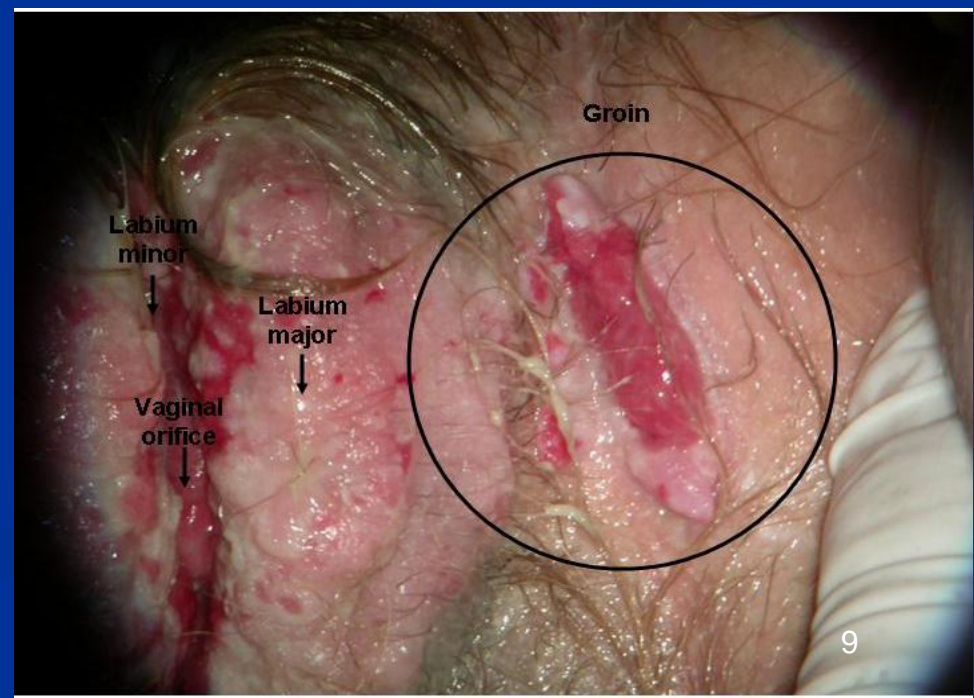
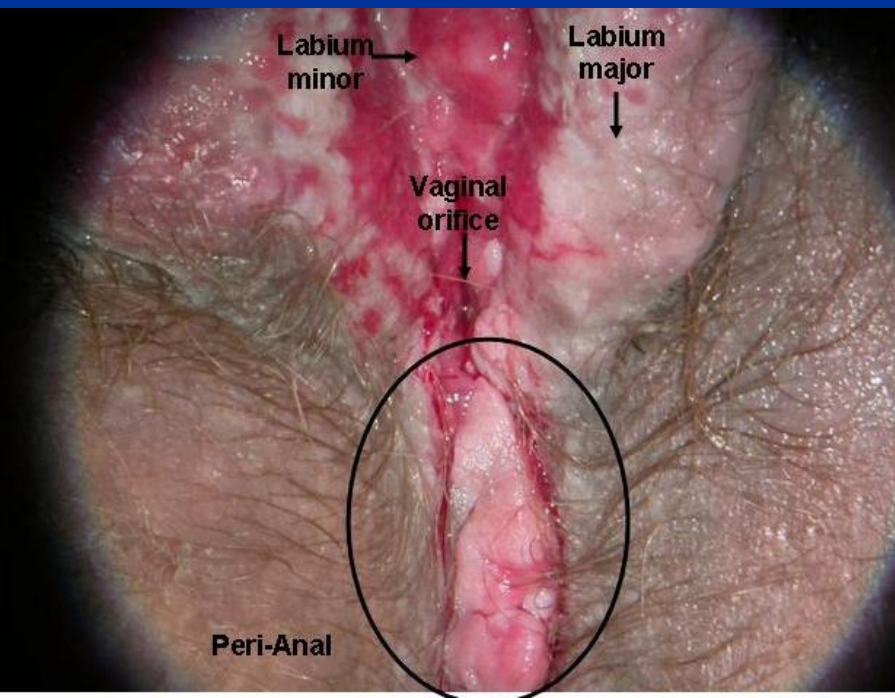
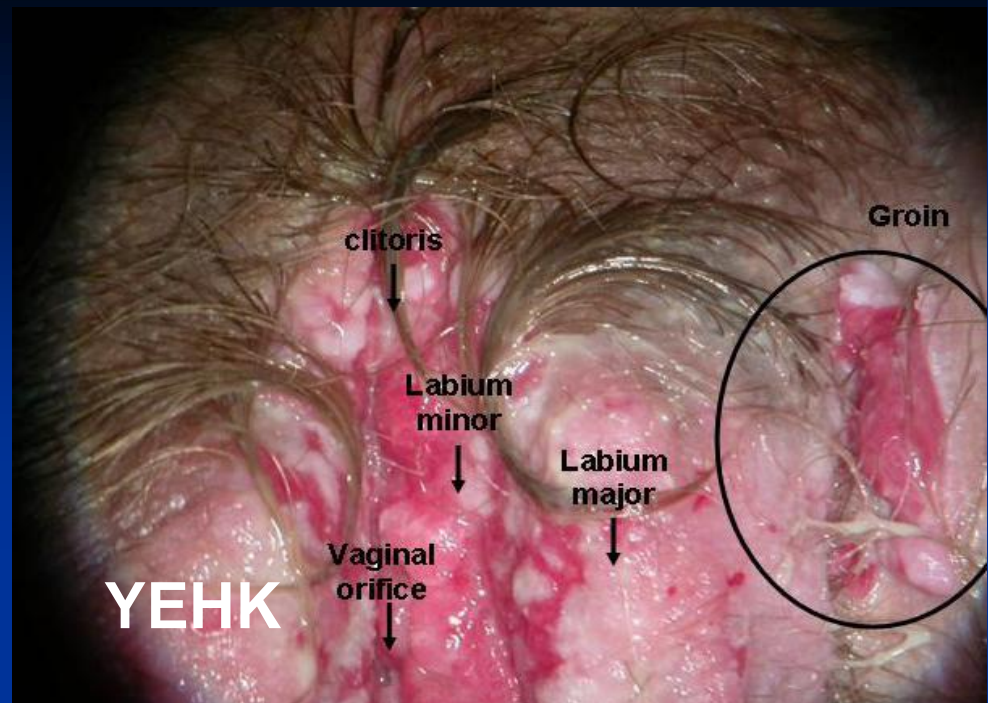
-Görüntülemede lenf düğümleri (**LD**) tutulumu
(pelvik,paraaortik),Sentinel LD(SLD)

-Primer tanı için uygun biyopsi

-Şüpheli LD,subkutan nodüller için İİAB

****Klinik ,Makroskopi;**

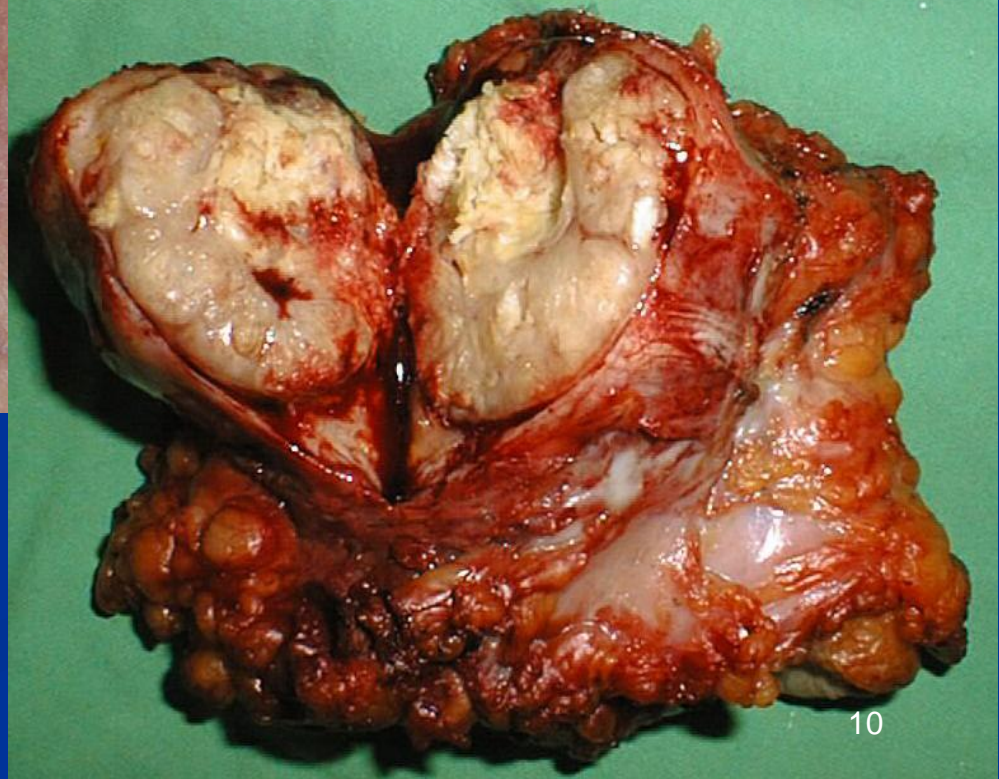
-**Ülser,nodül**,yüzeyden biraz yüksek erozyonlu
plak,kırmızı,kahverengi veya siyah **makül**,
saplı kitle, beyaz warty lezyon





YEHK

YEHK,LD (+)



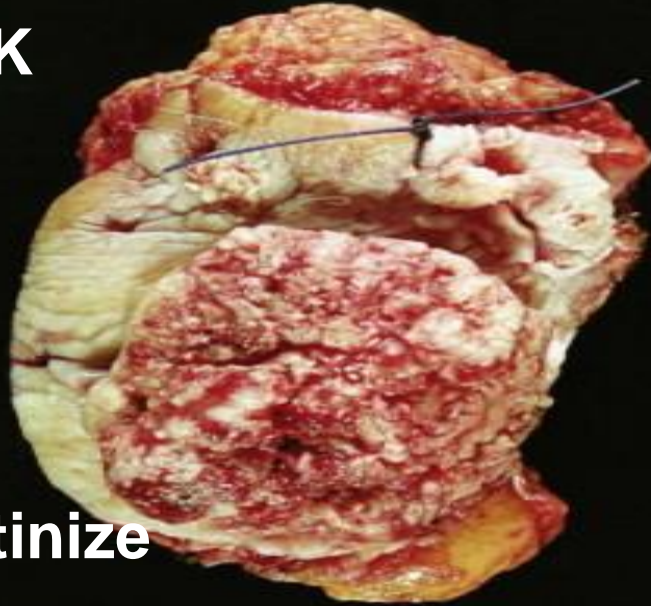


Verrüköz YEHK

Mikroinvaziv YEHK



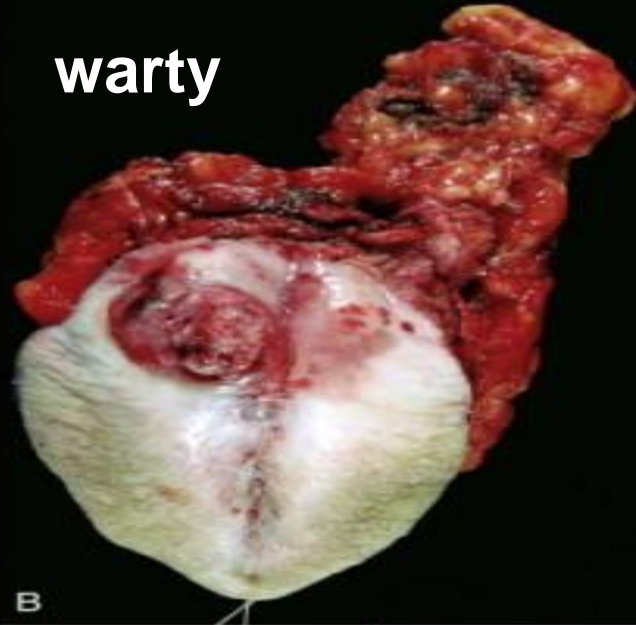
YEHK



keratinize

A

warty



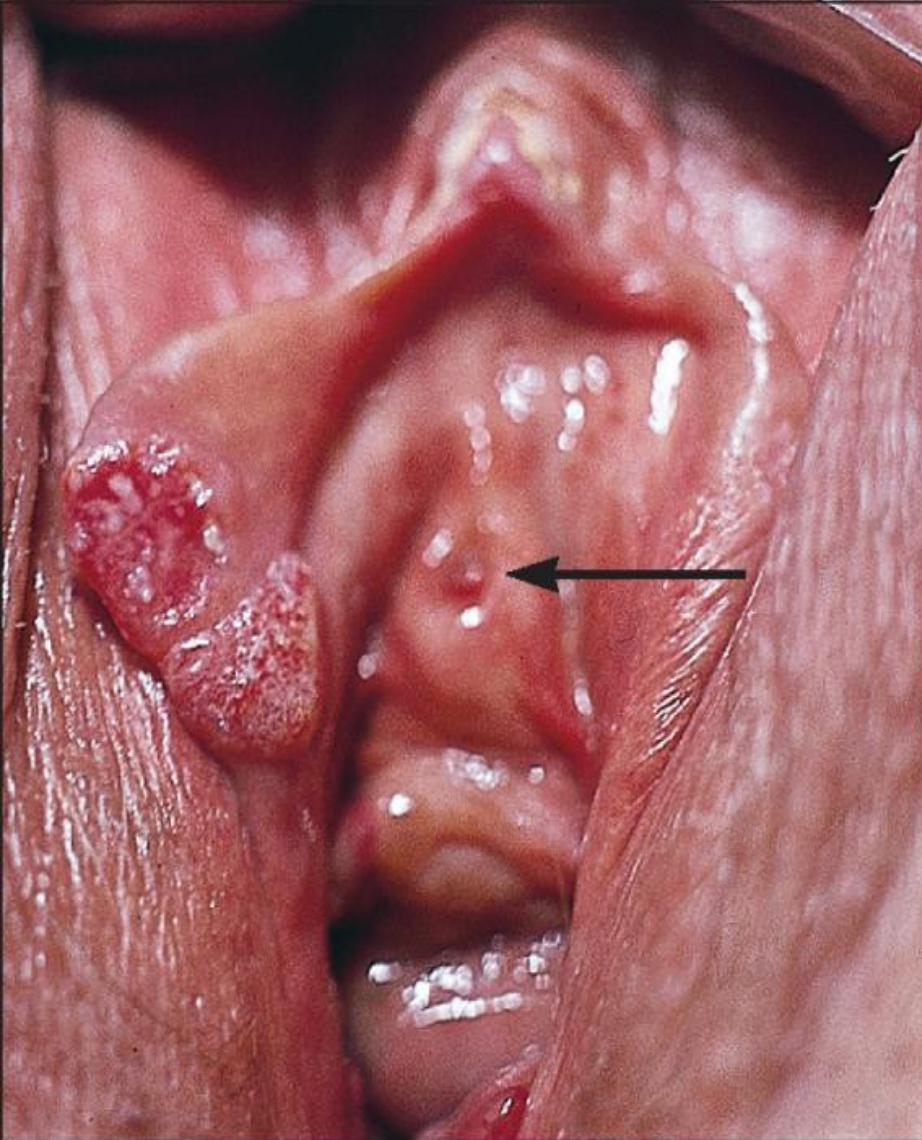
B

bazaloid



C

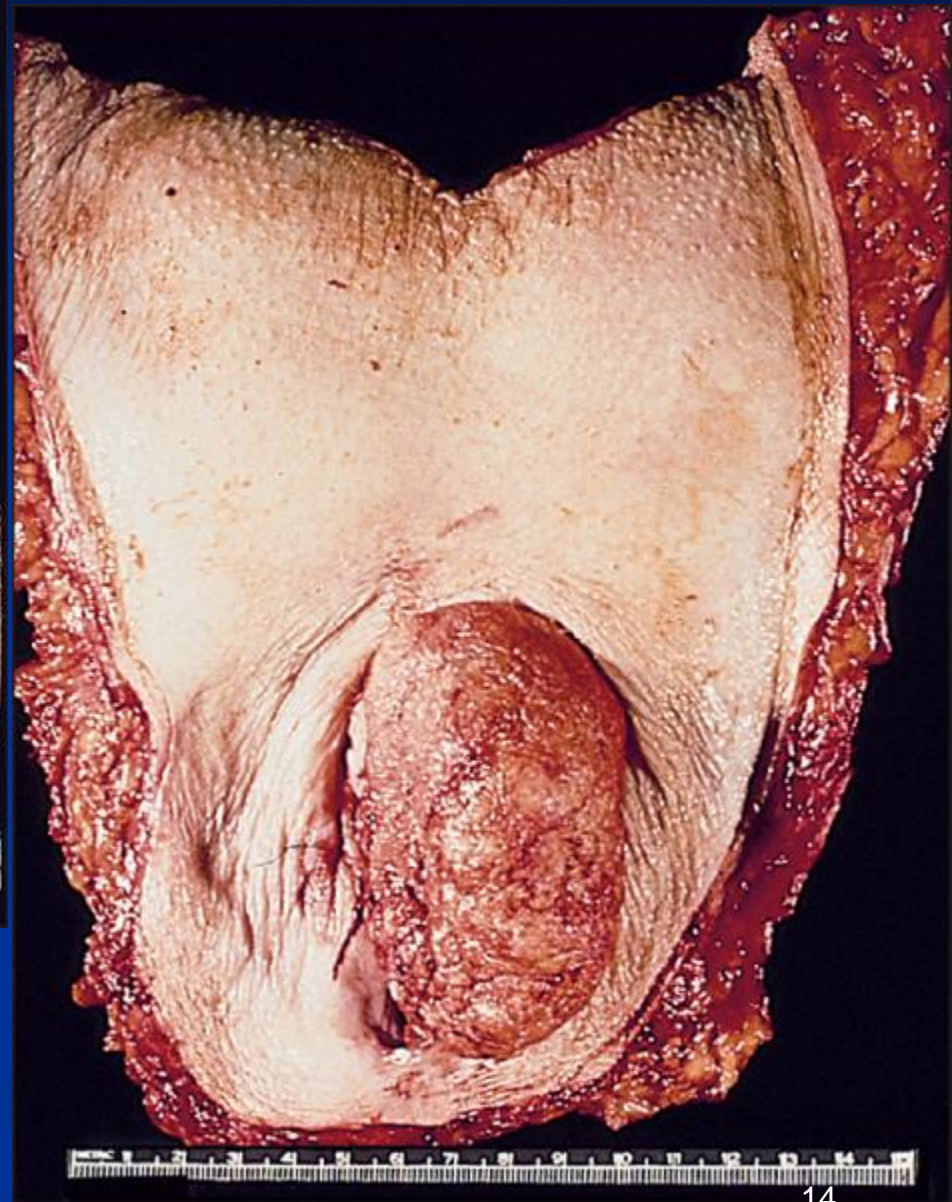




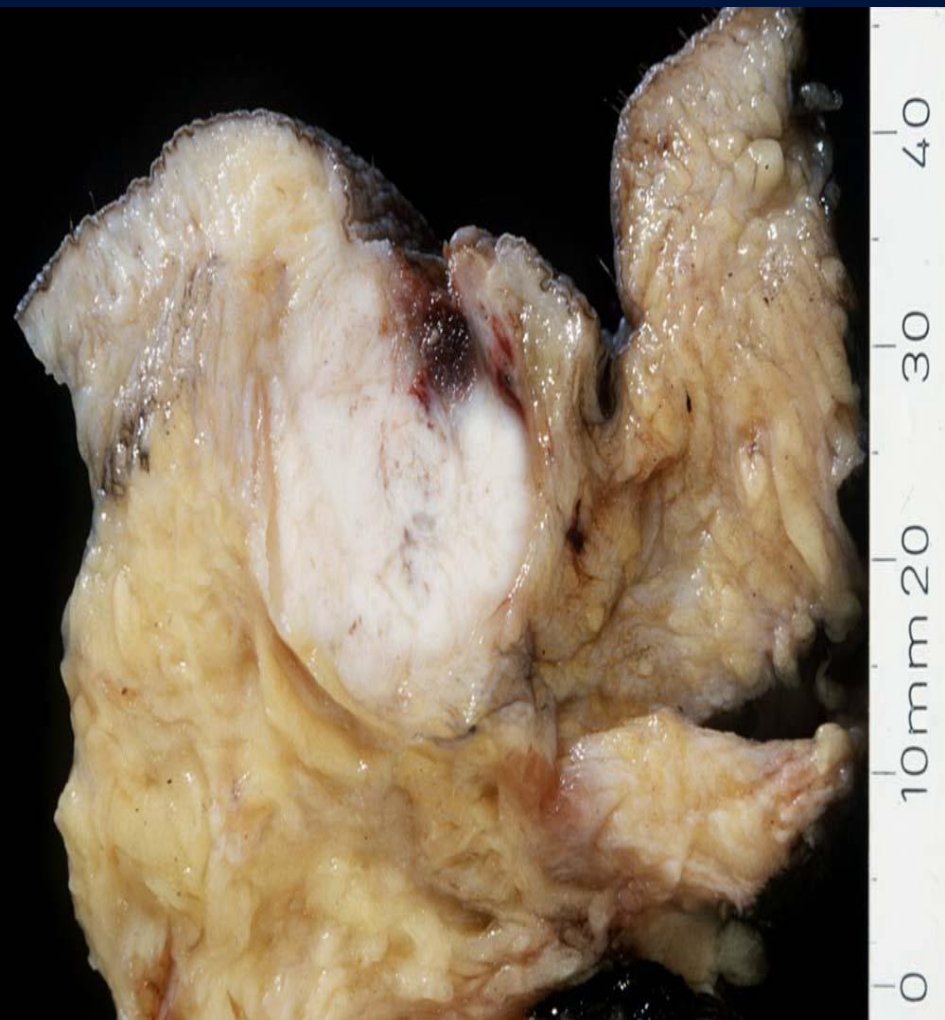
YEHK,bilateral



YEHK,ülseratif



Verrüköz YEHK



YEHK





EĞİL, ASUR KRAL MEZARLARI

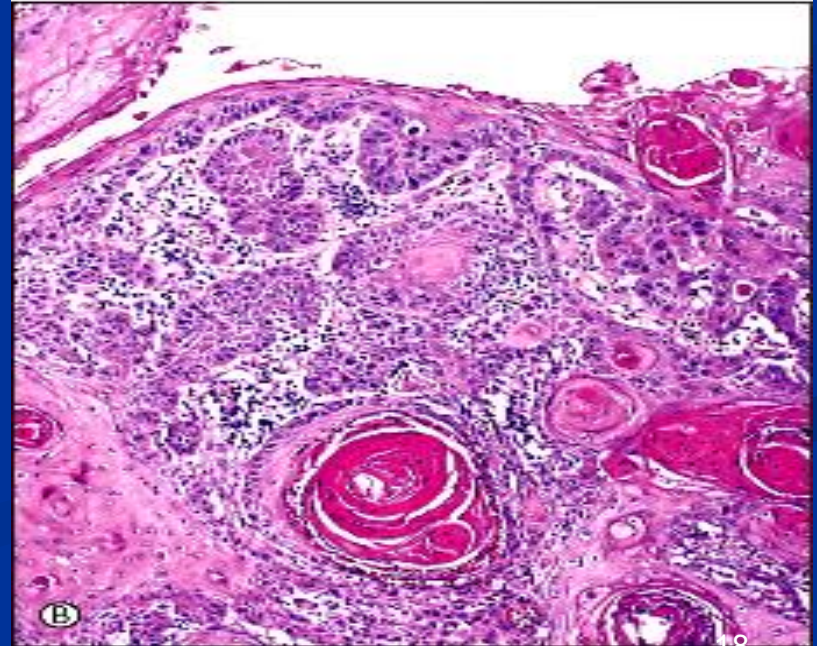
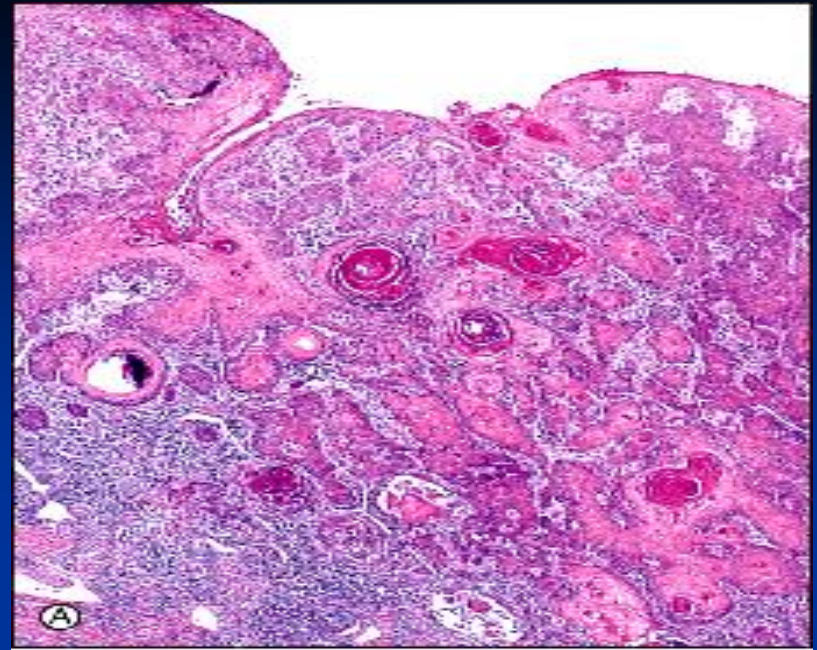


EĞİL, ASUR KRAL MEZARLARI

****Mikroskopi:**

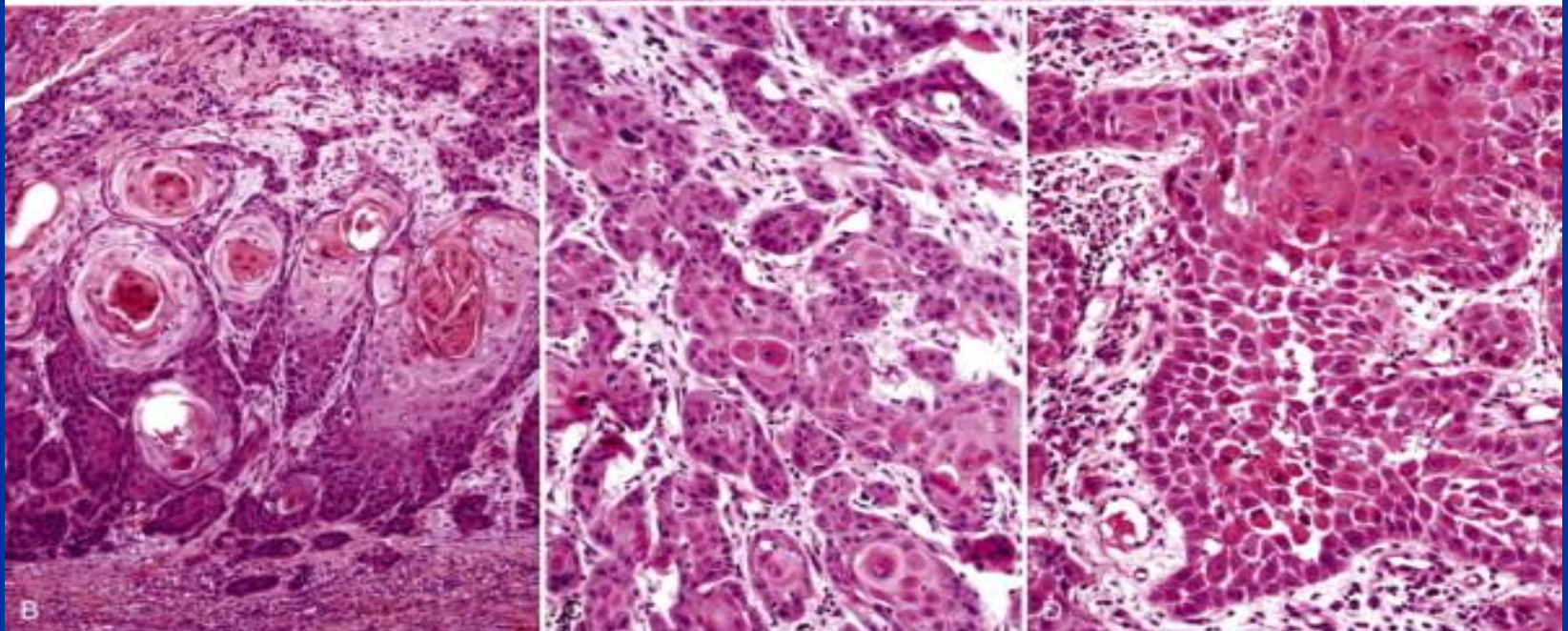
***YEHK, çeşitli
derecede diferansiye
yassı epitel
hücrelerinden oluşur.**

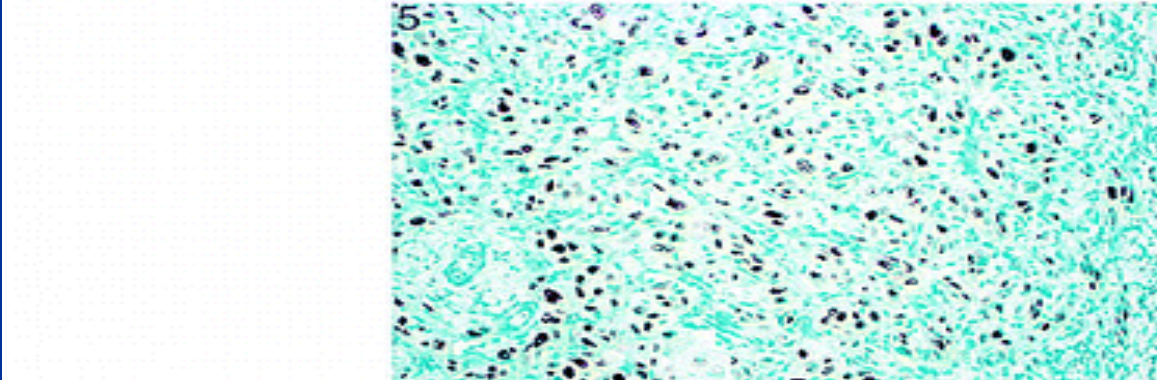
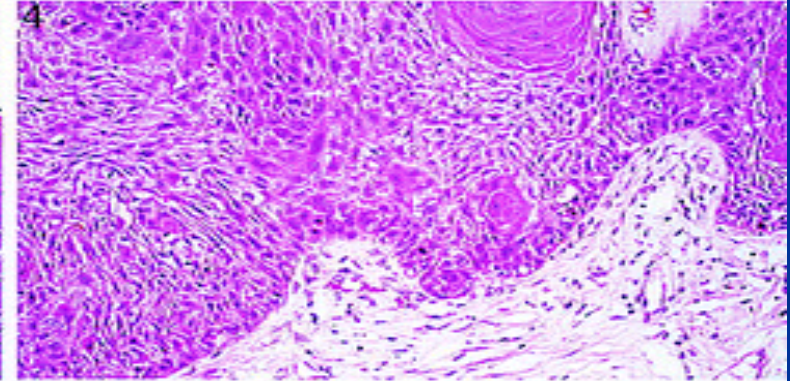
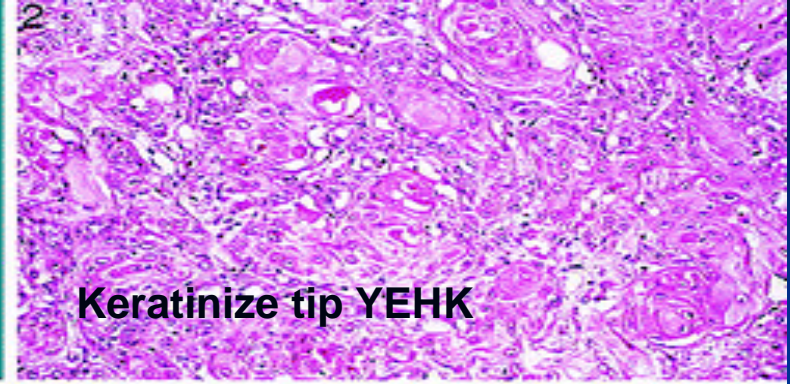
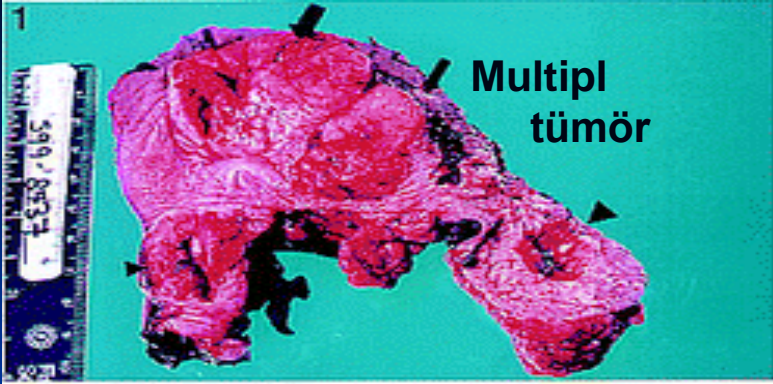
**-Keratinize YEHK ,keratin
incileri taşır.**



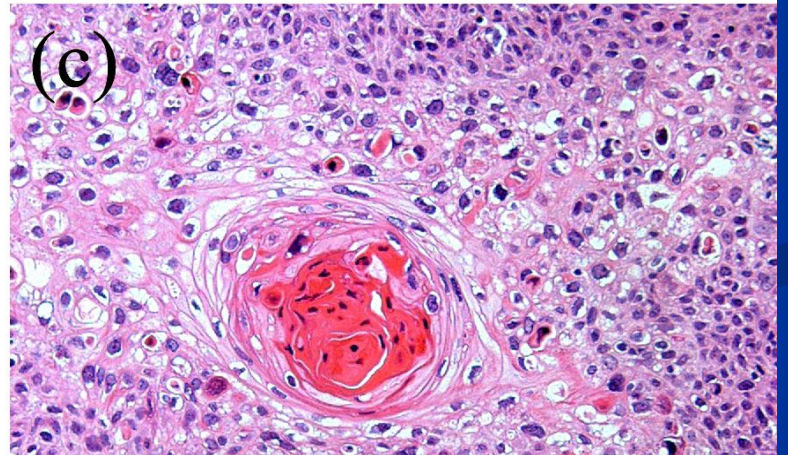
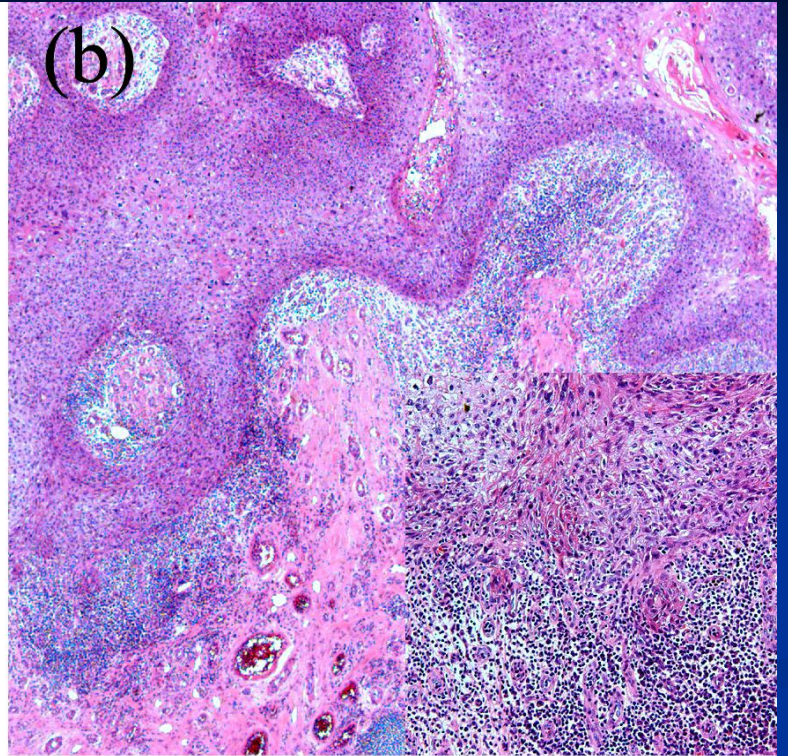
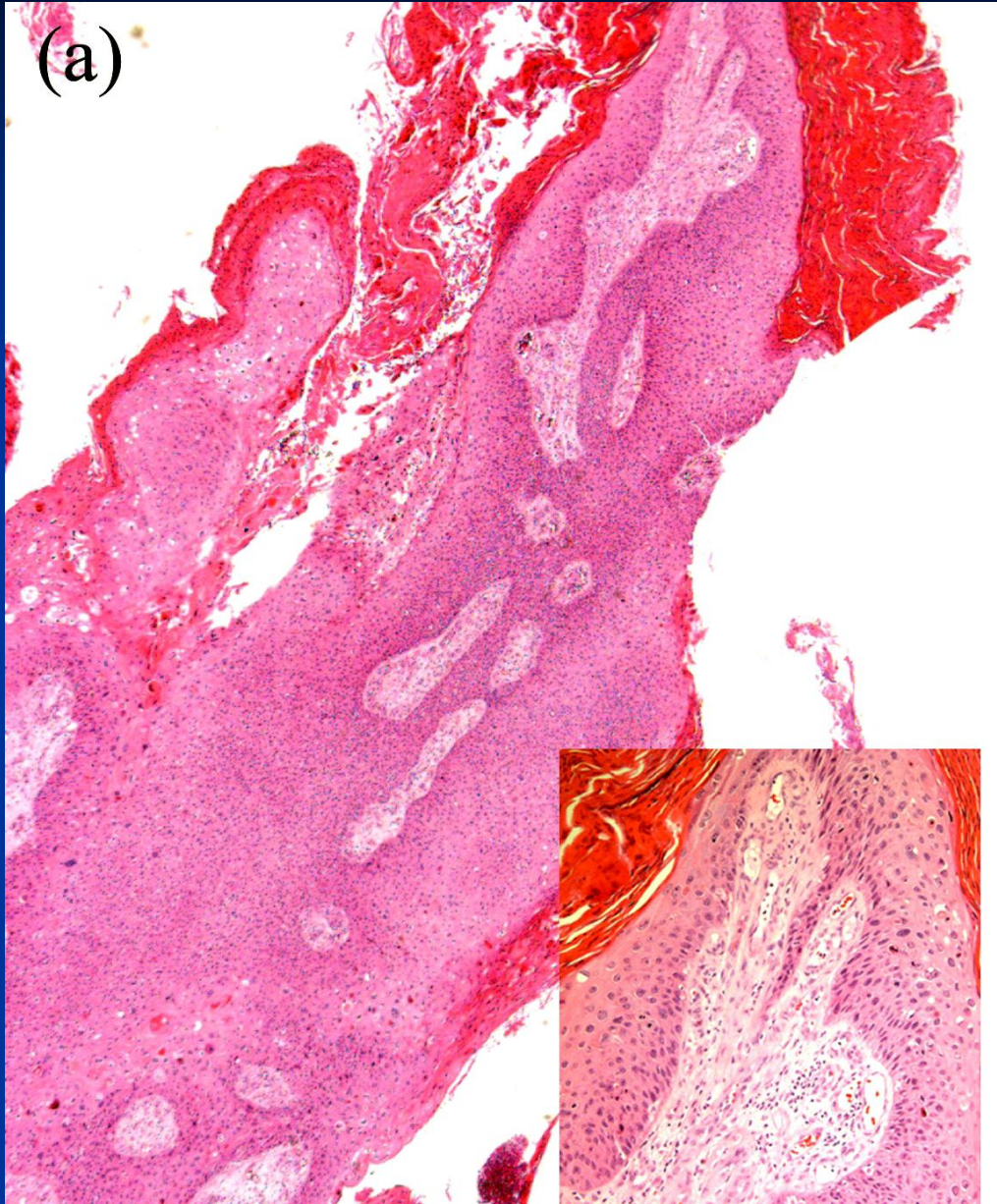


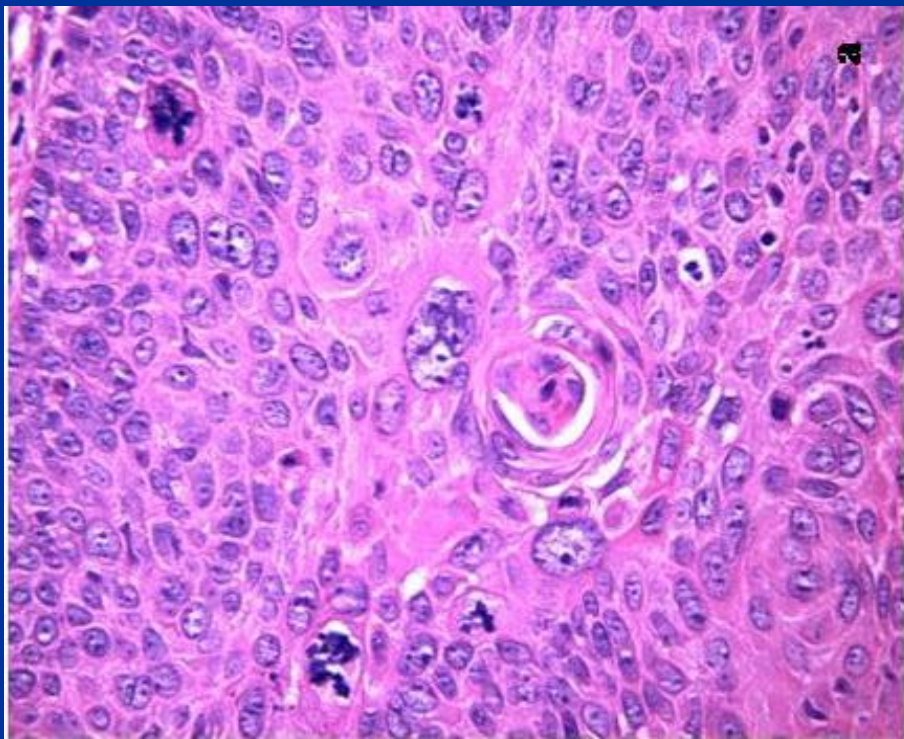
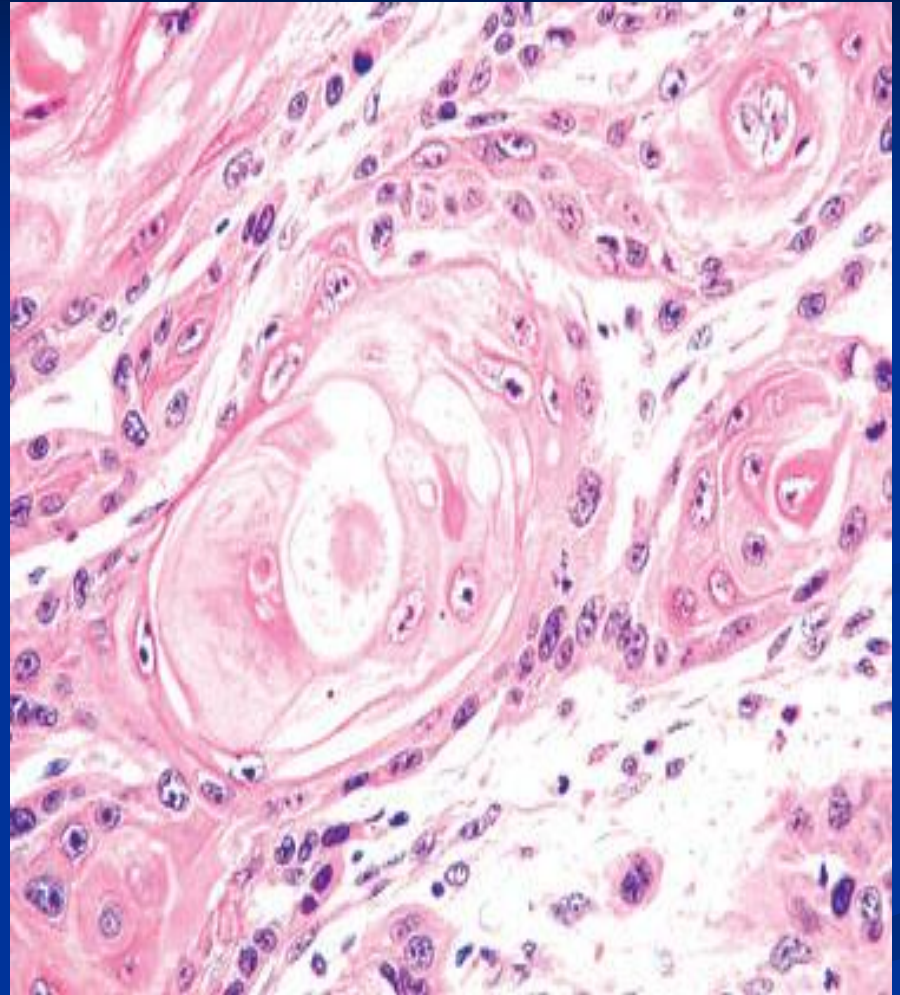
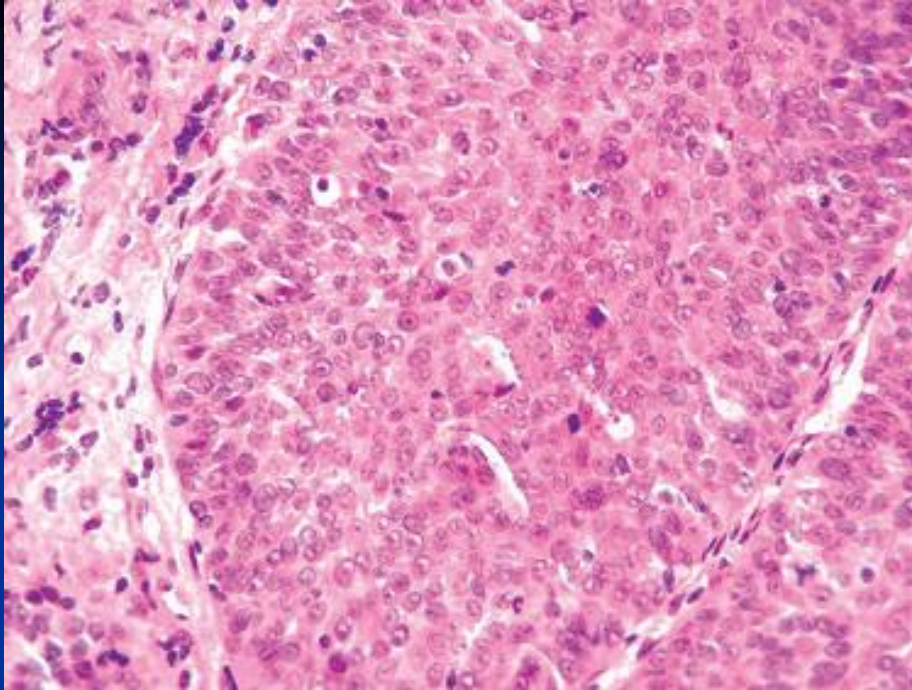
Liken skleroz,dif.VIN,HPV (-)





P53 (+)







MARDİN

-Nonkeratinize YEHK

.Keratin tam olarak oluşmaz

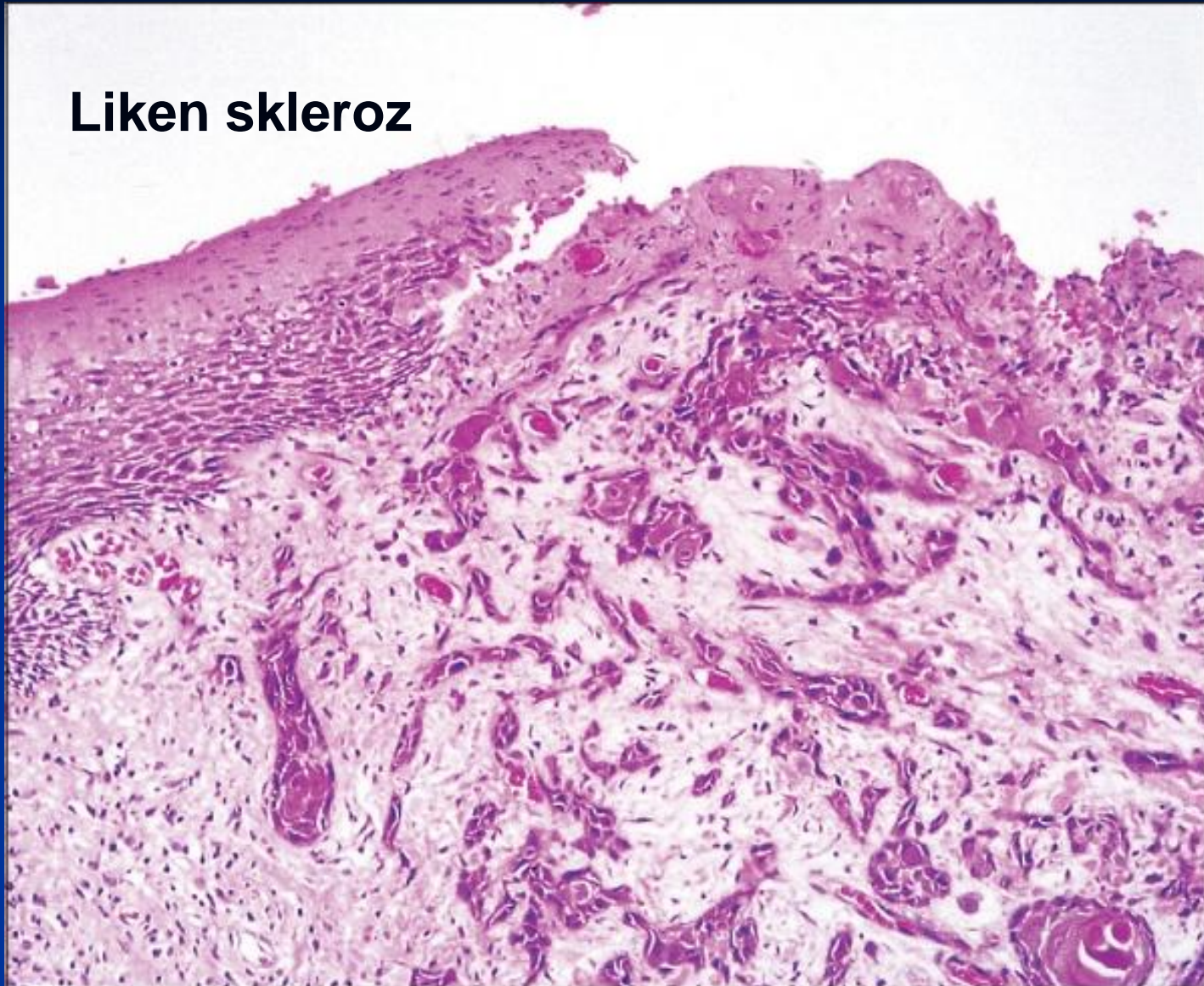
.Az sayıda tek tek keratinize hücreler

.Keratin incileri yoktur.

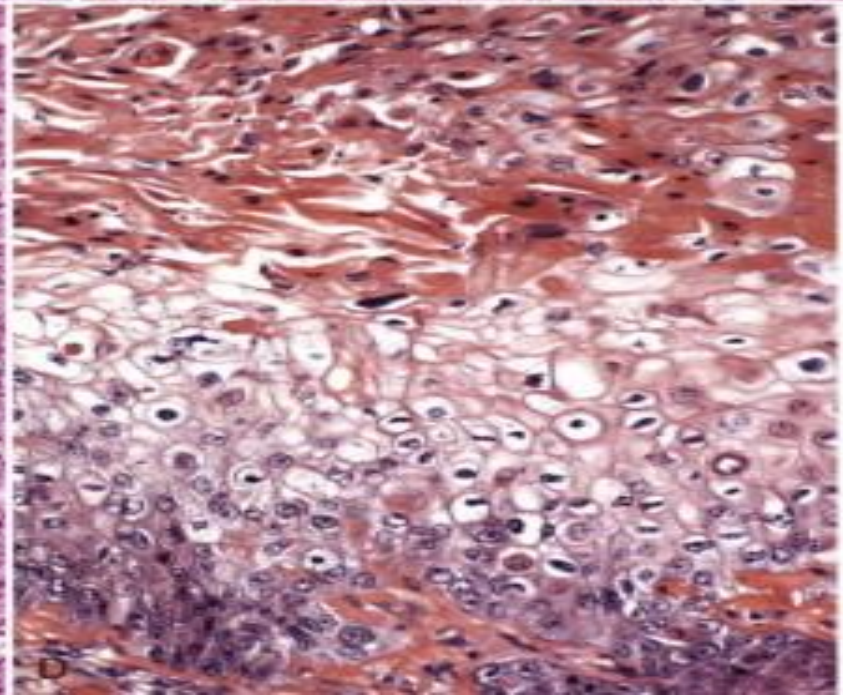
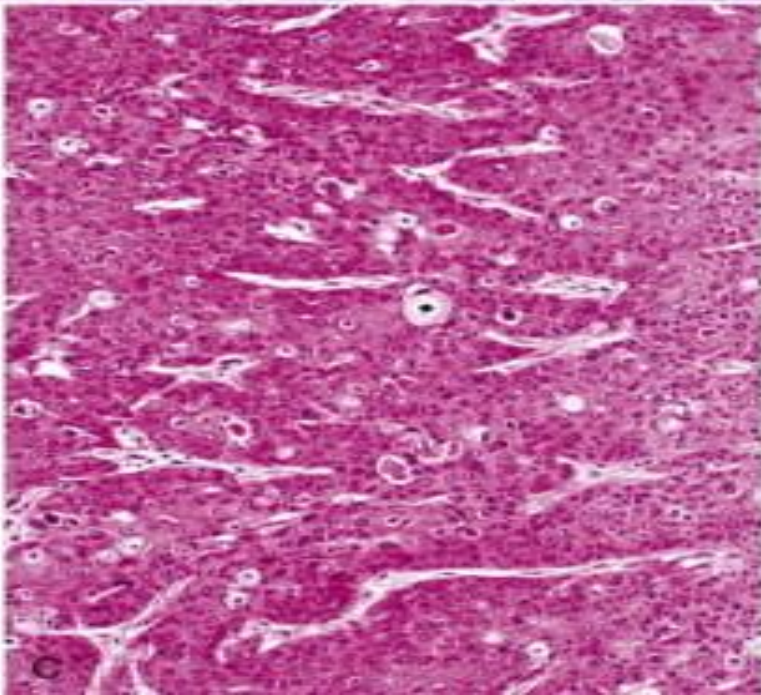
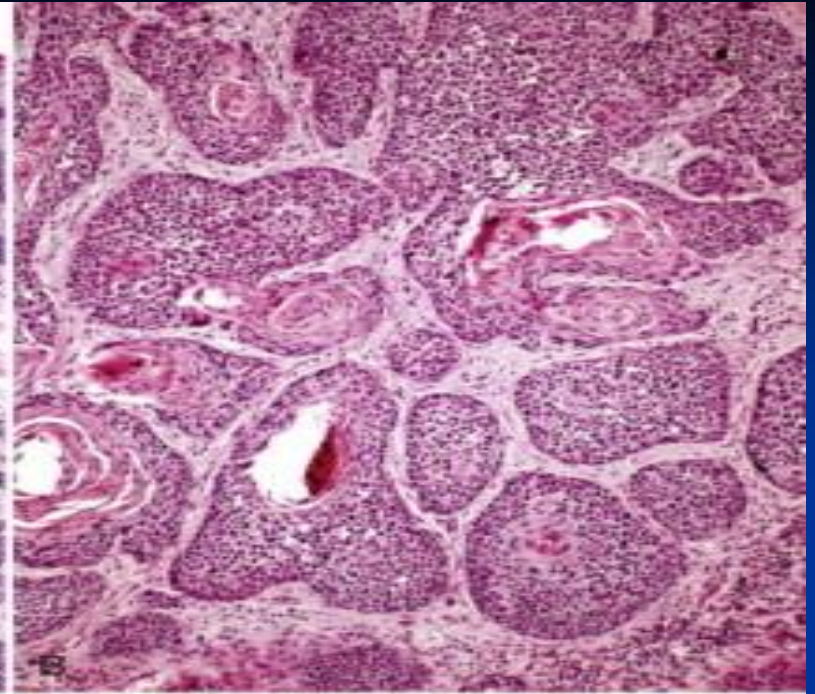
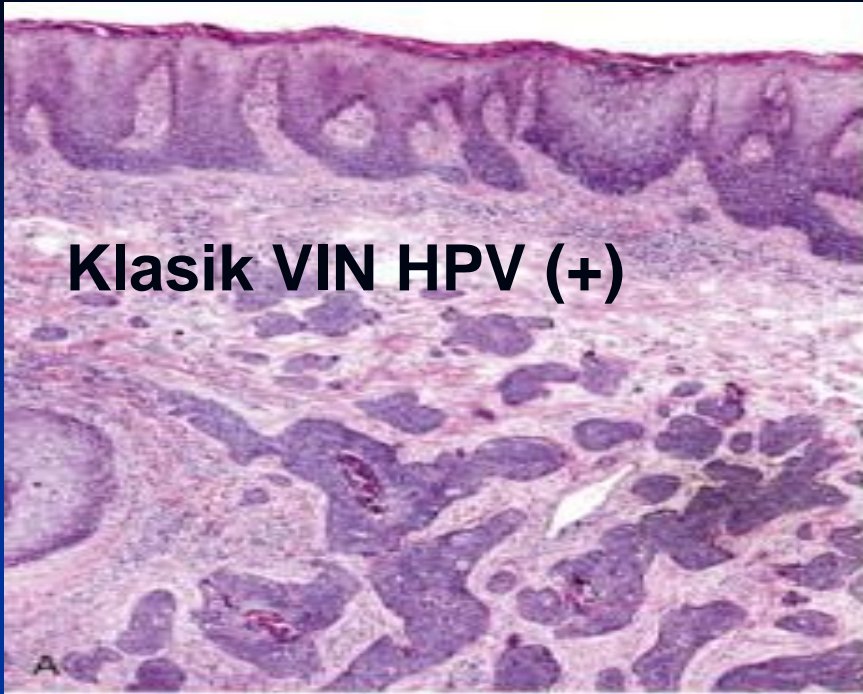
.Ender olarak iğ şeklinde hücreler baskın

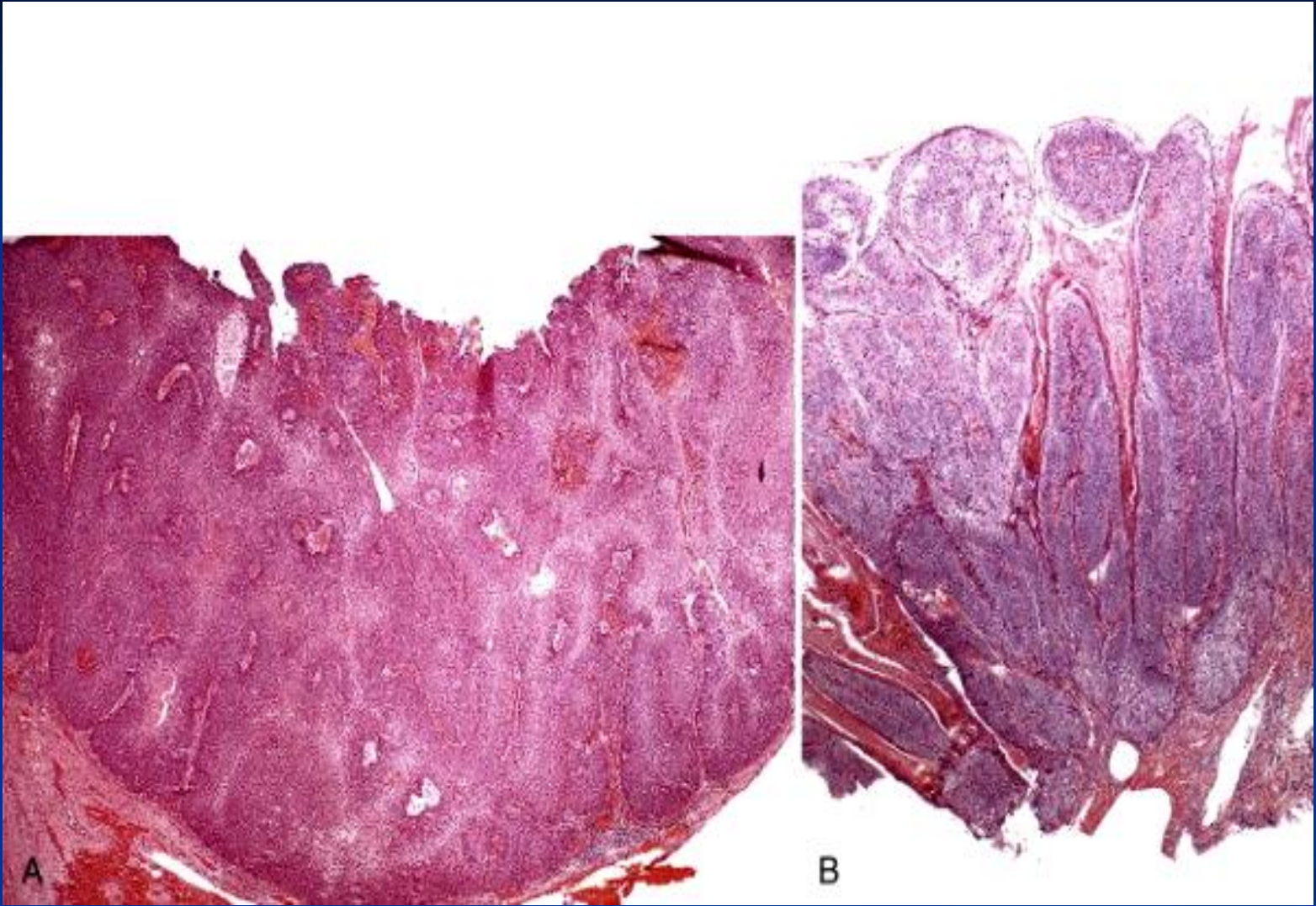
.Sarkoma benzer stroma görülebilir

Liken skleroz

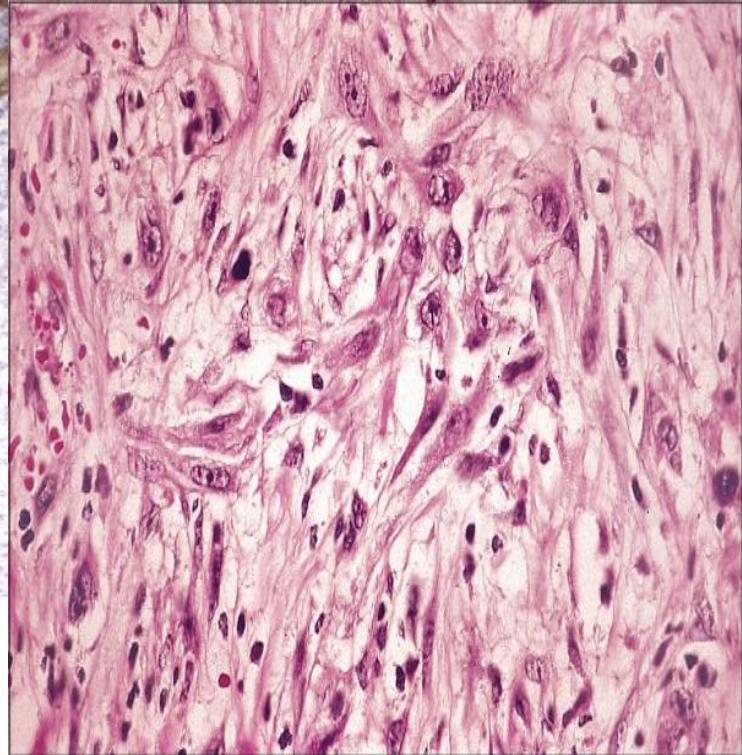
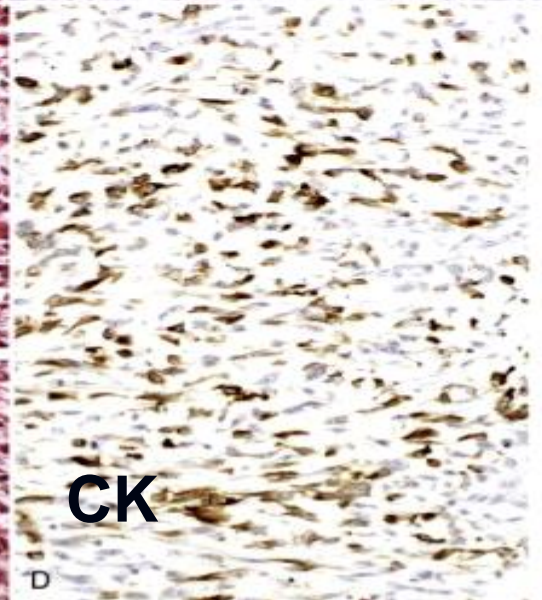
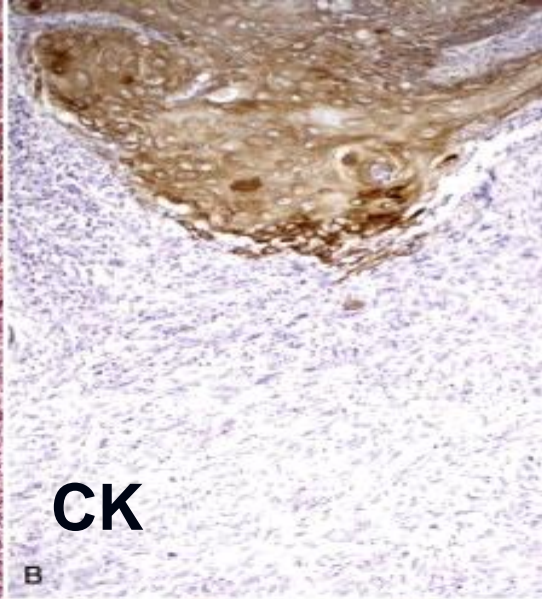
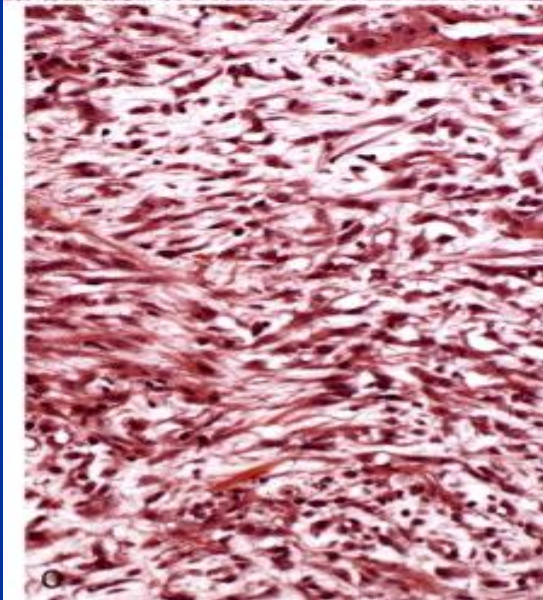
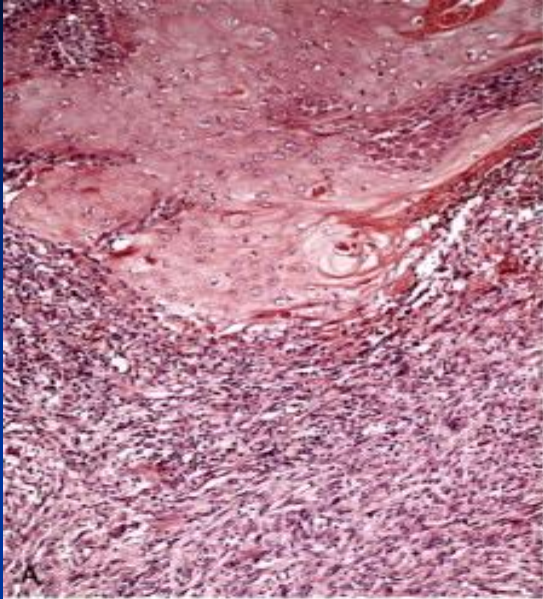


Klasik VIN HPV (+)





Nonkeratinize YEHK



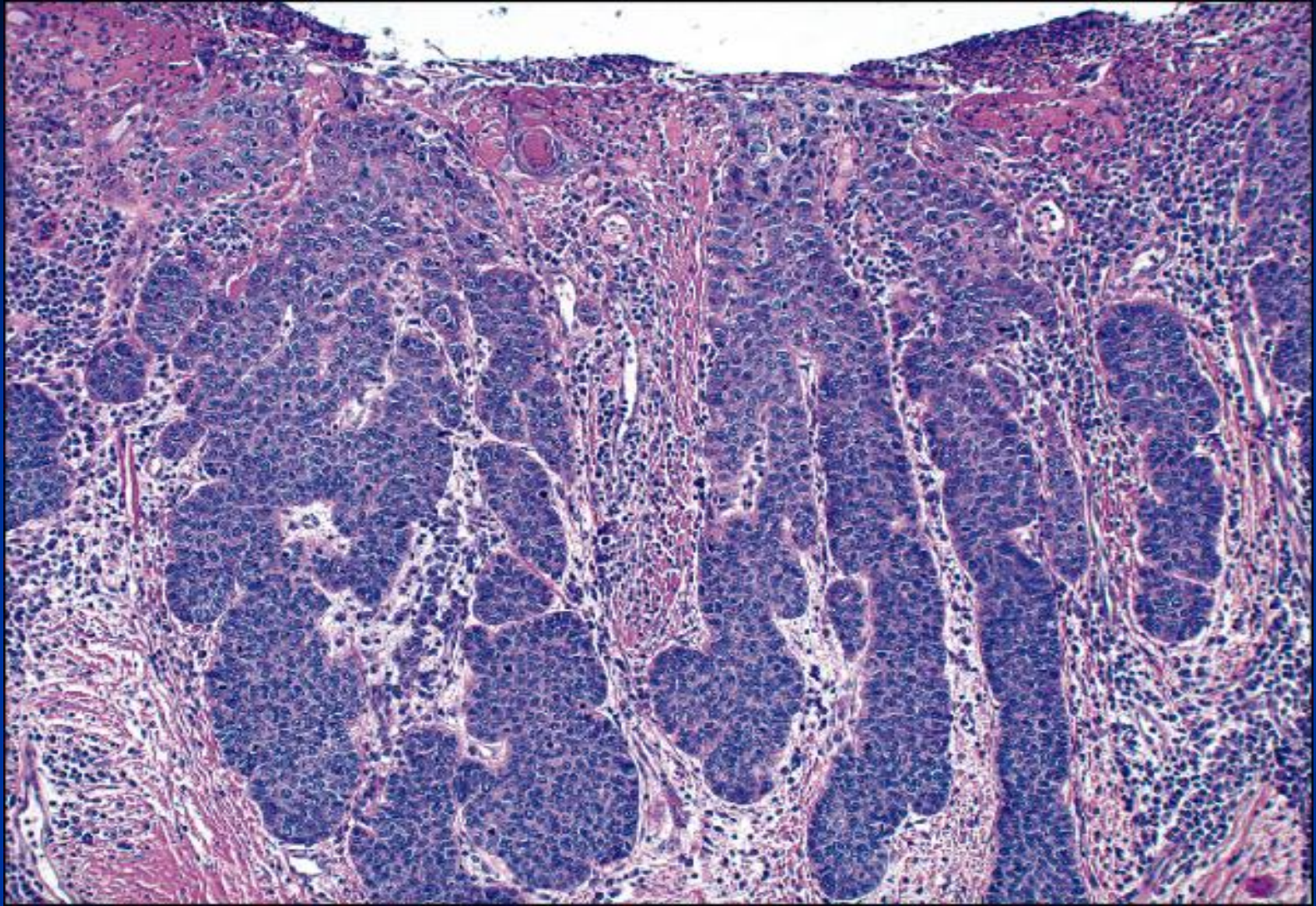
İğ şeklinde hücreler



SIVAS

*Bazaloid YEHK

- Klasik VIN**'den kökenlidir.
- HPV (+),Tip 16** ↑↑,
- Küçük oval,uniform,az sitoplazmalı,büyük çekirdekli,kaba granüler kromatinli **immatür hücreler, mitoz orta derecede**
- Hücre gruplarının merkezinde **keratinizasyon (±), Keratin inciler** ↓,
- Kordonlar çevresinde **hyalinize stroma**



Bazaloid YEHK



SIVAS

*Warty (Kondilomatöz) YEHK

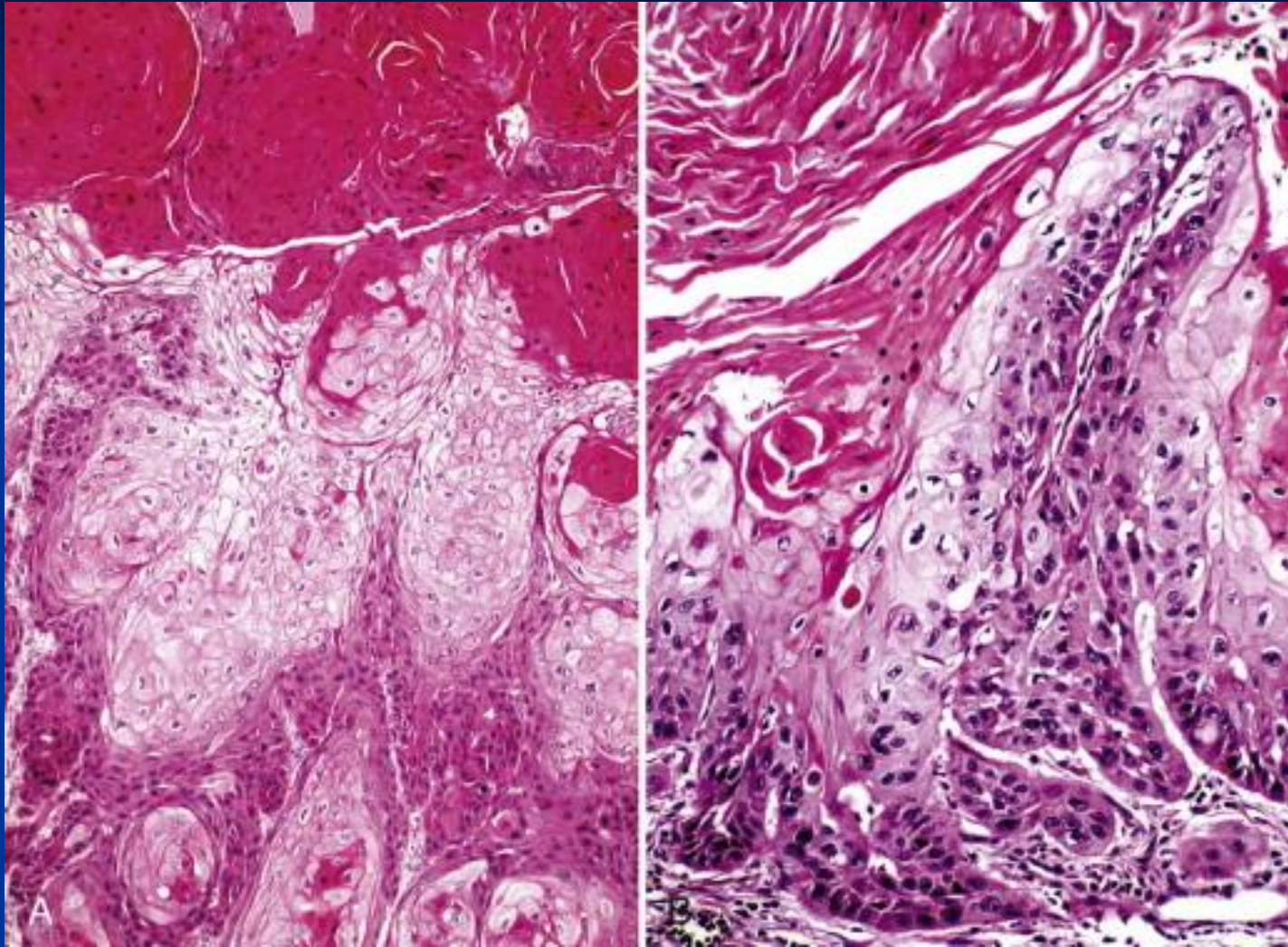
-Yaşlılardada izlenebilir.

-Kondilomatöz yüzeye sahiptir.

-HPV 16 %75 (+),farklı HPV tipleri
p16 diffüz (+),p53 (-),

**-HPV infeksiyonuna ait sellüler özellikleri taşır,
Bazal,parabazal hücrelerde atipik özellikler ↑↑,**

-Hücre grupları itici özellikte



Warty YEHK

*Verrüköz YEHK,

-Tüm vulvar karsinomların %1-2 **si,metastaz** ↓↓,%0

-**Tanı için derin biyopsi,**

-Kıvrımlı,kondilomatöz yüzey,

-HPV (-) ,HPV Tip 1,2,6,11,16,18 ↓↓,

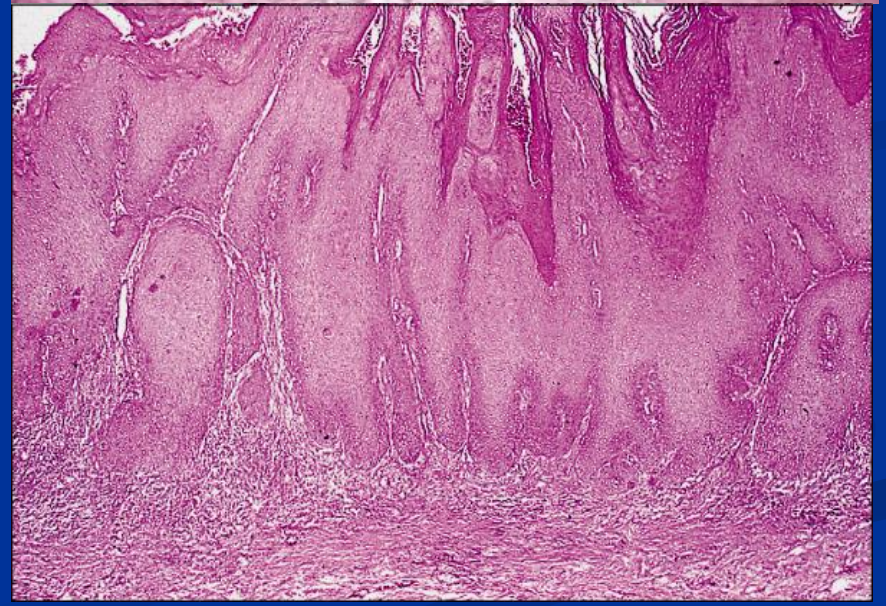
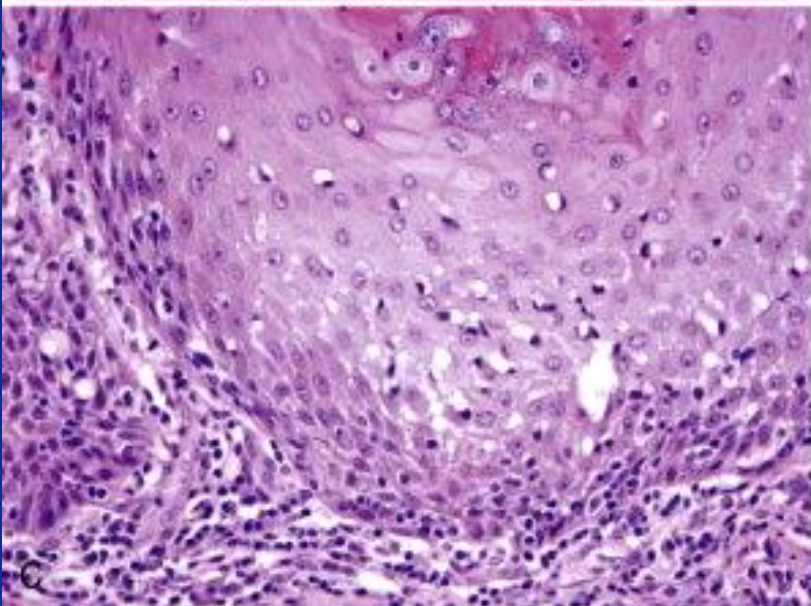
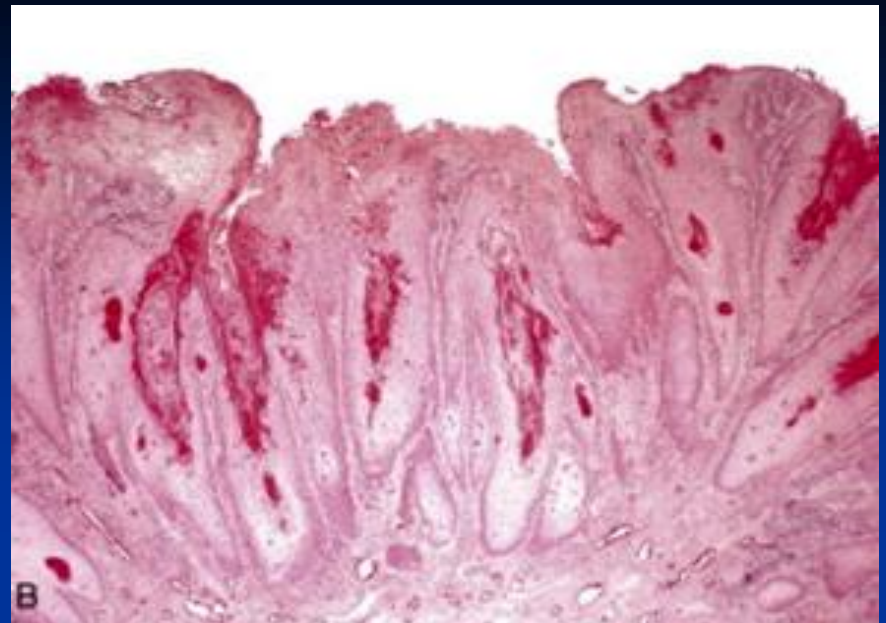
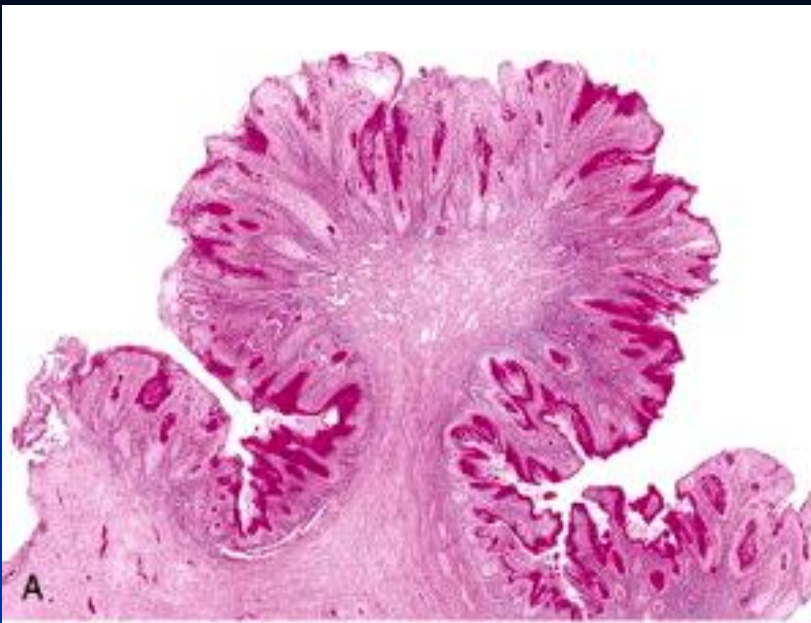
p53 (-),Ki-67 (+) ↑↑,

-Hücreler; abondan eozinofilik sitoplazmalı,dermal

sınırlarda **bazal tabakada minimal nükleer atipi,**

mitotik figürler ↓↓,

- Yüksek derecede diferansiye tümör**
- Tümörün yüzeyinde ;parakeratoz,hiperkeratoz,
- Altındaki stromaya çiçek soğanı şeklinde invazyon, itici sınırlı, fibrovasküler korlar yoktur. derin alanlarda keratin inciler olabilir, çevre stromada yangı ↑↑**
- Çevre epitelde dermatozlar, liken simpleks kronikus, akantozlar ...

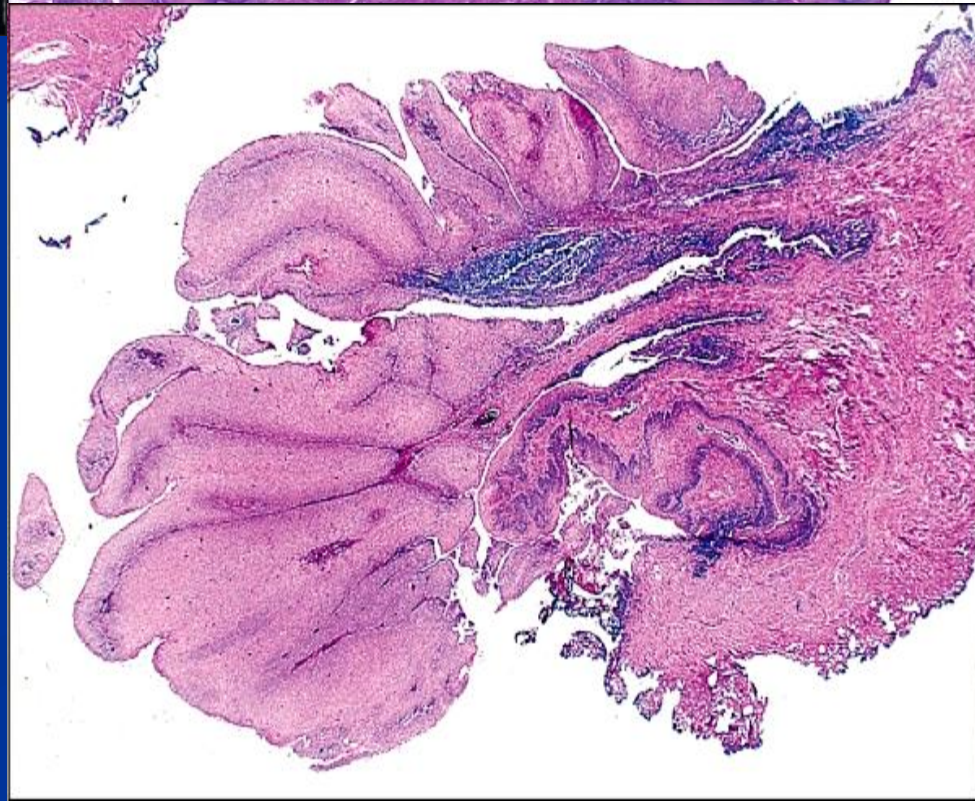
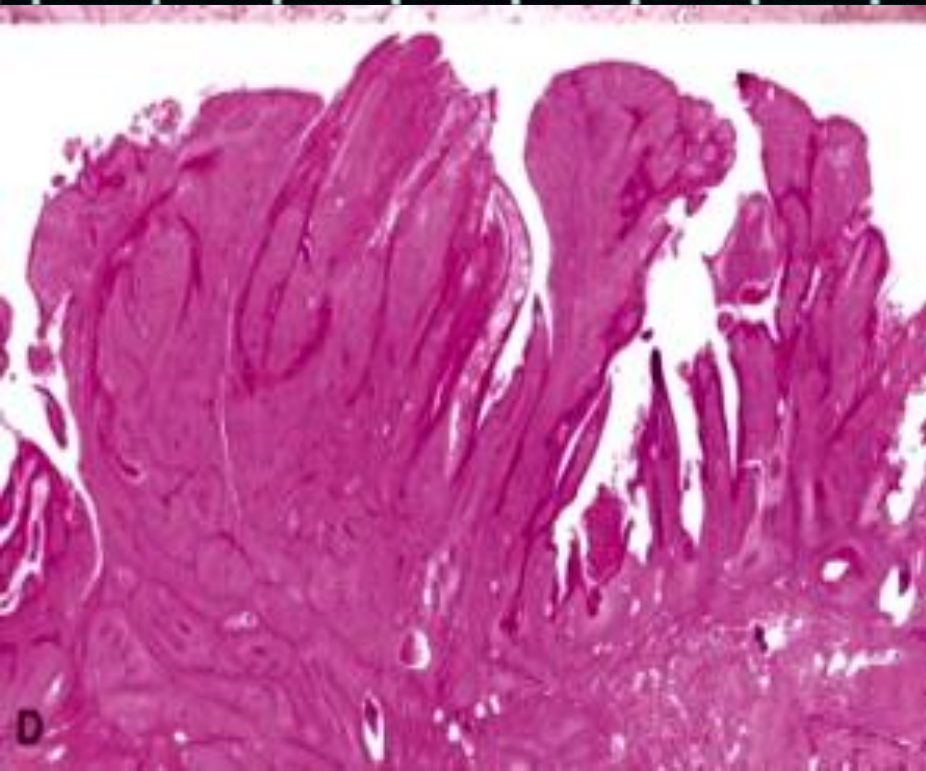
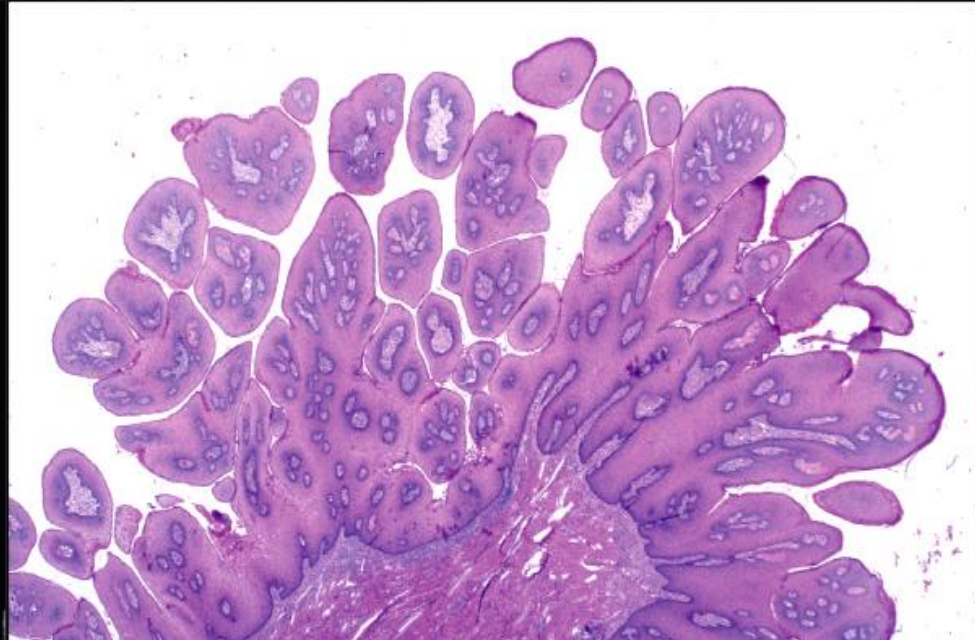
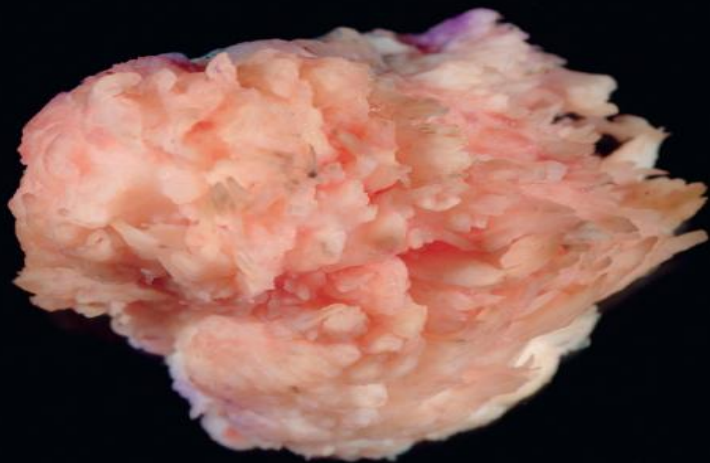


Verrüköz YEHK

***Ayrıcı tanı :**

- Keratinize YEHK**,düzensiz infiltrasyon,hücresel pleomorfizm,
- Warty tip YEHK**, papillalar içinde korlar vardır, HPV 'ye özgü hücresel yapılanma
- Kondilom**, HPV 'ye özgü hücresel yapılanma , kompleks dallanan papillalar,çiçek soğanı şeklinde yapılanma yoktur.

Dev kondilom

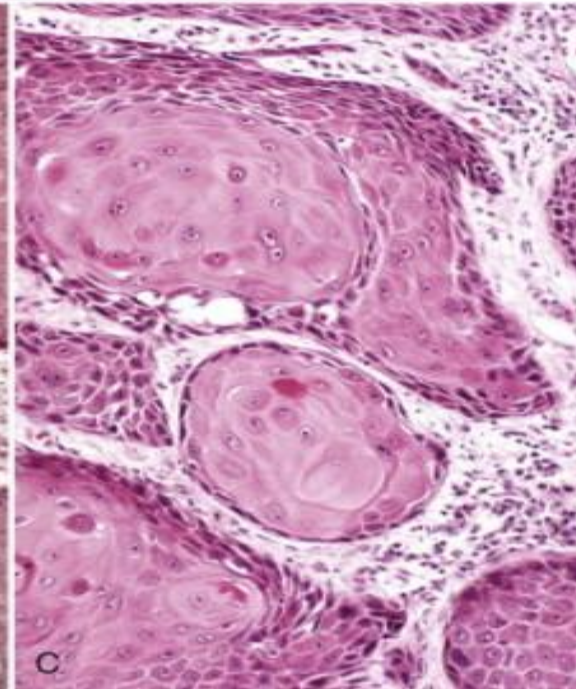
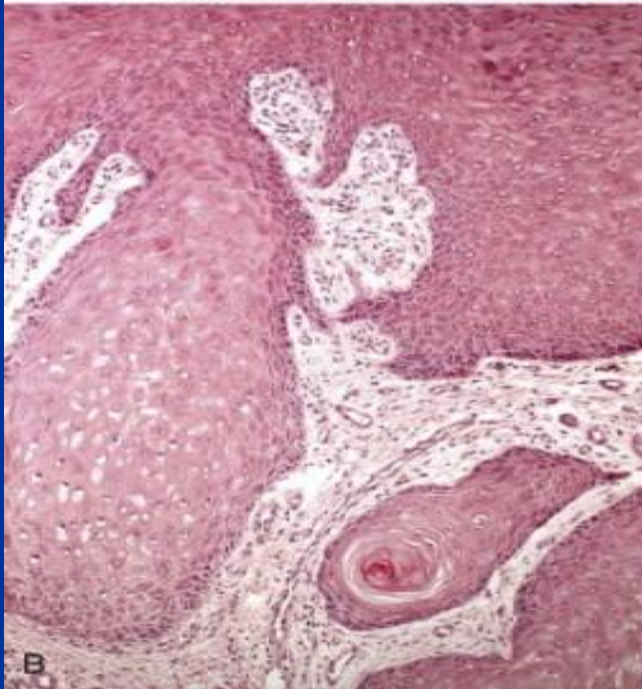
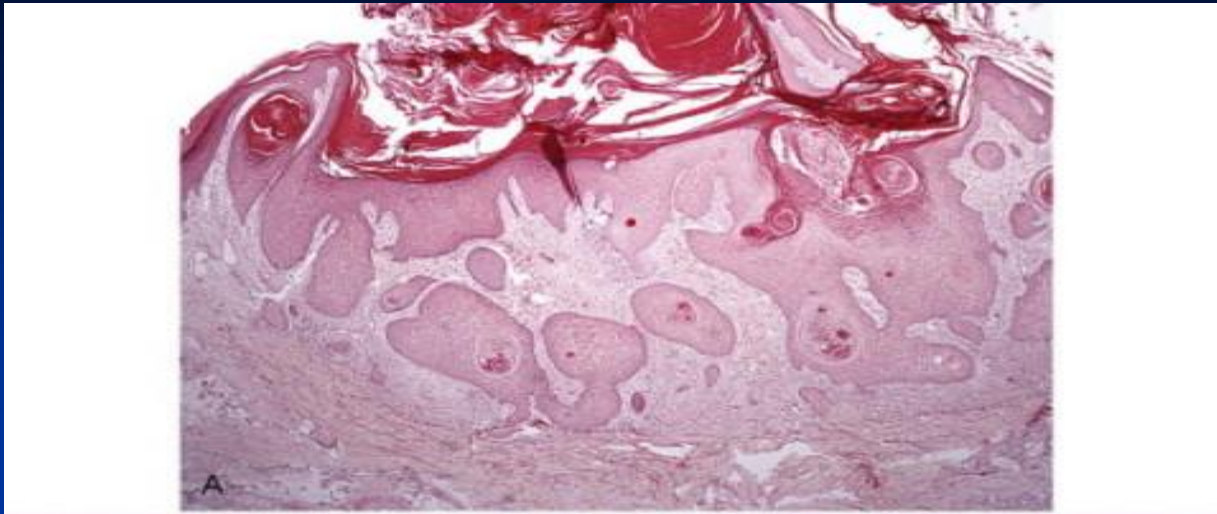




SIVAS

*Keratoakantoma-benzer YEHK

- Vulvada kıl taşıyan deri bölgesinde** ,hızlı büyür, iyi sınırlıdır,metastaz (\pm),
- Keratoakantom gibi değerlendirilir,**
- Merkezdeki krater ,camsı YEH proliferasyonu ile doludur,YE 'in dil şeklindeki uzantıları dermisi invaze eder,krater içinde boynuzsu keratin maddesi yukarı itilir.



*Tümör Dev Hücreli YEHK

- YEHK belirgin **tümör dev hücrelerinden** oluşmuştur
- Agresif bir tümör,**
- Malign melanomla karışır,**tipik intranükleer inklüzyon, belirgin nükleolus, S 100 (+), Melan A(+), HMB 45 (+) ,CK (-)



****Rapor yazılımı; -Tümörün**

- .Lokalizasyon**,boyut (makroskopik,klinik)
- .Histolojik tip**,(derece),
- .Kalınlığı (mm.),invazyon derinliği(mm.)**yöntem belirtilmeli,invazyon tipi
- .En yakın cerrahi sınıra uzaklığı**
- .Lenfatik,vasküler,perinöral invazyon varlığı**
- .Çevredeki diğer lezyonlar,VIN,nonneoplastik lezyonlar**

-Lenf Düğümleri(LD)

- . **metastatik LD** lokalizasyon,sayısı,en büyük çapı,
%50 > tutulum gösteren,ekstrakapsüler tutulum,
- .metastaz 0.2 mm.< izole tümör hücresi,
0,2 mm-2mm.mikrometastaz

-Tümör yayılımı ve evreleme

- .**pTNM**,AJCC 2010 (American Joint Comittee on
Cancer)
- .**FIGO** evreleme 2009

***Vulvar YEHK derecelendirmesi (grade) için çok sayıda öneri bulunmaktadır.**

-AJCC 2010 G1,G2,G3,G4

**-GOG (Gynecologic Oncology Group)
undiferansiye hücre oranına göre G1,G2,G3,G4**

-Modifiye Broders sistem ,G1,G2,G3

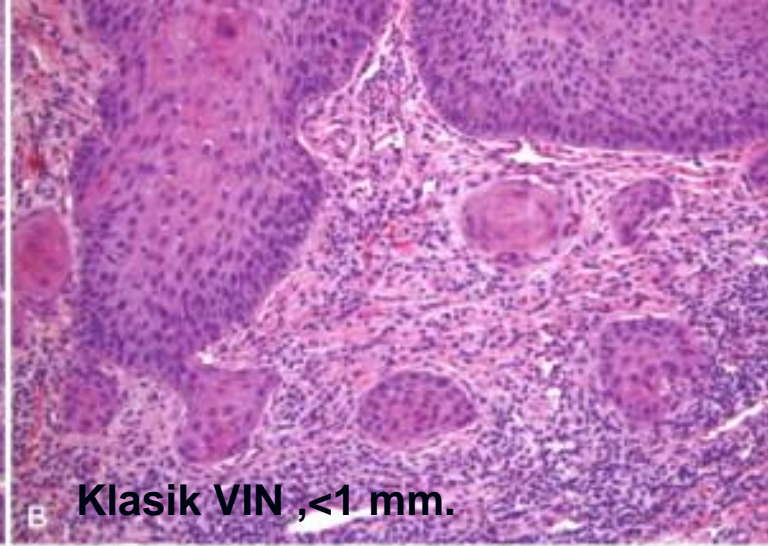
-WHO öneri bulunmamaktadır.

*İnvazyon

- İyi bir kesit,çok dikkatli inceleme
- Stroma içerisinde düzensiz epitelyal büyüme
- Desmoplazi,
- Hücre polarite kaybı
- Vasküler aralık invazyonu,
- İH Laminin kaybı,



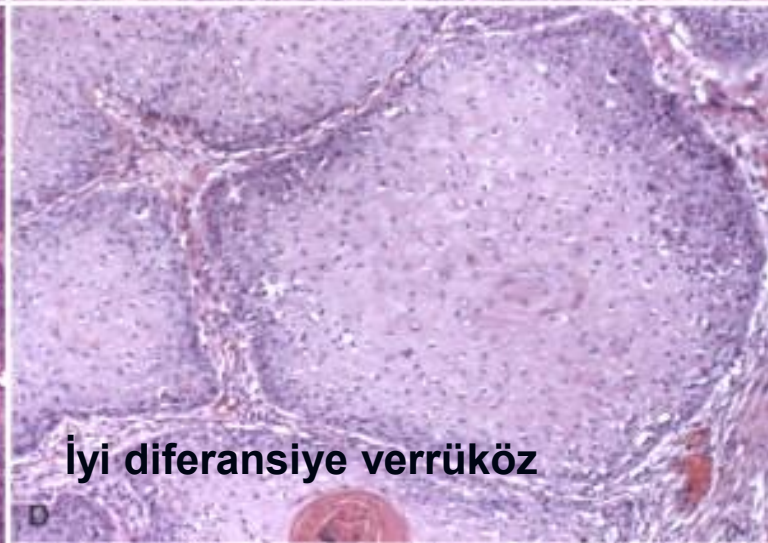
A **Düzensiz büyüme**



B **Klasik VIN ,<1 mm.**



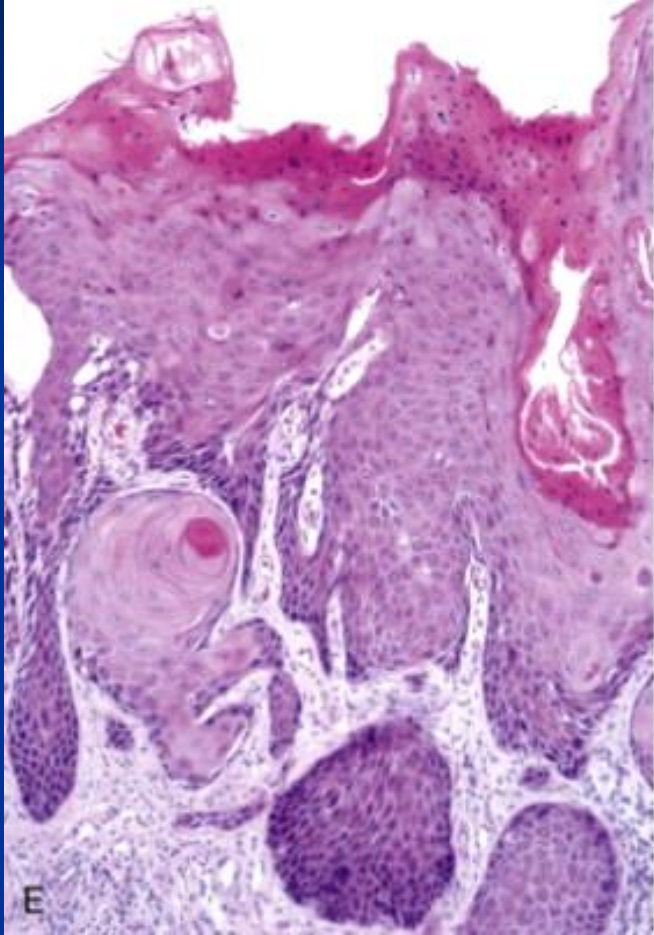
C **Konfulent düzensiz büyüme**



D **İyi diferansiye verrüköz**

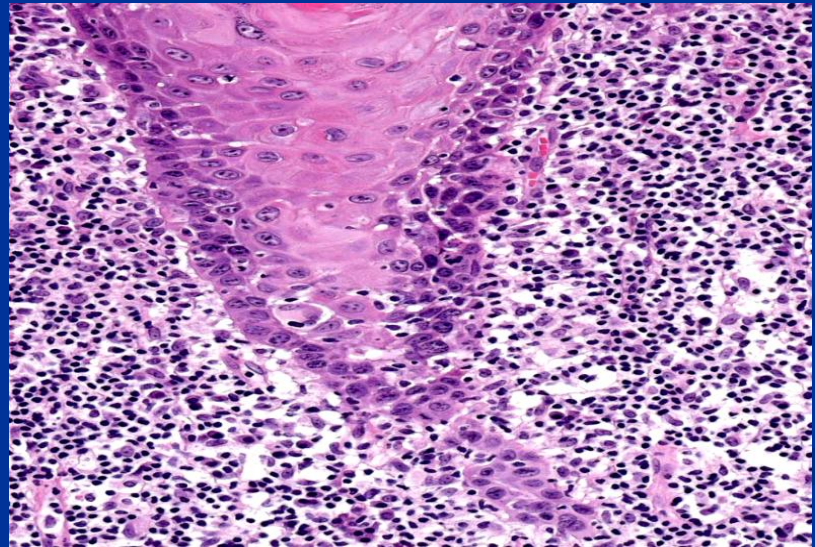
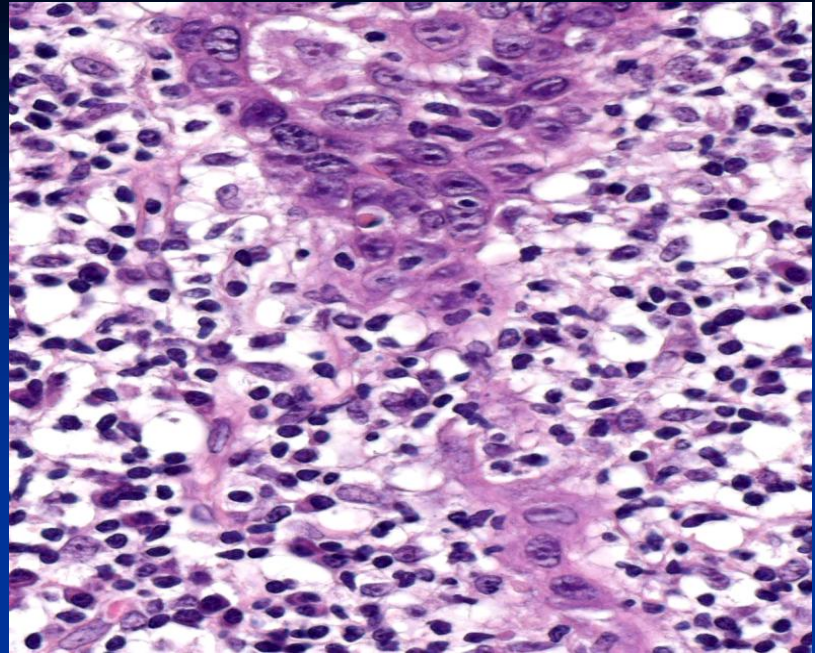
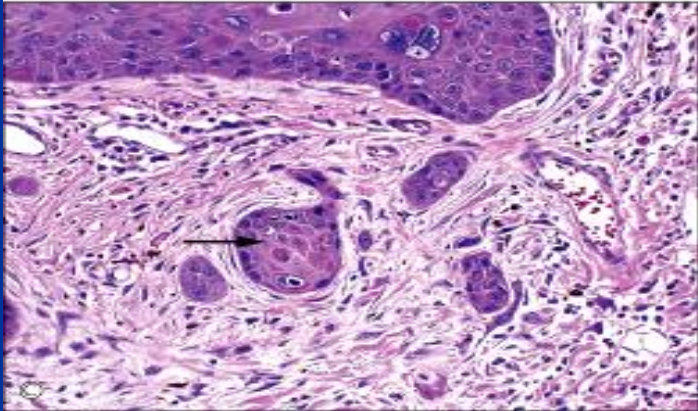
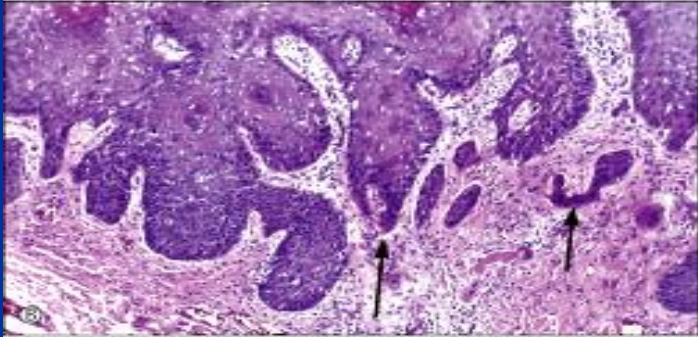
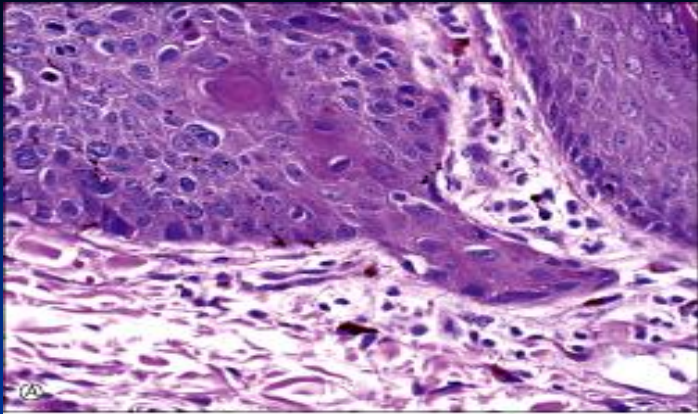
İnvazyona örnekler

İyi diferansiye, mikroinvaziv



İnvaziv, 3 mm.

İnvazyona örnekler



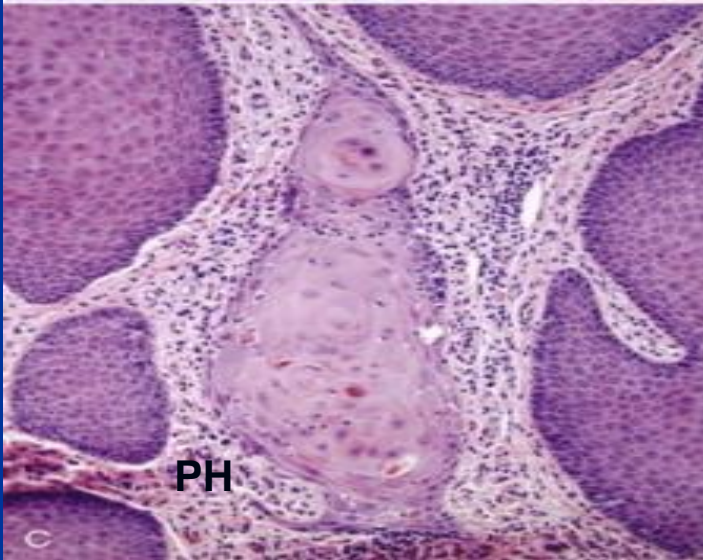
Mikroinvazyon



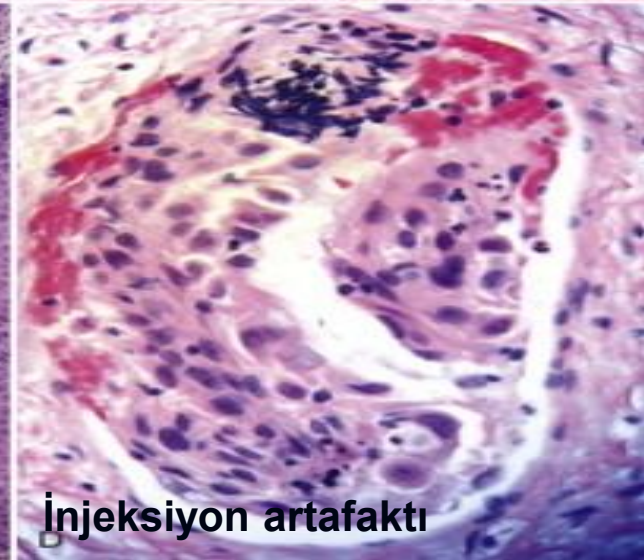
A Tanjansiyel kesit, adneks (+)



B Psödoepiteliomatöz Hiper



C PH



D İnjeksiyon artafaktı

İnvazyon ayırıcı tanı



**HAYAT AĞACI
SIVAS**

****Tümör kalınlığı ölçümü;**

- Eğer **tümör keratinize** ise **granüler tabakadan en derin invazyon arası** ölçülür.YEHK için granüler tabakanın altından ölçüm yapılır.
- Keratinizasyon yoksa tümörün yüzeyinden en derin invazyon arası** ölçülür.
- Tümör ülseri ise ,ülserin en derin noktasından invazyonun en derin noktası** arası ölçülür.

****İnvazyon derinliği ;**

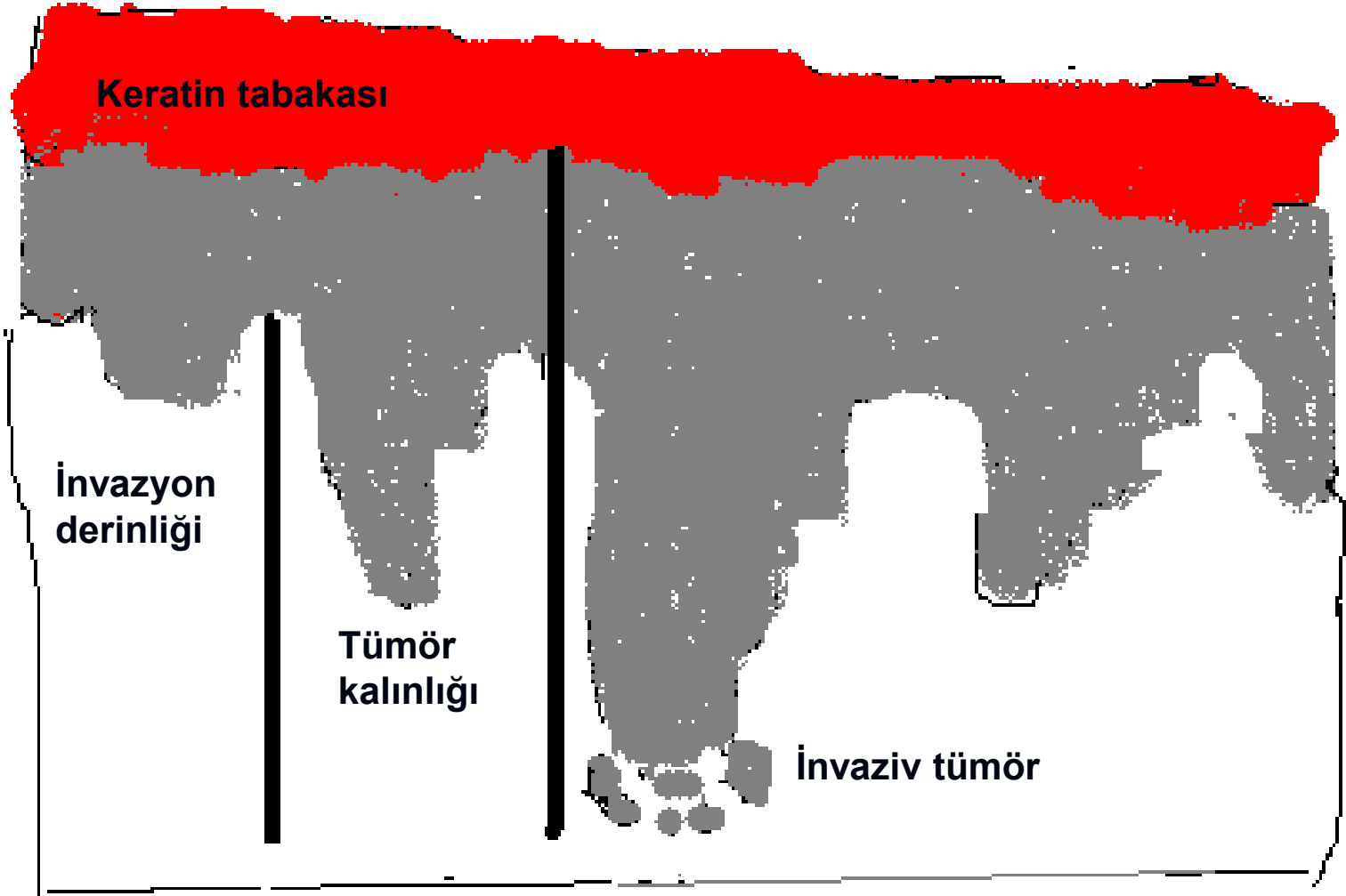
- En derin invazyona komşu süperfisyel dermal papillanın epitelyal-dermal bileşkesinden en derin invazyon arası ölçülür.**
- Tümöre komşu ,süperfisyel dermal papilla görülmezse **ikinci dermal papilladan** ölçüm yapılabilir.**

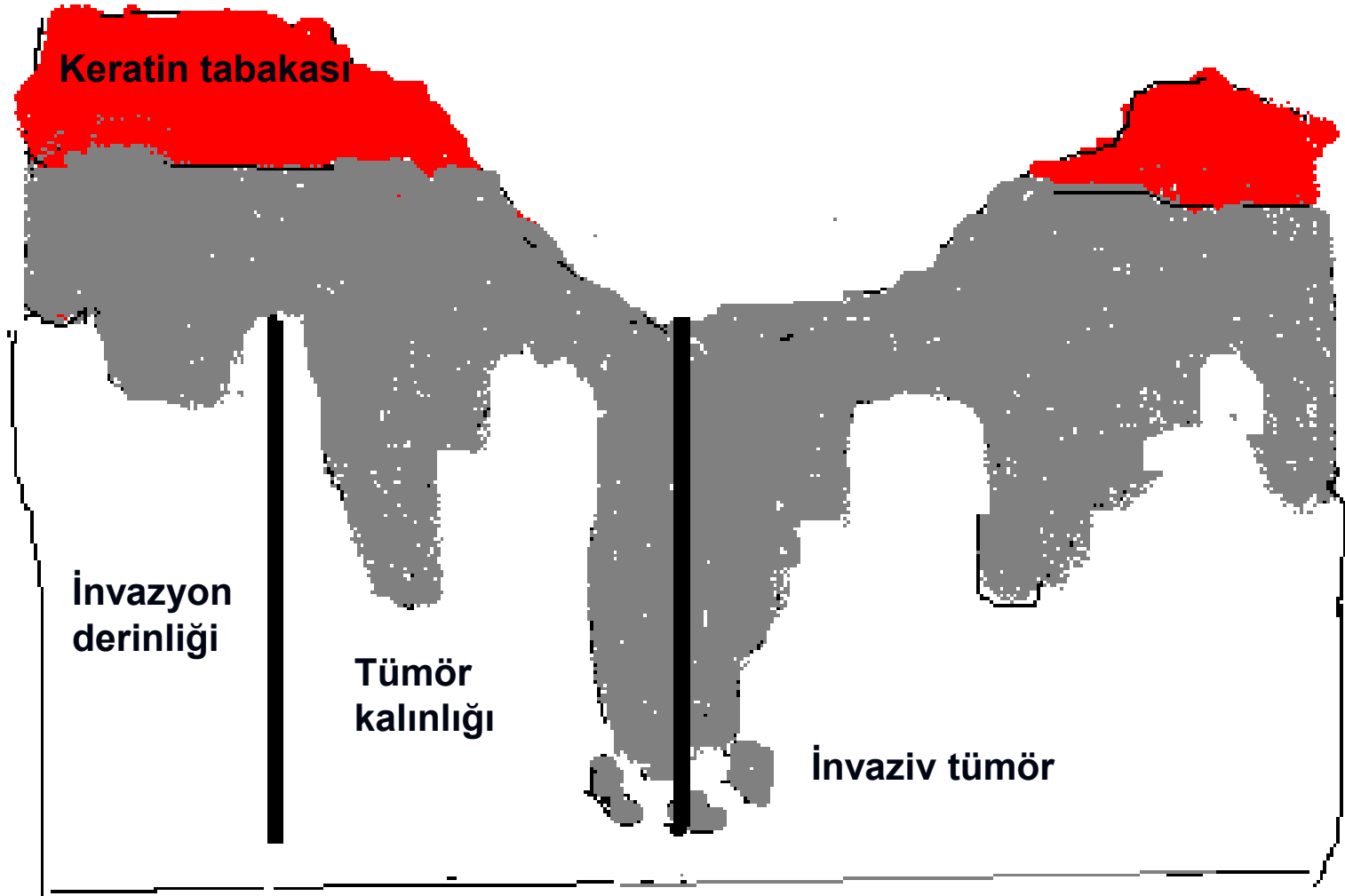
Keratin tabakası

**İnvazyon
derinliği**

**Tümör
kalınlığı**

İnvaziv tümör





****Somatik genetik**

-Sitogenetik çalışmalarda

.YEHK karyotipik değişiklikler

3p,4p,8p,Xp,22q,10q,18q **kaybı,**

3q,5q,8p ve 11q21 **kazanımı**

-Histolojik diferansiyasyon ve karyotipik karmaşıklık arasında ters ilişki var.

-10q ve 18 q kaybı **zayıf prognozu göstermektedir.**

-p16,p21,p14,p27,siklin A,D,p53,VEGF,TGF Alfa, HER-2,EGFR **patogenez ve progresyonla ilişkili**

-**p53 mutasyonu veya HPV bağımsız olarak hücre siklusunun zedelenmesine** neden olurlar.

Vulvar YEHK karsinogenezisinde rol alırlar.

- **HPV protein E6 ya bağlanarak inaktive olur.**

-**HPV ile allelik imbalansın yüksek sıklığı** vardır. Buda HPV(+) VE HPV (-) ayrı patogenezi desteklemektedir, YEHK progresyon sırasında birçok genetik değişiklikler bulunmaktadır.

- Heterojeniz ,multipl ,birbiriyle yakın ilişkili klonal popülasyon
- HPV enfeksiyonları mitokondrial polimorfizme neden olurlar
- Ki-67 Lİ ↑YEHK komşuluğundaki epitelde de izlenir.
- Ki-67 Lİ ↑mitotik indeksle ilişkilidir.

-p53 mutasyon tipi vulvar karsinogenezisde oksidatif stresi göstermektedir.

.Liken skleroz gibi kronik degeneratif hastalıklarda sellüler oksidatif stresle ilişkilidir.

.p53 (+) diferansiye VIN ile ilişkilidir.

.Yüksek anaploidi p53 yüksek ekspresyonu ile birlikte.



SIVAS

****Prognoz ve prediktif faktörler**

-Rekürrens için risk faktörleri,

**İleri evre,tümör çapının >2.5 cm.,multifokalite,
kapiller-lenfatik aralık tutulması,VIN 2,VIN 3
birlikteliği,cerrahi sınır pozitifliği**

-Bağımsız prognostik faktörler

**Evre (E),LD tutulum yaygınlığı, tümör çapı,yaş,
tedavi şekli,**

-Tümör kalınlığı ↑,invazyon↑,LD (+) ↑

-5 yıllık yaşam E I %95-98,E II %87-90,E III %70-75
E IV %20-29

-İnvazyon ; parmağa benzer veya küçük düzensiz gruplar şeklinde ise prognoz kötü

.İnvazyon itici yapıda ise prognoz iyi

-Lokal rekürrens için cerrahi sınır çok önemli
8 mm.≤ %50 lokal rekürrens

-Lokal yayılım,klitoral, perineal ,vajen,
distal üretra (klitoris kökenli ↑),kemik,LD

-Fibromiksoid dermal yanıt prognoz kötü,LD (+)↑

-**Ki-67 Li** ↑ **prognoz kötü**

-p16,p21,p14,VEGF,CD44v3,v4,v9,v10,HER-2,
EGFR,MMP-12,kaspas 3,bcl2 nm 23-H1

linik sonuçlarla ilişkili

-**Tedavide** evreleme yapılır.

-**SLD erken evrede standard olması**
düşünülmektedir.

.**SLD metastaz için** gerekli,mikrometastazlar %20

- .SLD morbidite↓,lenfödem↓,hastanede kalma süresi↓,ateşli infeksiyonlar↓,**
- 4 LD (+) ≥ ekstrakapsüler yayılım,
ölüm 6 kez↑,rekürrens 10 kez ↑**
- Kan yoluyla akciğer,karaciğer metastazı**



SIVAS

**KAYNAKLAR

- 1-[Womens Health \(Lond Engl\)](#). 2009 Sep;5(5):555-63
- 2-[Eur J Surg Oncol](#). 2009 Jul;35(7):675-85. Epub 2008 Nov 2.
- 3-[Histopathology](#). 2009 Jan;54(2):156-73.
- 4-[Eur J Gynaecol Oncol](#). 2008;29(3):260-3
- 5-[Int J Gynecol Pathol](#). 2010 Mar;29(2):165-72.
- 6- [Surg Oncol](#). 2008 Sep;17(3):219-25. Epub 2008 Jun 16.
- 7-[Expert Rev Anticancer Ther](#). 2010 Jan;10(1):61-9.
- 8-[Gan To Kagaku Ryoho](#). 2006 Dec;33(13):1991-7.
- 9-[Obstet Gynecol](#). 2006 Mar;107(3):719-33.
- 10-[Int J Gynecol Pathol](#). 2011 Sep;30(5):497-504.
- 11-[Ginekol Pol](#). 2010 Jan;81(1):12-9.
- 12-[J Clin Pathol](#). 2009 Mar;62(3):212-8.

- 13-[Adv Anat Pathol](#). 2006 Jan;13(1):8-15.
- 14-[Hum Pathol](#). 2010 Oct;41(10):1475-85. Epub 2010 Jul 24.
- 15- [Mod Pathol](#). 2011 Feb;24(2):297-305. Epub 2010 Nov 5.
- 16-[Croat Med J](#). 2005 Jun;46(3):436-42.
- 17-[Womens Health \(Lond Engl\)](#). 2009 Sep;5(5):555-63.
- 18-[Curr Treat Options Oncol](#). 2000 Jun;1(2):177-90.
- 19-[British Journal of Cancer](#) (2005) 92, 222 – 224
- 20-[EJSO](#) 35 (2009) 675-685
- 21-[Am Fam Physician](#) 2002;66:1269-74,1276.
- 22-[Journal of Skin Cancer](#) Volume 2011, Article ID 951250, 7 pages
- 23-[Journal of Biomedical Science](#) 2010, 17:73
- 24-[Journal Of Biomedical Science](#) 2010, 17:73
- 25-[Yonsei Medical Journal](#) Vol. 46, No. 1, Pp. 155 - 158, 2005

- 26- *BMC Cancer* 2010, 10:324
- 27-*Am J Clin Pathol* 2006;126:266-276
- 28-*Oncology Research* Vol 12, No 3, 153–157
- 29-*Histopathology* 2009, 54, 156–173
- 30-*Robboy's Pathology Of The Female Reproductive Tract*, 2 Th Edition,66-72,Churchill Livingstone Elsevier,China,2009
- 31-*Blaustein's Pathology Of The Female Genital Tract*, 6 Th Edition,64-80, 2011,Springer Newyork,USA,
- 32-*Pathology&Genetics Tumours Of The Breast And Female Genital Organs* Iarc Press,Lyon 2003, Chapter 7,314-318
- 33-,*In Atlas Of Gynecologic Surgical Pathology*,2Th, Saunders,China,2008,32-37
- 34-*Diagnostic Gynecologic And Obstetric Pathology*, 2nd Edition , 2011,116-121,123-129